

**NIYOUSHA MATLOOBI
AGHDAM**

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2021



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**HASTANE ENFEKSİYONLARI LABORATUVARINDA
SAPTANAN RETROSPEKTİF SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NIYOUSHA MATLOOBI AGHDAM

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÜLSEREN AKTAŞ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

“ Aileme ithaf ediyorum. “

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerine yararlandığım danışman hocam Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ' a teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AĞAÇFIDAN' a, yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zaman beni destekleyen ve yanımda olan, çok sevdiğim aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmemiştir.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
TABLolar LİSTESİ.....	5
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	6
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	7
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4.BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	34
KAYNAKLAR.....	42
HAM VERİLER.....	48
FORMLAR.....	49
ETİK KURUL KARARI.....	50
PATENT HAKKI İZNİ.....	54
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	55

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İncelenen tüm rektal sürüntü örneklerinin kliniklere göre dağılımı.

Tablo 2. Üreme görülen tüm örneklerin gönderilen servislere ve üreme sonuçlarına göre dağılımı.

Tablo 3. Vankomisine dirençli enterokoklar ile birlikte üreyen karbapeneme dirençli Gram-negatif çomakların dağılımı.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Çalışmada şekil kullanılmamıştır.



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

HE: Hastane Enfeksiyonları

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NNIS: (National Nosocomial Infections Surveillance), Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyansı

CDC: (Centers for Disease Control and Prevention), Enfeksiyon Kontrol ve Önleme Merkezleri,

ÇAD: Çoğul Antibiyotik Dirençli,

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokoklar,

DSÖ: (World Health Organization-WHO), Dünya Sağlık Örgütü,

KDE: Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae*,

KÜE: Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae*,

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi,

CLSI: (Clinical and Laboratuvar Standards Institute), Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü,

BEAA: Bile Esculin Azide agar,

PYR: L-pyrrolidonly- β -naphthylamide hydrolyses,

KD: Karbapeneme Dirençli,

HKE: Hastane Kaynaklı Enfeksiyon,

NHSN: (National Healthcare Safety Network), Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı,

VR-*E. Faecium*: Vankomisine dirençli *E. faecium*,

KDKP: Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae*,

MYBÜ: Merkezi Yoğun Bakım Ünitesi,

GÇTS: Geleneksel Çin Tıbbı Servisi,

EuSCAPE: The European Survey of Carbapenemase-Producing

Enterobacteriaceae,

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.



ÖZET

Matloobi Aghdam, N. Hastane Enfeksiyonları Laboratuvarında Saptanan Retrospektif Sonuçların Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Hastaneler, sağlık hizmeti sunumu sırasında enfeksiyon kapma riskinin potansiyel kaynağıdır. Vankomisine dirençli enterokoklar ve karbapenemaz üreten Gram-negatif çomaklar kalıcı kolonizasyonlara ve çoklu ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarına neden olduklarından önemli hastane enfeksiyonu etkenlerindendir. Bu çalışmada, hastanemiz kliniklerinde yatan hastalara ait rektal sürüntü örneklerinin vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve karbapeneme dirençli (KD) Gram-negatif çomaklar yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastane Enfeksiyonları Araştırma Laboratuvarımıza hastanemizin değişik kliniklerinden 1-Ocak-2020 ile 31-Aralık-2020 tarihleri arasında gönderilen örneklerden VRE ve KD Gram-negatif çomaklar standart klinik laboratuvar yöntemleriyle üretilmiş ve tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile saptanarak sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İncelenen 2688 rektal sürüntüde, toplam 627 VRE suşu (%23.32, 627/2688) ve 741 rektal sürüntüde 150 (%20.24, 150/741) KD Gram-negatif çomak suşu izole edilmiştir. Üreme saptanan örnek sayısı dikkate alındığında 777 (% 28.9) örnekte üreme olmuştur. Üreyen bakterilerden 627'si (%80.7) vankomisine dirençli enterokok, 150'si (% 19.3) KD Gram-negatif çomak olarak tanımlanmıştır.

Üreme saptanan örnekler dikkate alındığında, VRE üremesi en sıklıkla iç hastalıkları servisinde (%45,43, 353/777) ve çocuk hastalıkları yoğun bakım-yenidoğan servisinde (%30,37, 236/777) saptanmıştır. Karbapeneme dirençli Gram-negatif çomak üremesi ise yalnızca çocuk hastalıkları yoğun bakım-yenidoğan servisinde %20.24 (150/741) oranında görülmüştür. Bunların 75'i KD *K. pneumoniae*;, 7'si KD *K. oxytoca*;, 26'sı, KD *Enterobacter türleri*;, 2'si KD *E. coli*: ve 40'ı KD *Acinetobacter türleri* olarak tanımlanmıştır. Tüm çocuk servislerinden saptanan toplam 296 izolatın 146'sı VRE'dir.

Hastane enfeksiyonları kontrolünün sağlanmasında yapılan süveyans çalışmaları ile her sağlık kuruluşu, kendi hastane florasındaki mikroorganizmaların direnç durumlarını ve dağılımlarını belirler. Elde ettiğimiz verilerin hastanemiz enfeksiyon kontrolü süreçlerine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hastane enfeksiyonu, süveyans, vankomisine dirençli enterokoklar, karbapenem dirençli bakteriler, enfeksiyon kontrol önlemleri.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmemiştir.

ABSTRACT

Matloobi Aghdam, N. Evaluation of Retrospective Results Found in the Hospital Infections Laboratory. Istanbul University, Institute of Health Science, Medical Microbiology Department. MSc thesis. Istanbul. 2021.

Hospitals are potential source of infection risk during healthcare delivery. Since vancomycin-resistant enterococci (VRE) and carbapenemase-producing Gram-negative rods cause persistent colonization and multi-drug resistant bacterial infections, they are important in nosocomial infections. In this study, we aimed to retrospectively evaluate rectal swab samples of patients hospitalized in our clinics in terms of VRE and carbapenem-resistant (CR) Gram-negative rods.

Standard clinical laboratory methods were used to isolate and identify CR Gram-negative rods and VRE from samples sent to our Hospital Infections Research Laboratory between 1.January.2020-31.December.2020. Antimicrobial susceptibilities were determined by disk diffusion method and results were evaluated according to CLSI criteria.

A total of 627VRE (23.32%) were isolated from 2688 rectal swabs and 150 (20.24%) CRGram-negative rods from 741 rectal swabs samples. Culture was positive in 777 (28.9%) specimens and 627 (80.7%) isolates were VRE, 150 (19.3%) were CR Gram-negative rods.

In culture positive specimens, VRE was most frequently detected in internal medicine ward (45.43%, 353/777) and pediatric intensive care-neonatal ward (30.37%, 236/777). CR Gram-negative rod was observed as 20.24% (150/741) only in pediatric intensive care-neonatal ward. 75 of these strains were CR *K.pneumoniae*, 7CR *K.oxytoca*, 26CR *Enterobacter* spp, 2,CR *E. coli* and 40CR *Acinetobacter* spp. In pediatric services, 146 of total 296 isolates were VRE.

With the surveillance studies carried out in the control of hospital infections, each health institution determines the microorganisms that make up its own hospital flora, their resistance status and their distribution. We believe that the data we obtain will contribute to the infection control processes of our hospital.

Key Words: Nosocomial infection, surveillance, vancomycin-resistant enterococci, carbapenem-resistant bacteria, infection control measures.

The present work was not supported by the Research Fund of Istanbul University.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları (HE), tıptaki gelişmelerle birlikte gündemimize giren ve tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde 1960'lı yıllarda hastanelerde sürveyans çalışmaları başlatılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde 1987 yılında HE'nin var olup olmadığını belirlemek veya saptanan enfeksiyonu tanımlamak için Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyansı (National Nosocomial Infection Surveillance - NNIS)'na katılan hastanelerde uygulanmak üzere Enfeksiyon Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) tarafından bir dizi tanımlar getirilmiş ve 1988'de uygulanmaya başlanmıştır. Bu tanımlamalar daha sonra dünyanın her yerinde kullanılmıştır (2).

Ülkemizde bu sorunun ortaya çıkışı 1990'lü yıllarda olmuştur. 2005 yılında yataklı kurumlarda enfeksiyon kontrolü komitelerinin kurulması zorunlu hale getirilmiştir (3). Yaklaşık 450.000 – 700.000 hasta, hastanede kaldıkları süre içinde en az bir HE kazanmaktadır. Bu nedenle HE'nin takibi ve gözetimi, önleme ve kontrol programları için çok önemli bir faaliyet olarak kabul edilmektedir (4). Mikrobiyoloji laboratuvarının kayıtları sürveyansın temel kaynağıdır. Bu nedenle, laboratuvarından gelen mikrobiyolojik ve immünolojik raporlar, endemik ve epidemik hastane enfeksiyonlarına ilişkin araştırmaların başlangıç noktasını oluşturur (5).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar olarak da adlandırılan nozokomiyal enfeksiyonlar, hastaneye yatıştan 48 saat sonra ortaya çıkabilirler. Bu enfeksiyonlar bazen hasta taburcu olduktan sonra da meydana gelebilirler. Hasta hastanede kalış süresince çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Bu mikroorganizmaların enfeksiyona yol açma olasılığı, kısmen mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara direncine, virülans faktörlerine ve bakteri inokulumu gibi özelliklere bağlıdır (6).

Sağlık hizmetleri hem enfekte kişilerin hem de enfeksiyon riski yüksek olan kişilerin bir araya geldiği bir ortamdır. Hastaneye kabul edilen enfeksiyonlu veya patojenik mikroorganizma taşıyıcısı olan hastalar, eğer bu yönde kontrolleri yapılmaz ise diğer hastalar ve personel için potansiyel enfeksiyon kaynağı olurlar.

Enterokoklar, çeşitli antimikrobiyallere doğal dirençlidir ve hem virülans özellikleri ve hem de çoğul antibiyotik dirençli (ÇAD) kazanabilme kapasitelerinden dolayı önemli nozokomiyal patojenlerden biri olarak kabul edilmişlerdir (7). Vankomisin, ÇAD gösteren

enterokokal enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en güvenilir antibiyotik olmuştur. 1980'lerin sonlarında enterokoklarda vankomisin direncinin ortaya çıkması, bu enfeksiyonların tedavisini önemli bir sorun haline getirmiştir. Hastane ortamı antibiyotiklerin seçici baskısı nedeniyle dirençli Gram-negatif bakterilerin çoğalması için son derece uygundur. Böyle mikroorganizmaların neden olduğu HE'lerin önemi artmakta ve tedavisi zorlaşmaktadır (8). Karbapenemler, uzun zamandır ÇAD Gram-negatif patojenlere karşı en aktif ve güçlü ajanlar olarak kabul edilmektedir (9). Ancak, ÇAD mikroorganizmaların neden olduğu hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan dolayı, karbapenemlerin kullanımı kısıtlanmakta ve mevcut antibiyotiklerle HE'lerin tedavisi zorlaşmaktadır (10).

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemini oluşturmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının kontrolünün sağlanmasında sürveyans çalışmaları esastır. Böylece, hastanenin kendi florasını oluşturan mikroorganizmalar ve direnç paternleri belirlenir. Elde edilen enfeksiyon etkenleri ve oranları doğrultusunda her hastane kendine özgü enfeksiyon oranlarını belirler. Yüksek riskli servisleri saptayarak bu doğrultuda enfeksiyon kontrol önlemlerini almalı ve sağlık personelinin eğitimi programlarını gereksinime göre yeniden düzenlemelidir. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her üitedeki hastane enfeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi doğru önleme stratejilerinin geliştirilmesine imkan sağlar (11-13).

Tez çalışmasında, 1-Ocak-2020 ile 31-Aralık-2020 tarihleri arasında Hastane Enfeksiyonları Araştırma Laboratuvarı'nda incelenmiş olan rektal sürüntü örneklerinin önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olan vankomisine dirençli enterokok ve karbapeneme dirençli Gram-negatif çomaklar yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

1950'li yılların sonralarından itibaren sıklığı artan ve günümüzde de devam eden hastane enfeksiyonları tüm dünya ülkelerinin önemli sağlık problemlerinden biridir (5).

"Hastane kaynaklı enfeksiyonlar" olarak da adlandırılan nozokomiyal enfeksiyonlar, yatıştan 48 saat sonra meydana gelebilir. Yatış anında inkübasyon döneminde olmayan, hastalar hastaneye yattıktan sonra gelişen enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar bazen taburcu olduktan sonra da ortaya çıkarlar (6, 14).

