



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZOLE EDİLEN
MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
DURUMLARININ YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ**

Dr. HAMDİYE TURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2012



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZOLE EDİLEN
MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
DURUMLARININ YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ**

Dr. HAMDİYE TURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd.Doç. Dr. CENGİZHAN SEZGİ

DİYARBAKIR-2012

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv-v
TANIMLAR.....	vi-vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-32
MATERYAL VE METOD.....	33-34
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
BULGULAR.....	36-46

TARTIŞMA	47-54
SONUÇ	54
ÖZET.....	55
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	57-72

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel., Prof. Dr. M. Recep Işık, Prof. Dr. A.Fusun Topçu, Doç. Dr. Gökhan Kırbaş, Doç. Dr. A. Çetin Tanrikulu, Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Abakay, Yrd. Doç. Dr. Cengizhan Sezgi, Yrd. Doç. Dr. Hatice Selimoğlu Şen ve Yrd. Doç. Dr. Halide Kaya'ya teşekkür ederim

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, İç Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Radyoloji, Kardiyoloji, Göğüs Cerrahi, Reanimasyon Anabilim Dallarının değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında, değerli görüş ve önerileri ile yol gösteren ve hoşgörüsü ile pozitif enerji veren tez yöneticim Yrd. Doç. Dr. Cengizhan Sezgi'ye teşekkür ederim.

Klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli hocalarım, sevgili doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, huzurlu bir çalışma ortamı sağladıkları için ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığımın en zor günlerinde her zaman desteğini gördüğüm başka biricik annem ve babama, her zaman yanımda varlıklarıyla güç aldığım kardeşlerime ve yeğenlerime teşekkür ederim.

Dr. Hamdiye TURAN

2012-Diyarbakır

KISALTMALAR

MIC: Minimal inhibitör konsantrasyon

KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar

YBÜ: Yoğun bakım üniteleri

MRSA: Metisilin resistant Staphylococcus aureus (Metisilin dirençli S. aureus)

MSSA: Metisilin sensitive Staphylococcus aureus (Metisilin duyarlı S. aureus)

GISA: Glikopeptid intermediate sensitive S. aureus (Glikopeptidlere orta düzeyde duyarlı S. aureus)

VRE: Vancomysin resistant enterococcus (Vankomisin dirençli enterokok)

VISA: Vancomysin intermediate sensitive S. aureus (Vankomisine orta düzeyde duyarlı S. aureus)

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance

EPIC: European Prevalence of Infection In Intensive Care

GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (Extended spectrum beta-lactamases, ESBL)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Assessment

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

CDİD: Clostridium difficile'yle ilişkili diare

PBP: Penisilin bağlayan protein

OMP: Outer membrane protein (dış membran proteini)

AAC: Asetiltransferazlar

ANT: Nükleotidil transferazlar

APH: Fosfotransferazlar

TANIMLAR

Hastane Enfeksiyonu: Hasta hastaneye yattığında inkübasyon döneminde değilse veya o enfeksiyonun belirti ve bulguları yoksa hastanede ortaya çıkan enfeksiyonlar “nozokomiyal” olarak değerlendirilir. Genellikle nozokomiyal enfeksiyonlar hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir.

Endemi, Endemik: Bir enfeksiyonun bir toplumda belirli ya da alışılmış sıklıkta görülmesini ifade eder. Örneğin; kolera Ganj deltasında, sıtma Çukurova bölgesinde endemiktir.

Epidemi, Epidemik: Salgın anlamına gelir. Bir hastalığın belirli bir coğrafi bölgede ve belirli bir zaman periyodunda her zaman görüldüğünden daha fazla görülmesidir. Epidemi tanımı yapabilmek için hastalığın o bölgede daha önceki prevalans ve insidansını bilmek gerekir.

Post Antibiyotik Etki: Antibiyotiklerin, mikroorganizmalara etkili minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin altındaki kan düzeylerinde de bakterileri öldürme yeteneklerinin sürüyor olmasını ifade eder.

İntrinsik Direnç: Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu intrinsik direnç olarak tanımlanmaktadır.

Çapraz Direnç: Bir antimikrobik maddeye karşı dirençli hale gelen bir mikroorganizma türünde bu kemoterapötik maddeye yapıcı veya etki tarzı bakımından yakın diğer antimikrobiklere karşı da direnç gelişebilir, bu duruma çapraz direnç (cross resistance) denir.