Hasta, hastanede yatışı süresince çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Hasta ile bir mikroorganizma arasındaki temas tek başına hastalığın gelişmesine neden olmaz. Diğer başka faktörler de nozokomiyal enfeksiyonların meydana gelmesini ve sıklığını etkiler. Enfeksiyona yol açma olasılığı, kısmen mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara direncine, virülans faktörlerine, bakteri yoğunluğuna bağlıdır (6). Hastaneye yatış sırasında hasta, hastane ortamı, sağlık personeli ve diğer enfekte hastalar aracılığıyla patojenlere maruz kalır (15). Hastane enfeksiyonlarına, hastanedeki başka bir kişiden bulaşan bir mikroorganizma (çapraz enfeksiyon) veya hastanın kendi florası (endojen enfeksiyon) neden olabilir. Enfeksiyon etkeni olan bazı mikroorganizmalar hastane ortamındaki cansız bir nesneden veya yakın zamanda enfekte bir hastanın çıkartılarıyla kontamine olmuş maddelerden elde edilebilir (çevresel enfeksiyon). Kontamine nesneler veya maddeler doğrudan dokulara veya normal olarak idrar yolu ve alt solunum yolu gibi steril bölgelere ulaşabilir. Böylece hastane enfeksiyonları gelişebilir (6).

Hastane enfeksiyonları tıptaki gelişmelerle birlikte gündemimize giren ve tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bu enfeksiyonlar dünya çapında gelişmiş ülkelerde %7, gelişmekte olan ülkelerde ise %10'unu oluşturmaktadır (15). Gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır çünkü hastalık önleme ve kontrol politikaları ya yoktur, yetersiz uyarlanmıştır ya da yeterince finanse edilememiştir (16).

Ülkemizde bu sorunun ortaya çıkışı 1990'lı yılların ortalarına rastlamaktadır ve yaklaşık 450.000-700.000 hasta, hastanede kaldıkları süre boyunca en az bir HE kazanmaktadır. Bu nedenle, HE' nin izlenmesi, önleme ve kontrol programları için çok önemli bir faaliyet olarak kabul edilmektedir (3, 4).

Hastane enfeksiyonlarının prevalansı hastaneler arasında önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir (17). Hastane ortamları karmaşık olduğundan, bu tür enfeksiyonlar için risk faktörleri farklı enfeksiyonlar arasında değişiklik gösterir (18). Bu enfeksiyonlar tıbbi bakım altındaki hastalarda ortaya çıkar (15). Maliyeti ve mortalitesi yüksek, ancak önlenabilir enfeksiyonlar olan hastane enfeksiyonları son yıllarda giderek önem kazanmıştır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında HE'nin var olup olmadığını belirlemek veya saptanan enfeksiyonu tanımlamak için NNIS'e katılan hastanelerde uygulanmak üzere CDC tarafından bir dizi tanımlar getirilmiş ve 1988'de uygulanmaya başlamıştır. Bu tanımlamalar daha sonra dünyanın her yerinde kullanılmıştır (2).

Bakteriler, nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu en yaygın patojenlerdir. Bazıları hastanın doğal florasına aittir ve yalnızca hastanın bağışıklık sistemi zayıfladığında enfeksiyona neden olurlar (15). Enfeksiyon bulaşmasını etkileyen önemli faktörler arasında hastanın yaşı, bağışıklık durumu, altta yatan hastalıkları ve tanısal ve terapötik girişimler yer alır. Kan, lösemi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği veya edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi kronik hastalıkları olan hastaların immün sistemleri zayıf olduğu için fırsatçı patojenlerle enfekte olma riskleri yüksektir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar veya radyoterapi, enfeksiyona karşı direnci azaltabilir. Biyopsiler, endoskopik muayeneler, kateterizasyon, entübasyon / ventilasyon ve cerrahi işlemler gibi birçok modern tanı ve tedavi işlemleri enfeksiyon riskini artırır (6).

Sağlık hizmetleri, hem enfekte kişilerin hem de enfeksiyon riski yüksek olan kişilerin bir araya geldiği bir ortamdır. Hastaneye kabul edilen enfeksiyonlu veya patojen bir mikroorganizma taşıyıcısı olan hastalar, diğer hastalar ve personel için potansiyel enfeksiyon kaynaklarıdır. Hastane içindeki kalabalık koşullar, hastaların bir birimden diğerine sık sık nakledilmesi ve enfeksiyona yüksek derecede duyarlı hastaların bir bölgede yoğunlaşması (ör. Yeni doğan bebekler, yanık hastaları, yoğun bakım), nozokomiyal enfeksiyonların gelişimine katkıda bulunur. Mikrobiyal flora, daha sonra hastaların hassas vücut bölgelerine temas eden nesneleri, cihazları ve malzemeleri kontamine edebilir. Enfeksiyon genellikle operasyon sırasında edinilir; ya ekzojen olarak (örneğin havadan, tıbbi cihazlardan, cerrahlardan ve diğer personelden) ya da endojen olarak derideki floradan veya nadiren ameliyatta kullanılan kandan bulaşabilir. Ana risk faktörü, büyük ölçüde operasyonun uzunluğuna ve hastanın genel durumuna bağlı olan işlem sırasındaki kontaminasyonun yoğunluğudur (6).

Nozokomiyal enfeksiyonlar enfeksiyon kontrol programları uygulayarak kontrol altına alınabilir. Antimikrobiyal kullanımı ve gelişebilecek direnci kontrol altında tutabilmek için, antibiyotik kontrol politikası uygulanabilir (15). Hastane enfeksiyonlarının sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı hastanenin farklı birimlerine göre değişmektedir (8, 19). Hastanelerde; yatak, kapı kolu, stetoskop vb. üzerinde uzun süre yaşayabilirler, sağlık çalışanlarının elleri ve kullanılan malzemeler patojen mikroorganizma ile kontamine olabilir ve bu mikroorganizmanın hastadan hastaya taşınması sonucunda ciddi hastane enfeksiyonlarına ve nozokomiyal salgınlara neden olabilirler (20).

Bir hastane enfeksiyonu problemi için aşamalı bir araştırma programı önerilmekte ve bu aşamaların tümünde laboratuvar görev almaktadır. Gelişmiş ülkelerde 1960'lı yıllarda hastanelerde sürveyans (olguların izlenmesi, takibi) çalışmaları başlatılmış ve bu görev her hastanede kurulan hastane enfeksiyonu kontrol komitelerine verilmiştir. Ülkemizde, 2005 yılından itibaren her hastanede hastane enfeksiyonu kontrol komitesi oluşturulması zorunlu hale getirilmiştir (3).

Sürveyans; enfeksiyonlu hastaları, enfeksiyon kaynaklarını, nozokomiyal enfeksiyonla ilişkili faktörleri saptamaya yarar. Bir hastanede hastane enfeksiyon sürveyansı yapılacaksa ya da yapılıyorsa, öncelikle amaçların iyi belirlenmesi gerekmektedir. Amaçlar sabit değildir, zaman içinde değişebilir. Hastanede yeni girişimsel işlemlerin uygulanmaya başlanması, hastane enfeksiyonu etkeni olan bakterilerde direnç durumunun değişmesi, etken olan bakteri cinslerinin değişmesi gibi durumlarda hedefler tekrar belirlenmelidir (14).

Mikrobiyoloji laboratuvarının kayıtları sürveyansın temel kaynağıdır. Laboratuvar sonuçları klinik bulgular ile desteklendiğinde hastane enfeksiyonları yüksek bir doğruluk oranı ile tanımlanabilmektedir. Bu nedenle laboratuvardan gelen mikrobiyolojik ve immünolojik raporlar, endemik ve epidemik hastane enfeksiyonlarına ilişkin araştırmaların başlangıç noktasını oluşturur (5).

Hastane enfeksiyonlarından sorumlu patojenler; bakteriler, virüsler ve mantarlar olabilir. Bu mikroorganizmalar, farklı hasta popülasyonlarına, tıbbi tesislere ve hatta bakımın verildiği ortamdaki farklılıklara bağlı olarak değişir. En sık görülen enfeksiyon türleri arasında kan dolaşımı enfeksiyonları, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve ventilatörle ilişkili pnömoni bulunur (15).

Hastane enfeksiyonlarının başlıca klasik etkenleri, aerop Gram-pozitif koklar ve Gram-negatif çomaklardır. Uzun yıllardan beri en önemli endokardit etkenlerinden biri olarak bilinen enterokokların nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasındaki yeri ve önemi 1970'li yılların ortalarından itibaren giderek artmıştır (21).

Enterokoklar, insan ve hayvanların gastrointestinal sistem florasının üyesi olmakla birlikte, doğada yaygın olarak bulunurlar (20). Çeşitli antimikrobiyallere (ör. penisilin, ampicilin ve çoğu sefalosporin) doğal dirençlidirler. Bu dirençleri ile birlikte virülans özellikleri ile çoklu ilaç direncini taşıyan plazmitleri kazanma kapasiteleri nedeniyle önemli nozokomiyal patojenler olarak kabul edilirler. Enterokoklar, tedavi de kullanılan son çare antimikrobiyaller olan glikopeptid antibiyotiklere ve kinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi antimikrobiyal ajanların klinik olarak kullanılmasının ardından, hızla direnç geliştirebilirler (7).

Modern küçük hayvan veteriner hastaneleri, karmaşık yaralanmaları veya hastalıkları olan evcil hayvanlar için gelişmiş teşhis ve tedavi müdahaleleri sağlar. Bu tür hastaların bakımı genellikle karbapenemler, florokinolonlar ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler gibi kritik öneme sahip antimikrobiyallerin kullanımını içerir. Bu tür geniş etkili antimikrobiyallerin kullanımı, küçük hayvan hastanesi ortamlarında karbapeneme dirençli enterobakter türleri gibi ÇAD bakteriler için seçim baskısını artırabilir (22).

Antimikrobiyal direnç, insan ve hayvan sağlığı hizmetlerinde artan zorluklara neden olur ve halk sağlığı için ciddi bir tehdittir. Çoğul antibiyotik dirençli mikroorganizmalar, insanlar, hayvanlar ve çevre arasında taşınabilmeleri nedeniyle, antimikrobiyal dirençle mücadelede ortak yaklaşım sağlanmalıdır. Antimikrobiyallerin yanlış ve aşırı kullanımına ek olarak, sağlık hizmetleriyle ilişkili bulaşma, antimikrobiyal direncinin gelişmesinde ve yayılmasında üçüncü ana faktör olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon önleme ve kontrol çalışmaları, çoklu antimikrobik dirençli mikroorganizmaların bulaşma ve yayılma riskini azaltmak için uygulanır (22).

Enterokoklarda aktarılabılır antimikrobiyal direnç ilk olarak 1970'lerin başında tanımlanmıştır. 1980'lerin sonlarında *Enterococcus faecium* suşunda aktarılabılır yüksek düzey vankomisin direncinin tespiti ve moleküler tanımlanması, enterokoklarda antimikrobiyal direnç mekanizmalarına olan ilgiyi daha da artırmıştır. Moleküler biyolojik çalışmalar, enterokoklarda transfer edilebilir dirençle ilgili önemli mobil genetik elementleri ve karmaşık işlevsel özelliklerini aydınlatmıştır. Bununla birlikte, mobil genetik elementlerin moleküler epidemiyolojisi, genetik içerikleri ve bileşimleri, tanımlanmış

antimikrobiyal dirençlerin yayılmasına ilişkin katkıları hakkındaki bilgilerde önemli eksiklikler vardır. Moleküler tiplendirme yöntemleri ile elde edilen enterokokal genom bilgileri, bu eksiklikleri gidermede yeni bilgiler sağlamıştır (23). Bugüne kadar, enterokoklar için vankomisin direnci ile ilgili operonlar, *vanA*, *B*, *C*, *D*, *E*, *G*, *L*, *M* ve *N* olarak tanımlanmıştır (7).

Kısa bir süre öncesine kadar ÇAD enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en güvenilir antibiyotik vankomisindi. Vankomisin direncinin ortaya çıkışı enterokokal infeksiyonların tedavisini önemli bir sorun haline getirmiştir. Bu tür dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler sayıca çok kısıtlıdır ve bunların çoğu henüz etkinliği tam olarak kanıtlanmamış deneme aşamasındaki ilaçlardır. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olması hastane ortamında çoğalmasını ve yayılımını kolaylaştırıcı yönde etki yapmaktadır. Kısa bir süre içinde VRE suşları diğer Avrupa ülkelerine ve ABD'de yayılmış, Vankomisine dirençli enterokokların etken olduğu çok sayıda hastane epidemisi bildirilmiştir (21).

Vankomisine dirençli enterokoklar, ciddi ÇAD enfeksiyonlar ve kalıcı kolonizasyonla ilişkili hem tıbbi hem de halk sağlığı açısından önemlidir (7). Çoğul antibiyotik dirençli enterokokların ortaya çıkmasının arkasındaki önemli nedenler, beta-laktamlar ve aminoglikozitler gibi antimikrobiyal ajanlara yapısal direnç ve glikopeptidlere, kinolonlara, tetrasiklinlere, makrolidlere ve streptogramine karşı transpozon ve plazmidler gibi hareketli elementler aracılığıyla veya direnç genlerinin yatay transferi yoluyla elde edilen direnci içerir. Vankomisinin etki şekli, yapı taşlarını hedef alarak hücre duvarı oluşumunu engellemektir (24).

Vankomisine dirençli enterokoklar, özellikle büyük hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde enfektif endokardit, kan dolaşım enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bulaşma, kolonize veya enfekte hastalardan direkt temas yoluyla veya sağlık çalışanlarının elleri ile indirekt temas yoluyla veya kontamine hasta bakım aletleri veya çevresel yüzeyler yoluyla olmaktadır (20). Enterokokların hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilen mikroorganizmalar olmalarının en önemli nedeni sık kullanılan birçok antibiyotiğe karşı yapısal direnç taşımaları, ayrıca kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır (21).

Günümüzde HE'de Gram-pozitif bakteriler daha sık görülmesine rağmen Gram-negatif bakterilerin önemi devam etmektedir. Hastane ortamı antibiyotiklerin seçici baskısı nedeniyle Gram-negatif bakterilerin çoğalması için son derece uygundur (8). Karbapeneme

dirençli ve ÇAD Gram-negatif bakterilerin neden olduğu hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda karbapenemlerin kullanımı kısıtlanmaktadır (10).

Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle bunların neden olduğu HE'lerin önemi artmakta ve mevcut antibiyotiklerle bu enfeksiyonların tedavisi zorlaşmaktadır (8). Antimikrobiyal direnç, etkili ve güvenli alternatif tedavi seçeneklerinin bulunmamasından dolayı karbapenemlere karşı artan direnç özel bir endişe kaynağı olmakla birlikte, halk sağlığı için en büyük tehditlerden biri haline gelmiştir. Klinik önemi olan karbapenem dirençli Gram-negatif bakteriler arasında *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve daha yakın zamanda *Stenotrophomonas maltophilia* yer alır. Kolistin ve tigesiklin, bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde birinci basamak ajanlar olarak kullanılmıştır; bununla birlikte, diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldıklarında bile bunların etkinlikleri konusunda belirsizlikler vardır (9).

Daha yakın zamanlarda, belirli karbapeneme dirençli patojenlere karşı aktiviteye sahip birkaç yeni ajan, klinik kullanım için onaylanmıştır. Bunlar arasında seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, plazomisin, eravasiklin ve sefiderozol bulunur. Ek olarak, fosfomisin yeni bir intravenöz formülasyonda yeniden geliştirilmiştir. Karbapenem dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara özgü bu yeni ajanların klinik etkililiğine ilişkin veriler yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır ve genellikle daha önceki mevcut en iyi tedaviye göre daha yeni ajanların tercih edildiği görülmektedir. Karbapeneme dirençli Gram-negatif enfeksiyonlar için daha fazla tedavi seçeneği yaygın olarak kullanılabilir hale geldikçe, antimikrobiyal yönetiminin rolü, bu yeni ajanların doğru kullanımının sağlanmasında çok önemli hale geleceği ön görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (WHO-World Health Organization) tarafından 2017 yılında yayınlanan antibiyotiğe dirençli bakterilerin küresel öncelik listesinde, yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi için kritik öncelik olarak belirlenen 4 patojenden 3'ü, karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) dahil olmak üzere karbapeneme dirençli patojenlerdir (9).

Enterobacteriaceae, bağırsaktan vücudun diğer bölgelerine bulaştığında enfeksiyonlara neden olur. *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alırlar. Karbapeneme karşı yüksek dirençleri, enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırır (15). Nozokomiyal karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE) enfeksiyonları, önemli bir küresel sağlık sorunudur ve artmış morbidite ve mortalite ile

ilişkilidir. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile rektal kolonizasyon, sonraki endojen KÜE enfeksiyonlarına yol açan bakteriyel yayılım için bir risk faktörüdür. Bu nedenle, bu patojenlerin yayılmasını sınırlamak için etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması çok önemlidir. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılarına yönelik kontrol önlemlerinin eksikliği, sağlık bakımı ortamlarında KÜE'nin yayılmasına yol açmıştır. Asemptomatik KÜE kolonizasyonu taraması yapan ve kontrol önlemlerini uygulayan hastalar, hastadan hastaya bulaşmayı azaltabilir (25).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*, yüksek düzeyde antimikrobiyal direnci, klonal yayılma ve yatay gen transferi nedeniyle en sorunlu mikroorganizmalardır. Karbapenemazlar, Ambler sınıf A β -laktamazları (örn. KPC ve GES), sınıf B metallo- β -laktamazları (örn., NDM, VIM, IMP ve SPM) ve sınıf D β -laktamazları (örn., OXA-48 ve OXA-181) içerir (25, 26).

Klebsiella pneumoniae ve *Escherichia coli* gibi *Enterobacteriaceae* ailesinde daha sık karşılaşılan türler arasında kazanılmış karbapenem direnci, ilk defa 1990'larda metallo- β -laktamazların üretimi ile ortaya çıktı. Bununla birlikte, direnç ancak 2000'lerin başında karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'nin ortaya çıktığı ve ardından ABD'deki sağlık tesislerinde yayıldığı zaman önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastanelerde sağlıkla ilişkili enfeksiyonlara neden olan *K. pneumoniae*'nin %10'undan biraz fazlası şu anda karbapenem dirençlidir ve bunun çoğu KÜE bakterilerinden kaynaklanmaktadır. Bunu Türkiye'de oksasilinaz (OXA-48) karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* ve Hindistan'da Yeni Delhi metallo- β -laktamaz (NDM) üreten *E. coli* izledi. OXA-48 ve NDM karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* artık dünya çapında tanımlanmıştır ve Hindistan'da ikincisinin durumu özellikle endişe verici görünmektedir (9).

Rutin olarak uygulanan antibiyotik duyarlılık testleri başta *Klebsiella* türleri ve *E. coli* olmak üzere Gram-negatif bakterilerde beta-laktam direncini göstermede yetersizdir. Bu testlerle in vitro olarak beta-laktam antibiyotiklere duyarlı oldukları saptanan bazı suşlar in vivo olarak dirençli bulunmakta ve bu durum tedavide başarısızlığa yol açmaktadır (27).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, KDE halk sağlığı için önemli bir tehdittir. Hem hastane hem de toplum ortamlarında, NDM en yaygın karbapenemaz enzim türlerinden biridir ve karbapenemler dahil geniş bir β -laktam antibiyotik yelpazesini hidrolize eder. *Enterobacteriaceae*'de *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, bla_{NDM}'nin en yaygın konakçılarıdır (28).

Acinetobacter türleri hastane enfeksiyonlarının en sık etkeni olan non-fermentatif Gram-negatif mikroorganizmalardır. Çoklu antibiyotik direnci kazanma yetenekleri, çevresel yüzeylerde uzun süre yaşayabilme özellikleri ve salgınlar oluşturabilmeleri ile önemleri giderek artmaktadır. Karbapenem grubu antibiyotikler geniş etki spektrumları ile bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde halen en etkili antibiyotikler olmasına karşın, karbapenemlere karşı gelişen direnç, tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılması, tedaviyi yönlendirme ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir (29).

Acinetobacter türleri yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen enfeksiyonlardan sorumlu patojenik bakterilerdir. *Acinetobacter* türleri genel olarak virülansı düşük patojenlerdir, sağlıklı bireylerde ve konak savunma mekanizması normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı, enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (11, 15).

Acinetobacter baumannii, sıklıkla sağlıkla ilgili salgınlardan sorumludur. Bakteri, ortalama 17,5 ay insan derisini ve hastaların gastrointestinal yolunu kolonize edebilir ve kuru cansız yüzeylerde 3 gün ila 5 ay kalıcı olabilir. Zamanla *A. baumannii*, ÇAD Gram-negatif bakterilere bağlı olarak hastanede edinilen enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan karbapenemler dahil geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı artan bir direnç kazanmıştır (30).

Karbapenemler çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında tercih edilen antibiyotiklerdir. Kazanılmış karbapenem direnci sıklıkla IMP-, VIM- ve SIM- tipi metallo-beta-laktamazlar ya da OXA- tipi karbapenamazlar ile ilişkilidir. OXA-23, OXA-24, OXA-58 tip sınıf D karbapenamazlar ve doğal oksasilinaz (OXA-51)'ın aşırı üretimi *A. baumannii*'de kazanılmış karbapenem direncinden sorumludur (31).

P. aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında bulunan çok sayıda farklı direnç mekanizmaları nedeniyle duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bunun yanında test edilen antibiyotiğin özellikleri de duyarlılık test sonuçlarını etkilemektedir. Örneğin, imipenem, stabil olmaması nedeniyle kolayca parçalanabilmektedir. Meropenem ise imipeneme göre daha stabil olmasına karşın, her iki antimikrobiyal için de duyarlılık panelleri, disklerin monitörizasyonu ve saklama

koşullarının takibi gereklidir. Bu nedenle CDC, tüm karbapenemlere dirençli ve az duyarlı izolatların farklı bir yöntemle doğrulanmasını önermektedir (29).

Kan dolaşımı enfeksiyonları, %12 - %25 ölüm insidansı oranı ile ölümcül hastane enfeksiyonlarıdır. Hastada uzun süreli katater kullanımı, ciddi kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir ve bu da sağlığın bozulmasına ve bakım maliyetinin artmasına yol açar. Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde 2008'den 2013'e kan dolaşımı enfeksiyonların'da %46 düşüş olmasına rağmen, yine de ABD' de her yıl yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ve acil servislerde tahminen 30,100 enfeksiyon meydana gelmektedir (15).

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlar, dünya çapında en yaygın nozokomiyal enfeksiyon türüdür. İstatistiklere göre 2011 yılında rapor edilen enfeksiyonların %12'sinden fazlasını idrar yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarına hastaların doğal mikroflorası neden olur. İçeriye yerleştirilen kateterler, bakterinin girişi için bir kanal görevi görür. Cerrahi alan enfeksiyonlar, nozokomiyal enfeksiyon olup, ameliyat edilen hastaların %2-5' inde görülebilmektedir. Bunlar, esas olarak *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu ikinci en yaygın nozokomiyal enfeksiyon türüdür ve uzun süre hastanede kalmaya ve ölüm riskine neden olur. Cerrahi alan enfeksiyonlarının %20'sinde, etken patojen mikroorganizma hastanın mikroflorasından kaynaklanmaktadır. Ventilatörle ilişkili pnömoni, mekanik destekli ventilatör kullanan hastaların %9-27'sinde gelişen nozokomiyal pnömonidir. Genellikle trakeal entübasyondan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkar. Bakterilerin yanı sıra virüsler de hastane enfeksiyonunun önemli bir nedenidir. Tüm hastane enfeksiyonlarının %5'inin virüslerden kaynaklandığını bildirilmiştir. El-ağız, solunum yolu ve fekal-oral yolla bulaşabilirler. Mantar parazitleri, bağışıklığı zayıflamış bireylerde nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan fırsatçı patojenlerdir. *Aspergillus* türleri çevresel kontaminasyon yoluyla enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* da hastanede kalış süresince enfeksiyona neden olabilir (15).