Çok İlaç Direnç: Mikroorganizmanın yapısı ve etkisi farklı birçok antimikrobik maddeye karşı dirençli hale gelmesi durumuna çok ilaç dirençlilik (multiple-drug resistance) denir.

Genişletilmiş Spektrumlu β -laktamaz: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) veya “extended- spectrum beta-lactamases (ESBL)” olarak tanımlanan bu β -laktamazların temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidrolize ederek inaktive etmeleri ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemleri inaktive etmemeleridir.

Değiştirilmiş Antibiyoterapi: Hastada mevcut olan enfeksiyonun tedavisi için kullanılan antibiyotiğin, tedavi başarısızlığı veya üreyen kültür sonucuna göre kullanımının sonlandırılarak, başka bir gruptan antibiyotik ile tedaviye devam edilmesidir.

Genişletilmiş Antibiyoterapi: Hastada mevcut olan enfeksiyonun tedavisi için kullanılan antibiyotiğe, tedavi başarısızlığı veya üreyen kültür sonucuna göre, gram pozitif etkinliğin sağlanması veya artırılması amacıyla başka bir gruptan antibiyotiğin eklenmesidir.

Primer Kan Yoluyla Oluşan Enfeksiyon: Kan kültüründe, patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmamasıdır.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yaşamı tehdit eden hastalıklar, büyük cerrahi girişimler, solunum yetmezliği, koma, hemodinamik yetmezlikler, bir ya da birden fazla organ sisteminde yetmezlik bulunan hastaların yatırılıp tanı ve tedavilerinin gerçekleştirildiği multidisipliner hizmet verilen bölümlerdir. YBÜ'lerindeki hastalar hastanede yatan tüm hastaların %5-10 gibi küçük bir grubunu oluşturmalarına karşın, nozokomiyal enfeksiyonların %25'i, tüm nozokomiyal bakteriyemi ve pnömoni ataklarının ise yaklaşık %45'i bu hastalarda ortaya çıkmaktadır. YBÜ sinde ortalama yatış süresi 39,7 gündür. YBÜ'de nozokomiyal enfeksiyonların sıklığı diğer cerrahi ve iç hastalıkları servislerine oranla 5-10 kat daha fazladır (1,2). Şartlar optimal olmadığında ve çalışan personel sayısının yeterli olmaması ile, problemler daha da artmaktadır. Agresif ampirik antibiyoterapi YBÜ rutin hale gelmiştir. Bunun yapılan çalışmalarda sağ kalıma etkisi gösterilmiştir. Ancak ampirik antibiyotik yaklaşımı çapraz ilaç reaksiyonları, kolonizasyon ve fırsatçı patojenlerin süperenfeksiyonuna ve ilaca dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı, dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane enfeksiyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar, sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik medikal komplikasyonlarda artışa sebep olmaktadır (3,4).

Günümüzde hastane enfeksiyonlarında (HE) Gram-pozitif bakterilerde daha sık görülmesine rağmen Gram-negatif bakterilerin önemi devam etmektedir. Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle bunların neden olduğu HE'nin önemi artmakta ve mevcut antibiyotiklerle bu enfeksiyonların tedavisi zorlaşmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen HE'nda yüksek dozda, geniş spektrumlu parenteral antibiyotik kullanımı gerektiğinden bu ünitelerde çoklu ilaç direnci (ÇİD) daha önemli hale gelmektedir. Dirençli bir bakteriyle oluşan enfeksiyonlarda mortalitenin artması, hastanede yatış süresinin uzaması ve maliyetin artması sorun oluşturmaktadır (7). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