Bu tez çalışmasında, 1-Ocak-2020 ile 31-Aralık-2020 tarihleri arasında Hastane Enfeksiyonları Araştırma Laboratuvarı'nda incelenmiş olan rektal sürüntü örneklerinin önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olan vankomisine dirençli enterokok ve karbapeneme dirençli Gram-negatif çomaklar yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 (bir yıl) tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli bölümlerinde yatan hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri değerlendirilmiştir. Her hafta rutin olarak alınan örnekler transport besiyeri (Stuart Taşıma Ortamı, LETSSWAB, Toprak Sağlık Ürünleri, Türkiye) ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hastane Enfeksiyonları Araştırma Laboratuvarı'na getirilerek bakteriyolojik yönden incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm servislerden alınan 2688 rektal sürüntü örneğinde VRE varlığı araştırılmış, karbapenemaz üreten Gram negatif çomaklar ise yalnızca Çocuk Hastalıkları Yoğun Bakım , Çocuk Hastalıkları Yenidoğan 1. Düzey, 2. Düzey ve 3. Düzey Yoğun Bakım servislerinden ve Çocuk Yoğun Bakım (Çocuk Cerrahisi) servisinden toplanan 741 örnekte araştırılmıştır.

3.1. GEREÇLER

3.1.1. KULLANILAN BESİYERLERİ VE SARF MALZEMELER

3.1.1.1. Besiyerleri

MHB (Mueller-Hinton buyyon),

MHA (Mueller Hinton agar),

Bile Esculin Azide agar (BEAA),

MacConkey agar,

DNaz agar,

TSI agar (Triple Sugar Iron agar),

MIO (Indole-Motility-Ornithine),

Clark-Lubs,

TSB (Tryptic Soy broth).

Stuart Taşıma Ortamı

Tüm besiyerleri ticari olarak sağlanmıştır. Her bir besiyeri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda tartılıp 1 L distile su içinde erimesi sağlandıktan sonra, pH kontrolü yapılmış ve otoklavda 121 °C'de 20 dakika steril edilmiştir.

Antibiyotik ilaveli her bir besiyerleri için, toz antibiyotik 1 litre besiyeri için istenen konsantrasyona göre hesaplanıp tartılmıştır. Ayrı bir tüpte 3-5 ml steril-distile su içinde çözündürüldükten sonra, 50-55 C'ye soğutulmuş besiyerine ilave edilerek karıştırılmış ve petrilere dökülmüştür (33, 36).

Her bir antibiyotik miktarı aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$\text{Antibiyotik miktarı (mg)} = \frac{\text{Çözücünün hacmi (ml)} \times \text{İstenen konsantrasyon}(\mu\text{g/ml})}{\text{Antibiyotiğin aktivitesi} (\mu\text{g/mg})}$$

3.1.1.2. Ayıraçlar ve Sarf Malzemeler

Ayıraçlar: Kovaks, HCL, Alfa-naftol ve KOH ayıraçları

Sarf Malzemeler: Petri kutuları, Eküvyon çubukları, Watman kağıtları, Cam tüpler (16 x 1.5 cm)

3.1.2. KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER VE STANDART SUŞLAR

3.1.2.1. Toz antibiyotikler

Vankomisin için; aktivitesi 1050 µg/mg olan toz maddeden 0,0057 gr tartılarak 3-5 cc steril distile suda çözülmüş ve 50-55 °C'ye gelmiş 1 L bile esculin azide agar besiyerine ilave edilmiştir.

Meropenem için; potensi %98.0 olan toz maddeden 0.0030 gr tartılarak 3-5 cc steril distile suda çözülmüş ve 50-55 °C ye gelmiş 1 L BEAA besiyerine ilave edilmiştir.

3.1.2.2. Antibiyotik diskleri

Ticari olarak satın alınan antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

Vankomisin: 30 µg

Teikoplanin: 30 µg

İmipenem: 10 µg

Meropenem: 10 µg

Ertapenem: 10 µg

3.1.2.3. Standart suşlar

Bacillus subtilis var niger ATCC 9372

Enterococcus faecalis ATCC 29212

Escherichia coli ATCC 25922

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. ÖRNEKLERİN EKİMİ

Materiyallerin ekimi için vankomisin direnci tarama besiyeri olarak, 6 mg/L Vankomisin (Vankomisin HCL, Multicell) ilave edilmiş Bile Esculin Azide agar (BEAA) (Bile Esculin Azide Agar, Biolab Zrt., Macaristan) ve karbapenem direnç tarama besiyeri olarak 3 mg/L meropenem (Meropenem Trihydrate, Tokyo Chemical Industry Co., LTD. Japonya) ilave edilmiş MacConkey agar (BBL™ MacConkey Agar, BD;Becton, Dickinson and company, USA) besiyerleri kullanılmıştır. Çocuk Hastalıkları Yoğun Bakım - Yenidoğan ünitelerin'dan gelen rektal sürüntü örnekleri hem VRE yönünden vankomisinli Bile Esculin Azide agar ve hem de karbapenemaz üreten bakterilerin varlığı yönünden meropenemli MacConkey agar besiyerlerine ekilirken, diğer kliniklerden gelen örnekler yalnızca Vankomisinli Bile Esculin Azide agar besiyerlerine ekilmiştir.

Çocuk yenidoğan-yoğun bakım ünitesi dışındaki diğer tüm servislerden gelen rektal sürüntü örneklerinin karbapenem direnci araştırması, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmaktadır. Vankomisin, Bile Esculin Azide agar besiyerine 50-55 °C'de konsantrasyonu 6 mg/L olacak şekilde ilave edilmiştir. Meropenem konsantrasyonu 3 mg/L olacak şekilde 50-55 °C'de MacConkey agar besiyerine ilave edilmiştir (32, 33).

Her bir petri iki hasta için kullanılmıştır. Ekim için transport besiyerindeki örneğin alındığı pamuklu eküvyon steril şartlarda iki çeyrek alandan birincisine döndürülerek değiştirilmiştir. Daha sonra steril öze ile açığı ortay çizilerek birinci ve ikinci alana azaltma yöntemiyle ekilmiştir. Petrinin diğer yarısına başka bir hastanın materyali aynı şekilde ekilmiştir. Ekimden sonra tüm besiyerleri 35 °C'deki etüve kaldırılmış ve 24 saat inkübe edilmiştir. Ertesi gün petriler etüvden çıkarılıp değerlendirilmiştir. İnceleme sonunda üreme görülen petriler değerlendirmeye alınırken üreme olmayan tüm ekimler bir gece daha inkübe edilmek üzere etüve kaldırılmıştır.

3.2.2. ENTEROKOK TANIMLANMASI

Bile Esculin Azide agar besiyerinde, eskülini hidrolize etmiş (kahve rengi) koloni üremesi var ise, Gram ile boyanmış ve katalaz testi yapılmıştır. Gram-pozitif kok şeklinde ve katalaz negatif sonuç vermiş koloniler, enterokok cinsi olarak değerlendirilmiştir. Enterokok doğrulaması için PYR testi kullanılmıştır. Bu üremelerden daha sonra vankomisin ve teikoplanin antibiyotikleri ile disk difüzyon duyarlılık testi yapılmıştır (34-a).

3.2.2.1. Katalaz testi

Aerobik ve pek çok fakültatif anaerobik bakterileri tanımlamak için katalaz enzim varlığını gösteren katalaz testi yapılır. Katalaz deneyi için bir damla %3'lük H₂O₂ (hidrojen peroksit) çözeltisi damlatılır. Steril bir öze ile test edilecek taze kültürden bir-iki koloni alınır ve H₂O₂ içine daldırılır. Gaz çıkışının gözlenmesi bakterinin katalaz enzimi oluşturduğunu gösterir (34-a).



3.2.2.2. PYR testi

Enterokok tanımlamasında doğrulama testi olarak PYR (L-pyrrolidonly-β-naphthylamide hydrolyses, BD BBL Dryslide PYR kit. Becton, Dickinson and Company, USA) testi yapılmıştır. Bunun için, üretici firmanın önerileri doğrultusunda işlemler uygulanmıştır.

Test için, kit kutusundan lam çıkarılır. Bir öze dolusu (10 µL) distile su reaksiyon alanına konur. Test edilecek kültürden öze ile alınır ve nemlendirilmiş alana bolca sürülür. Oda sıcaklığında 2 dakika bekletilir. Üzerine bir damla BD BBL Dryslide™ Color Developer (renk değiştirici) damlatılır. Bir dakika içerisinde pembe/fujya renk oluşumu pozitif olarak değerlendirilmiştir (34-a).

3.2.2.3. Glikopeptidlere duyarlılığın saptanması

Duyarlılık testi için her bir petriden 5-10 koloni alınarak Mueller-Hinton buyyon (Mueller Hinton Broth, BD;Becton, Dickinson and company, USA) besiyerine inoküle edilerek bakteri süspansiyonu McFarland'ın 0,5 numaralı standart bulanıklığına getirilerek

(soğan zarı bulanıklığı), saf kültürü hazırlanmıştır. Daha sonra her bir suşun saf kültüründen steril eküviyon çubuk ile alınarak Mueller-Hinton agar (Mueller-Hinton II Agar, Biolab Zrt., Macaristan) besiyerinin yüzeyine homojen yayılmıştır. Petrinin kurumasi beklendikten sonra alevden geçirilmiş ve soğutulmuş bir pens yardımıyla vankomisin (30 µg) (Oxoid Ltd., UK) ve teikoplanin (30 µg) (Oxoid Ltd., UK) diskleri petri kenarlarından yaklaşık 1,5 cm ve diskler arasında yaklaşık 2-2,5 cm mesafede olacak şekilde yerleştirilmiştir. Antibiyogram petrileri, 35 °C lik etüvde 24 saat inkübe edilerek değerlendirilmiştir (32, 33, 34-b).

Ertesi gün antibiyotik duyarlılık petrileri etüvden çıkarılarak antibiyotik diskleri etrafında oluşmuş inhibisyon zon çapları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Vankomisin ≤ 14 mm; teikoplanin ≤ 10 mm zon çapı dirençli olarak kabul edilmiştir. Glikopeptid antibiyotiklerin herhangi birine direnç var ise sonuç VRE olarak kaydedilmiştir. Deneylerde kullanılan antibiyotik disklerinin kontrolü *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu ile yapılmıştır.

3.2.3. GRAM-NEGATİF ÇOMAKLARIN TANIMLANMASI

Meropenem ilave edilmiş MacConkey agar besiyerlerinde üreyen Gram-negatif çomakları tanımlamak için, üç şekerli demirli besiyeri (TSI) (Triple Sugar Iron agar, BD;Becton, Dickinson and company, USA), Motility-Indole-Ornithine (MIO) (Biolab Zrt., Macaristan) , Clark-Lubs (CM0043, M.R.V.P Medium, OXOID LTD., İngiltere) besiyerlerine ve DNaz agar (DNase Agar, Biolab Zrt., Macaristan) besiyerlerine ekim yapılarak suşların çeşitli biyokimyasal ve enzim özellikleri araştırılmıştır. Bunun için steril iğne bakteri süspansiyonuna daldırılmış, TSI besiyerinin yüksek tabaka halinde dik olan kısmına derince batırılıp sonra besiyerinin eğri kısmına ekim yapılmıştır. Motility-Indole-Ornithine besiyerine iğne ile batırma kültür şeklinde, Clark-Lubs besiyerine steril öze ile ekim yapılmıştır. Ayrıca, bir öze dolusu aynı süspansiyondan alınarak DNaz agar besiyerine ekim yapılmıştır. Yapılan tüm ekimler etüve kaldırılmış, bir gece inkübe edilerek değerlendirilmiştir (34-c, 34-d).

Biyokimyasal test tüplerine ayraçları damlatılarak sonuçları belirlenir. Motility-Indole-Ornithine besiyerine kovaks ayırıcı (5-7 damla) damlatılır ve reaksiyon sonucu hemen gözlenir. Kırmızı rengin oluşması indol pozitif olarak değerlendirilir. Besiyerinin bulanık olması hareket pozitif olarak değerlendirilir. Clark-Lubs besiyerine ise alfa-naftol ve KOH ayraçları damlatılır ve tüp hafifçe ısıtılarak reaksiyon hızlandırılarak sonuç

gözlenir ya da 20-30 dakika oda ısısında beklenir. Kırmızı rengin oluşması pozitif olarak değerlendirilmiştir.

DNaz agar besiyerindeki üremelerin üzerine 1 N HCL ilave edilir ve 5-10 dakika beklenir. Üreme etrafında şeffaf alan oluşması pozitif olarak değerlendirilmiştir. Koloninin üreme alanının dibine kadar besiyerin opaklaşmış olması (DNA çökmesi) DNaz negatif olarak değerlendirilmiştir. DNaz agarda koloni etrafında şeffaf hale oluştuğunda, yani DNaz pozitif sonuçlarda, TSI besiyeri de pozitif (sarı) ise *Serratia marcescens* olarak tanımlanmıştır. TSI negatif ise (kırmızı) *Stenotrophomonas maltophilia* olarak tanımlanmış ve bildirilmemiştir. Çünkü bu bakteriler doğal olarak karbapeneme dirençlidirler (35).