(MRSA), glikopeptidlere orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (GISA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu hastane enfeksiyonlarından sorumlu tutulan belli başlı dirençli mikroorganizmalardır (8, 9, 10, 11). Yeni kullanıma giren her antibiyotik başlangıçta olumlu klinik sonuçlar verse de, yoğun kullanımı, yetersiz dozda ve endikasyon dışı uygun olmayan kullanımı gibi nedenlerle, antibiyotik direncine neden olmaktadır. Her kullanıma giren antibiyotik ile bu kısır döngü tekrarlamaktadır. Bulunan her yeni silaha karşı, mikroorganizmalardirenç oluşum sürecini işleterek, antibiyotik dirençli yeni suşların doğmasını sağlamaktadır (12). Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Kromozomal mutasyonlar, plazmid ya da transpozon transferleri ya da türler arasında gerçekleşen genetik transferler en sık gözlenen direnç mekanizmalarıdır. Özellikle yoğun antibiyotik kullanımı sonrasında duyarlı suşların ortadan kaldırılarak dirençli olanların seçilmesi direncin gelişmesindeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci yaygın olarak kullanım süresi ve miktarı ile de doğru orantılı olarak gerçekleşmektedir. Antibiyotiklere direnç birçok ülkeyi ilgilendiren bir problem olduğundan güçlü uluslararası işbirliği gerekmektedir (4). Hastanede enfeksiyon hastalıklarının sağaltımında kullanılan belirli antibiyotikler mevcuttur; Aminoglikozidler, karbapenemler, sefalosporinler, florokinolonlar, penisilinler, vankomisin ile birlikte yeni uygulanmaya başlanılan linezolid, tigesiklin, daptomisin ve kinupristin-dalfopristin. Bu antibiyotiklerin direnç gelişimi üzerindeki etkileri önem taşımakta ve üzerinde yoğun olarak durulan bir konu haline gelmiştir (4).

Biz bu çalışmamızda, solunumsal yoğun bakım ünitemizde yatan hastalarda enfeksiyona neden olan patojenler ve bunların antibiyotik direnç paternini 2008 Ocak ayı ile 2010 Aralık ayı boyunca inceledik. Böylelikle yoğun bakımımızın sürveyansını oluşturmaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER:

Hastane enfeksiyonları, hastanede gelişen, hasta yatışında var olmayan ve inkübasyon süresi, hasta yatış tarihini içermeyen enfeksiyonlardır. Inkübasyon süresi hastanede yatış süresi içinde olan ve hasta taburcu edildikten sonra gelişen enfeksiyonlar da, hastane enfeksiyonu olarak kabul edilir. Eğer hasta, hastaneye kabul edildiğinde enfeksiyon bulguları yok veya enfeksiyon periyodu içinde değilse, enfeksiyon geliştiğinde hastane enfeksiyonu olarak sınıflandırılır. Bu nedenle; bir enfeksiyon eğer hastaneye kabul sırasında mevcut olan bir enfeksiyöz sürecin devamı ya da komplikasyonu ise hastane kökenli olarak düşünülemez. Genel olarak, hastaneye kabulden 48–72 saat ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar, hastane kökenli olarak kabul edilir. Inkübasyon dönemi 48–72 saatten kısa enfeksiyonlar (örneğin; Norwalk virüsün neden olduğu akut gastroenterit) ve 10 günden uzun süreli inkübasyon periyoduna sahip olan enfeksiyonlar (örneğin; Hepatit-A) için zaman sınırlaması modifiye edilmelidir. (14)

Hastane enfeksiyonlarını önlemede en önemli faktör olan sağlık çalışanlarının el yıkamaya motive edilmesi yeterince başarılı olmamıştır. Bunun dışında steril olmayan eldivenlerin sürekli kullanımı ve hastalar arası değiştirilmesi, alkol içeren el dezenfektanlarının kullanımı gibi yaklaşımlar yoğun olarak araştırılmaktadır. Antibiyotik dirençli bakterilerin ortaya çıkışı tüm çabalara rağmen önlenememektedir. Üstelik bu enfeksiyonlarda etken olan bakterilerin antibiyotiklere son derece dirençli hastane kökenleri olması tedavide de önemli sorunlara yol açmakta, mortalite ve morbiditenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Gram-negatif bakterilerin yoğun bakım enfeksiyonlarındaki rolleri ve direnç sorunları zaten çok iyi bilinmektedir. Günümüzde aynı sorun gram-pozitif bakteriler için de geçerlidir.