3.2.3.1. Karbapenemlere duyarlılığın saptanması

Duyarlılık testi için her bir üreme saptanan petrideki kolonilerden Muller-Hinton buyyon besiyerine 0,5 McFarland bulanıklığında (soğan zarı bulanıklığı) saf kültür hazırlanmıştır. Steril eküviyon çubuk ile her bir kültürden yaklaşık 0,2 ml, Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Petrinin kuruması için kısa bir süre beklenmiş ve sonra imipenem (10 µg) (Oxoid Ltd., UK), meropenem (10 µg) (Oxoid Ltd., UK) ve ertapenem (10 µg) (Oxoid Ltd., UK) antibiyotik diskleri belli aralıklarla yerleştirilmiştir. Petriler, 35 °C lik etüvde bir gece inkübe edilmiştir.

Ertesi gün antibiyotik duyarlılık petrileri etüvden çıkarılarak antibiyotik diskleri etrafında oluşmuş inhibisyon zon çapları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. *Enterobacteriaceae* cinsleri için İmipenem ≤19 mm; meropenem ≤19 mm; ertapenem ≤18 mm; *Acinetobacter* cinsi için imipenem ≤18 mm; meropenem ≤14 mm zon çapı dirençli olarak kabul edilmiştir. Karbapenem antibiyotiklerden herhangi birine direnç var ise sonuç karbapeneme dirençli olarak belirlenmiştir (32, 35). Deneylerde kullanılan antibiyotik disklerinin kontrolü *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları ile yapılmıştır.

3.2.4 STERİLİZATÖRLERİN KONTROLÜ

Hastane Enfeksiyonları Araştırma Laboratuvarı'na, hastanenin çeşitli ünitelerinde bulunan sterilizasyon ünitelerinden haftada bir otoklav ve pasteur fırını sterilizasyon kontrolü örnekleri gönderilir.

Otoklav kontrol tüpü örnekleri, içinde *Bacillus stearothermophilus* bulunan kese kırılarak bakterinin besiyeri ile buluşması sağlanır ve 56 °C'deki inkübatörde 48 saat

inkübe edilir. İnkübasyon sonunda tüp içindeki besiyerinin renginin (mor) değişmemesi sterilizasyonun sağlandığı, sarıya dönmesi ise sterilizasyonun sağlanmadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

Pasteur fırını kontrol tüpleri laboratuvarında hazırlanır. Bunun için önceden steril edilmiş disk halindeki watman kağıtlarına *Bacillus subtilis var niger* ATCC 9372 suşu emdirilir, kurutulur. Sonra 2-3 disk alınarak steril pamuklu tüplere aktarılır. Bu şekilde hazırlanan tüplerden kontrolü yapılacak her Pasteur fırını için ikişer adet verilir. Çevrim sonunda Pasteur fırını sterilizasyon kontrolü için gelen tüpler üzerine 1-2 ml steril Triptik soy broth (TSB) (Difco™ Tryptic Soy broth, BD;Becton, Dickinson and company, USA) ilave edilir ve 35 °C’de 2-5 gün inkübe edilir. Sonuçta kontrol tüplerinde bulanıklık olması ve yapılan Gram boyama sonucunda Gram-pozitif, uzun, kalın, köşeli çomakların görülmesi sterilizasyonun sağlanmadığını gösterir. Tüpün berrak kalması ise sterilizasyon sağlandığı şeklinde değerlendirilmiştir (5).

4. BULGULAR

1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki 1 yıllık sürede çeşitli servislerden gönderilen 2688 rektal sürüntü örneği değerlendirmeye alınmıştır. Bu örneklerin 895'ünün çocuk hastalara ait 1793'inin ise erişkin hastalara ait olduğu saptanmıştır. Erişkin hastaların 712 sinin kadın 1083'ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Karbapenemaz üreten Gram negatif çomaklar yalnızca Çocuk Hastalıkları Yoğun Bakım , Çocuk Hastalıkları Yenidoğan 1. Düzey, 2. Düzey ve 3. Düzey Yoğun Bakım servislerinden ve Çocuk Yoğun Bakım (Çocuk Cerrahisi) servisinden toplanan 741 örnekte araştırılmıştır. Tüm örneklerden toplam olarak 777 (%28.90) örnekte VRE ve/veya karbapeneme dirençli (KD) Gram-negatif çomak üremesi saptanmıştır. Ayrıca tüm çocuk hastalardan toplam 895 rektal sürüntü örneği değerlendirilmiştir. Bunların 296 (%33.14) sinde üreme saptanmıştır. Gelen örneklerin kliniklere göre dağılımı ve üreme sayıları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Buna göre çocuk hastalıkları yoğun bakım - yenidoğan servislerinden gönderilen toplam örnek sayısı 741 (%27,56, 741/2688) dir. Bu örneklerin 236 (%31,84, 236/741)'sında üreme saptanmıştır. Çocuk hastalıkları yoğun bakım - yenidoğan servisleri dışında çocuk hastalıklarıyla ilgili servislerden (Çocuk sağlığı-yenidoğan; Çocuk hastalıkları-enfeksiyon; Çocuk hastalıkları-pandemi yoğun bakım; Çocuk hastalıkları-acil; Çocuk hastalıkları-beslenme; Çocuk hastalıkları-gastroenteroloji; Çocuk hastalıkları-hematoloji ve Onkoloji; Çocuk hastalıkları-kardiyoloji; Çocuk hastalıkları-nefroloji; Çocuk hastalıkları-nöroloji; Çocuk hastalıkları-özel, Çocuk hastalıkları-temiz) gelen örnekler diğer çocuk hastalıkları servisleri başlığı altında toplanmıştır. Diğer çocuk hastalıkları servislerinden toplam 154 (%5,72, 154/2688) örnek gönderilmiştir. Bu örneklerin değerlendirilmeleri sonunda 60 (%38,96, 60/154)'ında üreme saptanmıştır (236+60=296). Çeşitli cerrahi servislerinden gelen toplam 139 (%5,17, 139/2688) örnek çalışılmış ve bunların 34 (%24,46, 34/139)'ünde üreme saptanmıştır. İç hastalıklarının çeşitli servislerinden gönderilen toplam 1290 (%47,99, 1290/2688) örneğin 353 (%27,36 - 353/1290)'ünde üreme saptanmıştır. Çeşitli diğer yoğun bakım ve acil travma servislerinden gönderilen toplam 345 (%12,83, 345/2688) örnek çalışılmış ve 88 (%25,50, 88/345)'inde üreme saptanmıştır. Deri ve zührevi hastalıklar, göğüs hastalıkları, göz hastalıkları, klinik mikrobiyoloji polikliniği, kadın hastalıkları jinekolojik onkoloji, kulak-burun-boğaz A servisi, nöroloji Dr. Edip Aktin inme servisi, üroloji servisi gibi diğer

servislerden gelen toplam örneklerin sayısı ise 19 (%0,70, 19/2688) dur ve bunlar arasında 6 (%31,57, 6/19) örnekte üreme saptanmıştır.

Üremeler en sıklıkla 353 VRE suşu (%45,43, 353/777) ile iç hastalıkları servisi, ardından 236 (86 VRE+ 150 KD Gram-negatif çomak) suş (%30,37, 236/777) ile çocuk yoğun bakım - yenidoğan servisi, 88 VRE (%11,32 - 88/777) ile yoğun bakım-acil travma servisi, 60 VRE (%7,72, 60/777) ile diğer çocuk servisleri, 34 VRE (%4,37, 34/777) ile cerrahi servisleri ve 6 VRE suşu (%0,77, 6/777) ile diğer servislerden izole edilmiştir. Çeşitli servislerden gönderilen 2688 rektal sürüntü örneğinden toplam 627 VRE suşu (%23,32, 627/2688) ve 150 (%5,58, 150/2688) karbapeneme dirençli (KD) Gram-negatif çomak izole edilmiştir.

Vankomisine dirençli enterokok üremesi gözlenen örneklerin servislere göre dağılımı incelendiğinde diğer tüm çocuk hastalıkları servislerinden gelen 154 örneğin 60 ında üreme olmuştur (%38,96, 60/154). Diğer çeşitli servislerden gelen 19 örneğin 6 sında (%31,57, 6/19), iç hastalıklarının çeşitli servislerinden gönderilen 1290 örneğin 353 ünde (%27,36, 353/1290), çeşitli yoğun bakım ve acil travma servislerinden gönderilen 345 örneğin 88 inde (%25,50, 88/345), çeşitli cerrahi servislerinden gönderilen 139 örneğin 34 ünde (%24,46, 34/1399) ve çocuk hastalıkları, yoğun bakım – yenidoğan servislerinden gelen 741 örneğin 86 sında VRE üremesi saptanmıştır (%11,60, 86/741). Çocuk hastalıkları, yoğun bakım - yenidoğan servisinde aynı zamanda 150 KD Gram-negatif çomak üremesi saptanmıştır (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. İncelenen tüm rektal sürüntü örneklerinin kliniklere göre dağılımı.

Gönderen Servisler	Gönderdiği toplam örnek sayısı	Kadın	Erkek	Üreme olan Örnek sayısı*
Anestezi Reanimasyon ⁵	108	53	55	33
Beyin Cerr. ³	2	2	-	-
Beyin Cerr. Yoğun Bakım ⁵	1	-	1	1
Çoc.Sağlığı Yenidoğan ¹	2	-	2 (çoc)	-
Çoc. Hast. Enfeksiyon ¹	2	1 (çoc)	1 (çoc)	-
Çoc. Hast. (Pandemi Y.B.) ¹	2	-	2 (çoc)	-

Çoc. Hast. Acil ¹	1	-	1 (çoc)	-
Çoc. Hast. Beslenme ¹	2	1 (çoc)	1 (çoc)	1 (çoc)
Çoc. Hast. Gastroenteroloji ¹	26	10 (çoc)	16 (çoc)	7 (çoc)
Çoc. Hast. Hema. ve Onko. ¹	103	49 (çoc)	54 (çoc)	46 (çoc)
Çoc.Hast. Kardiyoloji ¹	3	2 (çoc)	1 (çoc)	1 (çoc)
Çoc.Hast. Nefroloji ¹	5	4 (çoc)	1 (çoc)	1 (çoc)
Çoc.Hast. Nöroloji ¹	1	-	1 (çoc)	-
Çoc.Hast. Özel ¹	1	-	1 (çoc)	-
Çoc.Hast. Temiz ¹	6	-	6 (çoc)	4 (çoc)
Çoc.Hast. Yoğun Bakım ²	214	87 (çoc)	127 (çoc)	79 (çoc)
Çoc.Hast. Yenidoğan (1. Düzey) Yoğun Bakım ²	238	101 (çoc)	137 (çoc)	56 (çoc)
Çoc.Hast. Yenidoğan (2. Düzey) Yoğun Bakım ²	149	58 (çoc)	91 (çoc)	50 (çoc)
Çoc.Hast. Yenidoğan (3. Düzey) Yoğun Bakım ²	136	41 (çoc)	95 (çoc)	49 (çoc)
Çoc. Yoğun Bakım ² (Çoc. Cerr.)	4	1 (çoc)	3 (çoc)	2 (çoc)
Deri ve Zührevi Hast. ⁶	10	4	6	1
Genel Cerr. Endokrin Cerr. ³	1	1	-	-
Genel Cerr. Karaciğer-safra pankreas ³	1	-	1	-
Genel Cerr. Meme ³	1	-	1	-
Genel Cer. ³	2	1	<u>1</u>	-
Genel Cerr. Travma-acil ³	1	-	1	1
Gen. Cer. Damar Cer. ³	1	1	-	-
Genel Cerr.	96			

Karaciğer-safra yolları-pankreas ³		38	58	25
Genel Cerr. Karaciğer Nakil Birimi ³	33	11	22	7
Göğ. Hast. ⁶	1	1	-	-
Göğüs Cer. ³	1	-	1	1
Göz Hast. ⁶	1	1	-	-
Mikrobiyoloji Pol. ⁶	2	1	1	1
İç Hast. Gastrohepatoloji B.D. Ser. ⁴	1	-	1	-
İç Hast. Gen. Dah. ⁴	4	4	-	3
İç Hast. Hem. Onk. ⁴	674	256	418	170
İç Hast. Kemik İliği ⁴	203	101	102	62
İç Hast. Nefroloji ⁴	2	1	1	1
İç Hast. Oto. Kök Hücre Nakli-Yoğ. Kemot. ⁴	404	155	249	116
İç Hast. Romatoloji ⁴	2	2	-	1
Kadın Hast. Jinek. Onkoloji ⁶	1	1	-	1
KBB A Ser. ⁶	1	-	1	1
KDC Yoğ. Bak. ⁵	32	12	20	9
Nör. Dr. Edip Aktin İnme Ser. ⁶	2	2	-	2
Üroloji ⁶	1	-	1	-
Yoğ.Bak. Pandemi ⁵	7	1	6	1
Yoğ. Bak. Uyanma ⁵	5	4	1	4
Yoğ. Bak. Acil Travma ⁵	192	60	132	40
Toplam	2688	1068 (çoc. dahil)	1620 (çoc. Dahil)	777*

1:Diğer Çocuk Hastalıkları servisleri; 2:Çocuk Hastalıkları, Yoğun Bakım - Yenidoğan servisleri; 3:Tüm Cerrahi servisleri; 4:İç Hastalıklarının servisleri; 5:Diğer Yoğun Bakım-Acil Travma servisleri; 6:Diğer servisler; -: Saptanmamıştır; *: Bir örnekte, bir veya iki farklı bakterinin de izole edilmiş olabileceği anlamındadır.

Tablo 2. Üreme görülen tüm örneklerin gönderilen servislere ve üreme sonuçlarına göre dağılımı.

Birimler	Toplam Üreme Sayısı	VRE	Karbapeneme dirençli Gram-negatif çomalar				
			<i>K.pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>Enterobacter</i> sp.	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter</i> sp.

1*-Diğer Çocuk servisleri	60	60	--	--	--	--	--
2-Çoc.Yoğun Bakım-Yenidoğan	236	86	75	7	26	2	40
3-Cerr.	34	34	--	--	--	--	--
4-İç Hast.	353	353	--	--	--	--	--
5-Yoğun bakım-acil travma	88	88	--	--	--	--	--
6-Diğer Servisler	6	6	--	--	--	--	--
Toplam	777	627	75	7	26	2	40

1*: Çocuk hastalıkları, yoğun bakım - yenidoğan servisleri dışında kalan, diğer çocuk servislerindeki toplam sonuçları göstermektedir; 2: Çocuk Hastalıkları, Yoğun Bakım - Yenidoğan servisleri; 3: Tüm Cerrahi servisleri; 4: İç Hastalıkları servisleri; 5: Diğer Yoğun Bakım-Acil Travma servisleri; 6: Diğer servisler; --: Üreme saptanmamıştır.

Tüm rektal sürüntü örneklerinde saptanan VRE üremelerinin kliniklere göre dağılımı ve izole edilen KD Gram-negatif bakterilerinin cins ve tür düzeyindeki dağılımları tablo 2' de gösterilmiştir.

Buna göre tüm çocuk servislerinden toplam 146 VRE suşu izole edilmiştir. Bu suşların 86 sı çocuk hastalıkları – yenidoğan servisinden 60 ı ise diğer çocuk servislerinden izole edilmiştir. Çocuk hastalıkları yoğun bakım – yenidoğan servislerinden ayrıca 150 karbapeneme dirençli Gram-negatif çomak izole edilmiştir. Bunların cins ve tür düzeyinde dağılımı şöyledir: 75 KD *K. pneumonia*, 7 KD *K. oxytoca*, 26 KD *Enterobacter* türleri, 2 KD *E. coli* ve 40 KD *Acinetobacter* türleri olarak tanımlanmıştır.

Çocuk hastalıkları, yoğun bakım – yeni doğan servislerinden gönderilen 19 rektal sürüntü örneğinde hem VRE ve hem de KD Gram-negatif çomak üremesi birlikte saptanmıştır (Tablo 3). Bu örneklerin 12 sinde VRE ile birlikte KD *K. pneumoniae*; 1 örnekte VRE ve KD *K. oxytoca*; 3 örnekte VRE ve KD *Enterobacter* türleri; 1 örnekte VRE ve *E. coli*; 2 örnekte VRE ve *Acinetobacter* türleri bakteriler birlikte izole edilmişlerdir.

Tablo 3. Vankomisine dirençli enterokoklar ile birlikte üreyen karbapeneme dirençli Gram-negatif çomakların dağılımları.

Gönderen Servis	Örnek Sayısı	VRE ve KR. Gram (-) çomak				
		<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>
Çoc. Hast. Yoğun Bakım - Yeni Doğan ²	19	12	1	3	1	2

5. TARTIŞMA

Hastaneler, sağlık hizmeti sunumu sırasında enfeksiyon bulaşma riskinin potansiyel kaynağıdır. Hastane kaynaklı enfeksiyon (HKE)'ler, ölüm oranlarında artışa, hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağlık bakımı maliyetlerinin artışına neden olurlar. Dünya Sağlık Örgütü tarafından HKE'lerin dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkilediği ve hasta güvenliği için önemli bir küresel sorun olduğu bildirilmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyon riski, özellikle YBÜ'de yatan hastaların tedavisi ve izlenmesi için kullanılan invaziv cihazlarla artmıştır. Cihazla ilişkili hastane enfeksiyonlarının hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırdığı rapor edilmektedir (36, 37).

Enterokoklar, yüzyılı aşkın süredir insan patojeni olarak kabul edilmektedir. Fakat sadece son yıllarda bu organizmalar, hastane enfeksiyonlarının başlıca nedenleri olarak öne çıkmıştır. Enterokokların antibiyotik direnci kazanma yeteneği, enterokok enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. VRE enfeksiyonlarının yönetimi, duyarlılık testi, uygun antimikrobiyal tedavinin seçimi ve kaynağın kontrolü ile sağlanabilir (38).

İlk olarak İngiltere ve Fransa'dan bildirilen VRE suşları günümüzde birçok ülkede enfeksiyon ve/veya kolonizasyon etkeni olarak görülmektedir (21). 1989'dan 1993'e kadar geçen süre içinde CDC'ye bağlı ulusal nozokomiyal enfeksiyon izleme NNIS sistemine bildirilen nozokomiyal VRE enfeksiyonlarında da bir artış eğilimi bildirilmiştir (39). Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonları, ABD'deki hastanelerde endemik olarak görülmektedir. Vankomisine dirençli enterokoklar, ABD'de sağlıkla ilişkili enfeksiyonlara neden olan en yaygın ikinci antimikrobiyal dirençli patojenlerdir . Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (National Healthcare Safety Network-NHSN) verilerine göre 2009 - 2010 yılları arasında, cihazla ilişkili hastane enfeksiyonlarından izole edilen enterokokların %38,6'sı ve cerrahi alan enfeksiyonlarından izole edilen enterokokların %23,1'i vankomisine dirençli bulunmuştur. Vankomisine dirençli enterokok ile kolonize ve/veya enfekte hastaların odalarındaki yüzeyler ve tıbbi cihazlar sıklıkla bu mikroorganizma ile kontamine olur ve hastane içinde önemli bir VRE rezervuarı oluşturur (2, 21).

Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonları, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önde gelen etkeni olarak ilk sıralarda yer almaktadır. Bu enfeksiyonların, ölüm orana artışına, hastanede uzun kalış süresine, yeniden hastaneye yatış riskinde artışa ve daha yüksek maliyetlere neden olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon kontrol stratejileri,

VRE enfeksiyonlarının yönetiminde çok önemlidir ve hasta özelliklerine, hastane ihtiyaçlarına ve mevcut kaynaklara dayanmalıdır. VRE bulaşının önlenmesi için ilk önce el hijyeni uygulanmalıdır. Çünkü, diğer birçok nozokomiyal enfeksiyonda olduğu gibi VRE için de en önemli bulaş yolu sağlık personelinin elleridir. VRE pozitif hastalara eldiven kullanmadan bakım verilmesi, hastadan hastaya geçerken ellerin uygun şekilde yıkanmaması veya eldiven değiştirilmemesi sonucunda ellerde geçici olarak kolonize olan VRE kolaylıkla diğer hastalara taşınır. Ayrıca, enterokoklar yüzeylerde uzun süre canlı kalabilme özelliğine sahip olduklarından kontamine yüzeylerin personelin elleri ve kıyafetleri için bir kontaminasyon kaynağı oluştururlar. Sürveyans ve temas önlemlerinin etkinliği endemik ortamlarda değişken ve tartışmalıdır, ancak VRE salgını ve kontrolü sırasında önemlidir. Ayrıca, çevresel temizlik, ve antimikrobiyal yönetim, VRE enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde hayati öneme sahiptir (21, 40, 41).

Bulut A ve ark. (20), Ocak-2012 ile Aralık-2013 tarihleri arasında 344 yatan hastadan alınan 713 rektal sürüntü örneğini incelemişler ve hastaların %4,36'sında yatıştan sonra rektal VRE kolonizasyonunun saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca, hastanelerdeki VRE yayılımında çevresel kontaminasyonun ve kolonize hastaların önemli bir etken olduğu da bildirilmiştir.

Almanya'da yapılan bir araştırmada, altı üniversite hastanesinde 2014-2018 tarihleri arasında yatan 16350 hastadan 263 VR-E. *faecium* kolonizasyonunun saptandığı rapor edilmiştir. Ayrıca, beş yıllık zaman diliminde VR-E. *faecium* prevalence oranlarının %0,8'den %2,6 ya yükseldiği de bildirilmiştir (42).

Karki S ve ark. (43), Avustralya'da bir hastanede yaptıkları çalışmada değişik servislerde yatan toplam 331 hastadan alınan rektal sürüntü örneğini VRE kolonizasyonu yönünden incelemişler ve hastaların yattığı birimlere göre %8 ile %29 arasında değişen oranlarda VRE kolonizasyonu saptamışlardır.

Erdem D ve ark. (44), ülkemizde 2016 yılında, üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarla yaptıkları bir çalışmada 496 hastanın 53 ünde (%10.7) VRE kolonizasyonu bildirmişlerdir.

Hastanede yatan hastaların VRE kolonizasyon oranı coğrafik bölgeye, hastaneye, uygulanan enfeksiyon kontrol politikalarına, hastanede yatış süresine ve daha bir çok nedene bağlı olarak çok sık değişebilmektedir. Çalışmamızda %23.32 olarak saptadığımız

VRE kolonizasyonu düşük bir kolonizasyon oranı olmamakla beraber dünyada bildirilmiş VRE kolonizasyon oranları arasında yer almaktadır.

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE), dünya çapında ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları hızla ortaya çıkmakta ve tedavide ciddi zorluklar ortaya çıkarmaktadır (45). Bu nedenle zamanında ve etkin tanı, sıkı ve kanıta dayalı enfeksiyon kontrol önlemleri ve hızlı ve etkili tedavi büyük önem taşımaktadır (46).

Dünyada *Enterobacteriaceae* ailesinden en önemli nozocomiyal patojenlerden biri *K. pneumonia*'dır. Bazı karbapenemaz oluşturan *K. pneumoniae* suşları dünyadaki en önemli antimikrobiyal direnç sahiptirler. *K. pneumonia*'nın etken olduğu enfeksiyonların çoğu sağlık hizmeti ile ilişkili fırsatçı (opportunistik) enfeksiyonlardır. Eğer karbapenem direnci ve/veya yersiniabaktin gibi virulans faktörü var ise enfeksiyonun ciddiyeti ve mortalitesi önemli oranda artabilir (47, 48).

Yapılan bir araştırmada, uzun süreli yoğun bakım hastanelerinde karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli, mekanik ventilasyon ve hasta dışkılama kontrolünün olmadığı durumlarının, KDKP ile enfeksiyon veya kolonizasyon için önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, son 30 gün içinde alınan meropenem, vankomisin ve metronidazol uygulamasının da KDKP izolasyonu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu kaydedilmiştir (49).

Yapılmış bir KDE prevalansı çalışmasında, YBÜ ve hematopoietik kök hücre nakli servislerinden 150 hastadan toplamda 150 dışkı sürüntüsü incelenmiştir. Bunların arasında 25 KDE suşu izole edilmiş ve bu hastalarda %16,67 (25/150) oranında KDE taşıyıcılığı tespit edilmiştir. İzole edilen 25 KDE suşunun, 17 (%65,38)'si *K. pneumoniae*, 6 (%23,08)'sı *E. coli*, 1 (%3,85)'i *Citrobacter freundii* ve 1 (%3,85)'i *Enterobacter* türü olarak tanımlanmıştır (25).

Çin'de bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, 704 dışkı örneğinde KDE araştırılmıştır. Örnekler, Merkezi Yoğun Bakım Ünitesi (MYBÜ)'nden, Geleneksel Çin Tıbbi Servisi (GÇTS)'nden, pediatri servisinden ve diğer 62 servisten alınmıştır. İncelenen 704 dışkı örneğinden, 42 (%5,96)'si *K. pneumoniae*, 7 (%0,99)'si *E. coli*, 3 (%0,42)'ü *C. freundii*, 3 (%0,42) *K. oxytoca*, 3 (%0,42) *Enterobacter cloacae* ve 1 (%0,13) *Enterobacter aerogenes* olmak üzere toplam olarak 60 (%8,5) KDE izole edilmiştir. Karbapeneme

dirençli *Enterobacteriaceae* suşları örneklerin alındığı 65 servisten 22'sinde izole edilmiştir. Atmış KDE suşu arasında 15 izolat, MYBÜ hastalarından, 6'sı GÇTS hastalarından ve 6'sı pediatri koğuşundaki hastalardan izole edilmiştir (13).

Ülkemizdeki bir üniversite hastanesinde, hastane enfeksiyonları ve etkenlerinin saptanması ve yerel verilerin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada, Ocak 2009-Mart 2010 tarihleri arasında, çeşitli servislerde yatırılarak, takip ve tedavisi yapılan 3254 hasta, hastane enfeksiyonları açısından izlenmiştir. Takibe alınan 3254 hastanın 97'sinde toplam 112 hastane enfeksiyonu etkeni izole edilmiştir. Hastane enfeksiyon oranı %3,5 (112/3254) olarak bildirilmiştir. Kliniklere göre hastane enfeksiyonu gelişme sayısı ve oranlarına bakıldığında; 51 (%45,5) izolat anestezi ve reanimasyon YBÜ, 26'sı (%23,2) pediatrik YBÜ, 14'ü (%12,5) göğüs hastalıkları YBÜ, 6'sı (%5,4) ortopedi, 8'i (%7,1) beyin cerrahisi ve 7'si (%6,3) iç hastalıkları servislerinde tespit edilmiştir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalardan en sık izole edilenler sırasıyla *A. baumannii* %23,2, *Klebsiella* türleri %20,5, *E. coli* %19,6 ve bunu %11,6 ile *Pseudomonas* türleri izlemektedir. Aynı çalışmada karbapenem antibiyotiklere direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, *Enterococcus faecium* %9,2 oranında saptanmıştır. Çalışmada, hastane enfeksiyonlarının kontrolünün sağlanabilmesi için her merkezin kendi hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, direnç paternlerini ve enfeksiyon dağılımını belirlemesi ve doğru antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasının önemi vurgulanmıştır (1).

Ülkemizdeki bir başka üniversite hastanesinde yapılmış araştırma çalışmasında, 2011-2013 yılları arasında çeşitli kliniklerde hastane enfeksiyonu tanısı almış hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 53 adet *K. pneumoniae* suşundan %5,7 (3 suş) oranında meropenem direnci bildirilmiştir (48).

Çalışmamızda, %20,24 (150/741) oranında karbapeneme dirençli Gram-negatif çomak suşu izole edilmiştir. Bu oran literatürde belirtilen oranlar arasında yer almaktadır. Karbapeneme dirençli Gram-negatif çomaklar arasında *Klebsiella*, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* cinslerinin birçok kaynakta belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da en sık rastlanan bakteriler olduğu görülmüştür.

Acinetobacter cinsinin özellikle yoğun bakım servislerindeki hastalarda, giderek artan oranda hastane enfeksiyonu etkeni olarak gösterildiği bildirilmektedir (50, 51). Şahin AR ve arkadaşları (11), 2012-2017 arasında yatarak tedavi gören ve HE tanısı konmuş

hastalardan alınan çeşitli klinik örneklerde *Acinetobacter baumannii* epidemiyolojisi ve antimikrobiyal direnç durumunu araştırmışlardır. Suş izolasyonunun en sık %58,9 (284) ile anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitelerinden, dahiliye yoğun bakım ünitesinden %21,7 (105), nöroloji, genel cerrahi, beyin cerrahisi ve koroner yoğun bakım ünitelerinden aynı sıra ile %9,5 (46), %5,3 (26), %3,9 (19), ve %0,2 (1) oranlarında tespit edilmiştir. Suşlarda imipenem, meropenem ve ertapenem diskleri ile karbapenem direncinin %97'nin üzerinde saptandığı bildirilmiştir.

Tez çalışmamızda, 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılan değerlendirmede hastane enfeksiyonu oranı %28,9 (777/2688) olarak bulunmuştur. Bu üremenin (777) servislere göre dağılım oranı ise sırası ile şöyledir; İç Hastalıkları %45,43 (353/777), Çocuk Hastalıkları Yoğun Bakım – Yeni Doğan servislerinde %30,37 (236/777) (150 KD çomak+86 VRE), Yoğun Bakım Acil Travma servislerinde %11,32 (88/777), diğer Çocuk Hastalıkları servislerinde %7,72 (60/777), tüm Cerrahi servislerinde %4,37 (34/777) ve diğer servislere %0,77 (6/777). Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar ise sırasıyla VRE türleri: %80,69 (627/777), KD *K. pneumoniae*: %9,65 (75/777), KD *Acinetobacter* türleri: %5,1 (40/777), KD *Enterobacter* türleri: %3,34, (26/777), KD *K. oxytoca*: %0,9 (7/777) ve KD *E. coli*: %0,25 (2/777) oranında tespit edilmiştir. Çocuk Hastalıkları, yeni doğan – yoğun bakım servisinden gönderilen örneklerden 150 KD Gram-negatif çomak ile birlikte ayrıca 86 VRE suşu izole edilmiştir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları değerlendirildiğinde, bunlardan biri çeşitli cerrahi servislerinden (karaciğer-safra-pankreas, meme, damar, göğüs), iç hastalıkları-gastrohepatoloji -nefroloji –romotoloji gibi servislerden ve kulak-burun-boğaz servisinden gelen örnek sayısının sınırlı olmasıdır. Bu servislerden daha yüksek sayıda örnek elde etme imkanı olsaydı daha yararlı veriler elde edilebilirdi. Diğer bir sınırlılık, izole edilen VRE ve karbapeneme dirençli Gram-negatif çomak suşlarında antibiyotik direncinin moleküler yöntemlerle saptanmamış olmasıdır. Direnç mekanizmalarının saptanmasında moleküler yöntemler kullanılmış olsaydı daha yararlı epidemiyolojik veriler elde edilmiş olurdu. Bununla birlikte, çalışmamıza benzer yöntemlerle *K.pneumoniae* suşlarında karbapenem direncini ve enterokok suşlarında vankomisin direncini araştıran birçok çalışma mevcuttur (11, 20). Ayrıca, çalışmamızda toplamda yüksek miktarda örneğin değerlendirilmiş olması ile, hastanemiz enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayacak güçlü bir veri elde edilmiştir..

Antimikrobiyal direnç tedavilerde en büyük tehdittir ve halk sağlığında önemi gittikçe artmaktadır. Antimikrobiyal direncin varlığı ölüm oranlarını, hastalık ve sağlık hizmeti harcamalarını artırır. Antimikrobiyal kullanımı antimikrobiyal direnç gelişimini hızlandırır. Antimikrobiyallerde direnç gelişiminin önlenmesi, yani etkinliğinin korunması için aşırı ve gereksiz kullanımı azaltılmalıdır (52). Antimikrobiyal direncin tüm dünyada hızla artması antimikrobiyallerin dikkatli kullanımlarının sağlanabilmesi için küresel bir birlikteliği zorunlu hale getirmektedir (53). Çoğul antibiyotik dirençli mikroorganizmaların bulaşma riskini azaltmak ve yayılımını önlemek için enfeksiyonu önleme ve kontrolü işlemleri uygulanır (54).

Mevcut karbapenem dirençli *K. pneumoniae* salgınının kontrol etmeye yönelik halk sağlığı müdahaleleri, bunların ortaya çıkışlarının ve yayılışlarının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına bağlıdır. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'nin Avrupa araştırması sırasında (EuSCAPE), 32 ülkede yer alan 244 hastanedeki hastalardan 1700 den fazla karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşu izole edilmiştir. Ayrıca, bu suşların genom dizileri ve epidemiyolojik verileri de analiz edilmiştir (12).

Hastane kaynaklı *K.pneumoniae*, Avrupa'da KÜE enfeksiyonunun ana kaynağıdır. Tedavide son seçenek antibiyotiklere karşı antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılması neticesinde, KÜE prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, KÜE ile enfekte olmuş hastaları başarılı bir şekilde tedavi etme imkanı giderek daha fazla azalmaktadır. Bu durum Avrupa'da KÜE nin acil önlenmesi ve kontrolünün gerekliliğini ve , karbapenem dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde yeni antimikrobiyal gereksinimini de gündeme getirmiştir. Ancak, yeni ve etkili antibiyotiklerin kısa süre içinde sağlık hizmetine sunulması mümkün görünmemektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı şekilde uyularak çapraz bulaşın önüne geçmek, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonları azaltmak hedeflenmeli ve bu hedefe yönelik enfeksiyon kontrol eğitimleri planlanmalıdır. Avrupa'da, KDE, değişken oranlarda olmakla birlikte çoğu ülkeden rapor edilmiştir. Pek çok ülkede genel oran düşüktür. Bununla birlikte, birkaç Avrupa ülkesinde (örneğin, Yunanistan, İtalya, Romanya) KDE, yüksek düzeyde bir endemisite durumuna yol açan büyük bir yayılma yaşamışken, diğer bazı ülkelerde (örneğin, İspanya, Portekiz, Bulgaristan) KDE'nin oran daha düşüktür ancak artış olduğu rapor edilmiştir. Farklı Avrupa ülkeleri arasındaki epidemiyolojik çeşitlilik, sadece KDE'nin genel prevalansı ile değil, aynı zamanda, son EuSCAPE anketinin sonuçlarında gösterildiği gibi, KÜE arasında yaygın karbapenemazların tipiyle de ilgilidir (55).

Türkiye’inde dahil olduğu 35 Avrupa ülkesi ve İsrail’in de katıldığı bir çalışmada, 01 Kasım 2013 ile 30 Nisan 2014 arasındaki altı aylık süre içinde toplanan 2301 *K. pneumonia* ve 194 *E. coli* suşunda karbapenemaz enzimleri araştırılmış ve 850 *K. pneumonia* ve 77 *E. coli* suşunda karbapenemaz varlığı saptanmıştır. Sonuç olarak, çoğu suş için, hala enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif seçenekler var iken, test edilen tüm antibiyotiklere dirençli suş ta bildirilmiştir. Bu sonuçlar, Avrupa’da acilen KÜE’nin önlenmesi ve kontrolünün gerekliliğini ve karbapeneme dirençli bakterilere karşı aktif yeni antibakteriyel ajanlara olan ihtiyacı göstermektedir (56).

Başlıca enfeksiyon kontrolü önlemleri ve değerlendirilen diğer stratejiler arasında el hijyeni, temas önlemleri, aktif tarama kültürleri, çevre temizliği, antimikrobiyal yönetim, dekolonizasyon, altyapı ve eğitim yer alır. Çoklu antibiyotiğe dirençli Gram-negatif mikroorganizmaların bulaşmasını önlemek için temas önlemlerinin etkinliği tartışmalıdır. Çoğul antibiyotik dirençli *K. pneumonia* ile salgın ortamında, tüm kolonize ve / veya enfekte hastalar için temas önlemlerinin uygulanması ve tek bir odada izolasyon önerilmektedir. Endemik ortamda, ÇAD Gram-negatif mikroorganizmalarla kolonize olmuş hastalar için temas önlemlerinin uygulanması güçlü bir öneridir. Epidemik ortamda ESCMID kılavuzları, hastaneye yatışta etken olan dirençli Gram-negatif patojenler için aktif taramayı ve ardından temas önlemlerinin uygulanmasını tavsiye eder; endemik ortamla ilgili olarak, kanıt yetersizliğinden dolayı, sadece ek bir önlem olarak aktif tarama önerilmektedir. Uygun çevresel temizliği sağlamak için temizlik performansının izlenmesi, hem salgın hem de endemik ortamda güçlü bir öneridir. Son olarak, her iki ortamda da antimikrobiyal yönetim ve eğitim şiddetle tavsiye edilmektedir. Aktif sürveyans, uygun enfeksiyon önleme önlemlerinin alınmasında önemli bir rol oynar (55). Bununla birlikte kılavuzlar arasında, temas önlemlerinin uygulanması, tek oda izolasyonu, aktif tarama kültürü, sağlık çalışanı taraması, hasta dekolonizasyonu, çevresel temizlik ve dezenfeksiyon yaklaşımlarındaki farklılıklar ile birlikte hasta kohortlamasının yapılıp yapılmaması konusunda da önemli farklılıklar vardır (57).

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemini oluşturmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının kontrolünün sağlanmasında sürveyans çalışmaları esastır. Böylece, hastanenin kendi florasını oluşturan mikroorganizmalar ve direnç paternleri belirlenir. Hastane enfeksiyonu oranları bölgeler, ülkeler ve hatta hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Elde edilen enfeksiyon etkenleri ve oranları doğrultusunda her hastane kendine özgü enfeksiyon oranlarını

belirleyerek yüksek riskli servisleri saptamalı, bu doğrultuda enfeksiyon kontrol önlemlerini almalı ve sağlık personelinin eğitim programlarını gereksinime göre yeniden düzenlemelidir. Hastane enfeksiyonlarının kontrolü çalışmalarında enfeksiyonların yayılımını minimum düzeyde tutmak için ÇAD mikroorganizmaların bulaşma ve yayılımını azaltmak ve böylece salgın oluşmasını önlemek, sürveyans çalışmaları için esastır. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her üitedeki hastane enfeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi doğru önleme stratejilerinin geliştirilmesine imkan sağlar.



KAYNAKLAR

1. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U, ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. Van Tıp Derg 2011; 18(1): 27-32.
2. Sievert DM, Ricks P, Edward JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(1): 1-14.
3. Aydın F. Ülkemizde mevcut duruma eleştirel bir yaklaşım: klinik mikrobiyoloji uzmanı gözüyle enfeksiyon kontrol yönetmeliği. 2.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2013. Antalya.
4. Sinatra I, Carubia L, Marchese V, Aprea L, D'alessandro N, Mammina C, et al. Prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use at the University Hospital "Paolo Giaccone", Palermo, Italy. J prev med hyg 2013; 54(4): 200-204.
5. Derbentli Ş. Hastane enfeksiyonu kontrolünde mikrobiyoloji laboratuvarının rolü. Klinik Mikrobiyoloji, Viroloji ve Parazitoloji Uygulamalı Çalışma Notları. 2017-2018 Eğitim Yılı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
6. Girard R, Perraud M, Prüss A, Savey A, Tikhomirov E, Thuriaux M, et al. Eds: Duce G, Fabry J, Nicolle L. Prevention of hospital-acquired infections. 2nd edition. World Health Organization 2002; 12.
7. Ahmed MO ve Baptiste KE. Vancomycin-resistant enterococci: A review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. Microbial Drug Resistance 2018; 24(5): 590-606.
8. Bilgehan A ve Kayabaş Ü. Yoğun bakım birimlerinde enfeksiyon sorunu. Klim Derg 2001; 14(2): 83-87.
9. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2019; 69(S7): S565– S575.

10. Kahraman EP, Toptan H, Otlu B, Köroğlu M, Altındış M. Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* suşlarında blaOXA-48-benzeri genlerin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2019; 53(2): 134-143.
11. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Aral M, ve ark. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağ Bilim Derg* 2019; 4(2): 156-169.
12. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell Th, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol* 2019; 4(11): 1919-1929.
13. Liu Q, Liu L, Li Y, et al. Fecal carriage and epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae among hospitalized patients in a university hospital. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 3935-42.
14. Willke A. Hastane infeksiyonları ve süveyansın önemi. *Flora* 1998; 3(1): 11-15.
15. Khan HA, Kanwal BF, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed* 2017; 7(5): 478-482.
16. Raka L, Spahija G, Gashi-Gecaj A, Hamza A. Editors: Haxhiu, Rashiti A, Rahimi G, Hyseni S, Petrosillo N. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in Kosovo hospitals. *Infect Dis Reports* 2019; 11(1): 7975.
17. Suetens C, Hopkins S, Kolman J, et al. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* 2013.
18. Yallew WW, Kumie A, Yehuala FM. Editor: Folgor L. Risk factors for hospital-acquired infections in teaching hospitals of Amhara regional state, Ethiopia: A matched-case control study. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0181145.
19. Zararsız H. Hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz etkinliğinin araştırılması. *Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya*, 1998.
20. Bulut A, Şengül H, Kaşıkçı ÖH. Vankomisine dirençli enterokok süveyans çalışması: Bir devlet hastanesi örneği. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN* 2018; 4(1): 21-27.

21. Çetinkaya Y. Vankomisine dirençli enterokoklar: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 2000; 5(1): 24-33.
22. Schmidt JS, Kuster SP, Nigg A, Dazio V, Brilhante M, Rohrbach H, et al. Poor infection prevention and control standards are associated with environmental contamination with carbapenemase-producing Enterobacterales and other multidrug-resistant bacteria in Swiss companion animal clinics. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 93. doi: 10.1186/s13756-020-00742-5.
23. Hegstad K, Mikalsen T, Coque TM, Werner G, Sundsfjord A. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(6): 541–554.
24. Raza T, Rahmat Ullah S, Mehmood Kh, et al. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *JPak Med Assoc* 2018; 68(5): 768-772.
25. Yan L, Sun J, Xu X, et al. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 155 (open Access).
26. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!. *Trends Mol Med* 2012 ;18(5): 263-72.
27. Farsak-Orak F. Hastane enfeksiyonuna neden olan Gram-negatif bakterilerde direnç paterni ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tayini. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Adana. 2005.
28. Cao T, Liu Y, Li Y, Wang Y, Shen Z, Shao B, et al. A public health concern: emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a public transportation environment. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75(10): 2769–2772.
29. Öğünç D, Öngüt G, Sepin Özen N, Özhak B, Günseren F, Dağlar D, ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* ve *acinetobacter baumannii* suşlarında bd phoenix sistemi ile saptanan karbapenem direncini raporlayalım mı?. *Mikrobiyol Bült* 2010; 44(2): 197-202.
30. Gagnaire J, Gagneux-Bruno A, Pouvaret A, Grattard F, Carricajo A, Favier H, et al. Carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*: An outbreak report with special highlights on economic burden. *Méd Mal Infect* 2017; 47(4): 279–285.

31. Gür-Vural D ve Durupınar B. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarında sınıf D beta laktamaz varlığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46(4): 181-187.

32. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M100, S28, CLSI, Wayne, PA, USA. 2018.

33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Guideline, 7. Approved Standards M7-A7, CLSI, Wayne, PA, USA. 2006.

34. Gram positive cocci:a; Antimicrobial susceptibility testing:b; The Enterobacteriaceae:c; The nonfermentative Gram-Negative bacilli:d. In Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Mikrobiology. Eds: Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL, Kluwer W. Lippincott Williams & Wilkins-China, Seventh Edition., a: Chapter 13, P: 733-843; b: Chapter 17, P: 1074-1171; c: Chapter 6, P: 213-315; d: Chapter 7, P: 317-408. 2017.

35. Bryskier A. Carbapenems In Antimicrobial Agents. Ed: Andr e Bryskier. Page: 269-318.

36. Rai V, Yuet-Meng Ch, Victor Daniel R, Hasan MSh, Zaman MK, Marzida M, et al. Device-associated infection and mortality rates, bacterial resistance, and length of stay in hospitals of Malaysia: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)'s findings. *Can J Infect Control*. 2016; 31: 107-112.

37. WHO Guidelines on hand hygiene in health care: a summary [Internet]. WHO; 2009. www.who.int/patientsafety/en/

38. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FCH, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infection Control* 2018; 7: 1 (open Access).

39. Centers for Disease Control and Prevention: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR* 1993; 42(30): 597-599.

40. Reyes K, Bardossy AC, Zervos M. Vancomycin-resistant enterococci: epidemiology, infection prevention, and control. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(4): 953-965. Doi: 10.1016/j.idc.2016.07.009.

41. Chiang HY, Perencevich EN, Nair R, Nelson RE, Samore M, Khader K, et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the United States: Systematic literature review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(2): 203-215.
42. Xanthopoulou K, Peter S, Tobys D, Behnke M, Dinkelacker AG, Eisenbeis S, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonizing patients on hospital admission in Germany: prevalence and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75(10): 2743-2751. Doi:10.1093/jac/dkaa271.
43. Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1(1): 31.
44. Erdem D, Kanyılmaz D, Akan B ve ark. Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Vankomisin Dirençli Enterokok Enfeksiyon/Kolonizasyonu İçin Risk Faktörlerinin Önemi. *Kafkas J Med Sci* 2016; 6(2): 76-80.
45. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(8): 943-959.
46. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO Media Centre; 2017. P: 1-4.
47. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16(1): 18.
48. Kuş H, Arslan U, Türk Dağı H, ve ark. Investigation of various virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from nosocomial infections. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51(4): 329-339. Doi: 10.5578/mb.59716.
49. Mills JP, Talati NJ, Alby K, ve ark. The epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection among long-term acute care hospital residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(1): 55-60. Doi: 10.1017/ice.2015.254.
50. Aktaş F. Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds). Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. 2. Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2012: 183-206.

51. Esen N. Acinetobacter ve non-fermentatif basiller. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2017. S: 1916-1924.
52. Abat C, Rolain JM, Dubourg G, et al. Evaluating the clinical burden and mortality attributable to antibiotic resistance: The disparity of empirical data and simple model estimations. *Clin Infect Dis* 2017; 65(Suppl 1): S58-63.
53. Abat C, Raoult D, Rolain JM. Are we living in an antibiotic resistance nightmare?. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(6): 568-569.
54. Lucaßen K, Müller C, Wille J, Xanthopoulou K, Hackel M, Seifert H, et al. Prevalence of RND efflux pump regulator variants associated with tigecycline resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from a worldwide survey. *J antimicrob Chemother* 2021. Doi: 10.1093/jac/
55. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrob resist infect control* 2019; 8: 136.
56. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson ChT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the european survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet Infect Dis* 2017; 17(2): 153-163.
57. Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, et al. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(12): 1057-1066.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI**Tarih ve Sayı: 13/11/2020-235957 *BE6L1CNYC***

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı:29624016-050.99- 1625

Konu :Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ hk.

Sayın Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ
 Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlgi :Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalının 03/11/2020 gün ve 189101 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Niyousha Matloobi AGHDAM' ın yürüteceği 2020/1572 dosya numaralı "Hastane enfeksiyonları laboratuvarında saptanan retrospektif sonuçların değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 13/11/2020 tarih ve 28 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
 Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
 Kurul Başkanı

Doğrulamak İçin:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6L1CNYC>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Cihan KILIÇ Dahili : 31346

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11

93 e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ :

<http://istanbultip.istanbul.edu.tr>

Tarih ve Sayı: 13/11/2020-196733

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL			
	TELEFON	0 (212) 414 21 53			
	FAKS	0 (212) 414 21 53			
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Hastane enfeksiyonları laboratuvarında saptanan retrospektif sonuçların değerlendirilmesi”			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Hastane enfeksiyonları laboratuvarında saptanan retrospektif sonuçların değerlendirilmesi”							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası		Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.11.2020			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	OLGU RAPOR FORMU	☐			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama						
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐							
	SİGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐							
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐							
	İLAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:28	Tarih: 13/11/2020							
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ’ ın sorumluluğunda ve Niyousha Matloobi AGHDAM’ ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Oğuzhan	Nöroloji	İstanbul Tıp	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza

ÇOBAN		Fakültesi							
-------	--	-----------	--	--	--	--	--	--	--

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır”

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HASTANE ENFEKSİYONLARI LABORATUVARINDA SAPTANAN RETROSPEKTİF SONUÇ LARIN DEĞ ERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%17	%16	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.floradergisi.org	İnternet Kaynağı	%3
2	library.cu.edu.tr	İnternet Kaynağı	%2
3	www.medicaltex.com	İnternet Kaynağı	%2