1986-1997 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ki hastanelerde “National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)” hastanelerindeki YBÜ’lerde bakteriyemi etkenleri arasında ilk üç sırayı koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) (%33,5), *Staphylococcus aureus* (%13,4) ve enterokoklar (%12,8) almaktadır. Nozokomiyal pnömonilerde en sık etkenler sıralamasında *S. aureus* (%17,4) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%17,4) ilk sırayı paylaşırlarken, cerrahi alan enfeksiyonlarında da ilk üç sırada enterokoklar, KNS’ler ve *S. aureus*un yer aldığı

bilinmektedir (44). Ülkemizdeki birçok merkezde YBÜ enfeksiyonlarından soyutlanan bakteriler arasında ilk beş sıra içinde gram-pozitif bakterilerin mutlaka yer aldığı görülmektedir. Akdeniz ve Atatürk Üniversiteleri'nde yoğun bakım enfeksiyonu etkenleri arasında *S. aureus* ilk sırada yer almaktadır (16). Yine Lütfi Kırdar hastanesinde yapılan bir çalışmada *acinetobacter* spp. en sık etken olarak bulunmuştu.

Gerçekten de gram-pozitif bakteriler giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmalarının yanı sıra, ileri derecedeki antibiyotik direnci nedeniyle de ciddi bir sorun haline gelmişler ve bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar son yıllarda yeniden önem kazanmaya başlamıştır

YBÜ'de gelişen enfeksiyonların dağılımı ve etkenler, ünitelerden üniteye değişmekle beraber pnömoni ve bakteriyemi en sık saptanan enfeksiyonlardır. Gram-negatif bakteriler YBÜ enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenler olmakla birlikte, tür dağılımı merkezden merkeze değişebilir.

ABD'de süre giden National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistemi en sık görülen dört enfeksiyon (üriner, cerrahi yara, pnömoni ve bakteriyemi) ve diğer enfeksiyonlar kategorilerinde surveyans uygulamaktadır. Bu sistem ile 1980'lerin başı ve sonu arasındaki süreçte hastane enfeksiyonu etkenlerinde dirençli patojenlere doğru bir kayma gözlenmiştir. Koagülaz negatif stafilokok ve *Candida*'da belirgin artış gözlenmiş olup, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de bir miktar azalma olmuştur. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. ve enterokoklarda minör artışlar olmakla birlikte bu patojenlerde çok önemli antibiyotik direnç gelişimi gözlenmiştir. 1996-1999 yılları arasında NNIS hastanelerindeki yoğun bakımlarda nozokomiyal *S. aureus* izolatlarının %39,4'ü MRSA, Enterokoklar'ın ise %16,7'si vankomisin dirençli (VRE) suşlarıdır. Ülkemizde yıllardır MRSA oranı eğitim hastanelerimizde %50'nin üzerinde seyretmektedir. VRE ise Avrupa ve ABD'nin aksine uzunca bir süre ülkemizde görülmemiş, ancak son birkaç yıl içinde sınırlı sayıda üniversite hastanesinde küçük epidemilere yol açmıştır. NNIS hastanelerinde 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *K. pneumoniae*'a yoğun bakımlarda bile %6,5 oranında rastlanırken, ülkemizde yapılan bir çalışmada *K. pneumoniae* yoğun bakım ünitelerinde %12 oranında izole edilmiştir. Ayrıca ülkemizdeki nozokomiyal *K.*

pneumoniae izolatları %60 ve %62 oranlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL/ESBL) üretmektedir (16,17).

Yoğun bakımlarda yatan hastalar genellikle kateterize edilmekte ve kateterize hastaların %10-20'sinde bakteriüri gelişmektedir. Bakteriüri için en önemli risk faktörü kateterin vücutta bulunma süresidir. Genellikle 2-4. günler arası ve 3.aydan sonra olmak üzere iki noktada enfeksiyon riski çok fazla yükselmektedir (17). Bakteriüri hastaların ancak %20-30'unda üriner enfeksiyon semptomları gelişmektedir (18)

Entübe hastada derin trakeal aspirat kültürlerinde tekrarlanan gram boyama ve kültür sonuçları klinik durumdaki değişikliklerle birleştirildiğinde, başlangıç antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde yararlı olabilmektedir. Endotrakeal aspirat kültürleri %89 duyarlılığa sahip olmasına rağmen özgüllüğü oldukça düşüktür (%14) (54)

SIK GÖRÜLEN MİKROORGANİZMALAR

Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) oluşturan mikroorganizmalar:

Beta laktamazlar; beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasındaki amid bağlarını parçalayarak anti bakteriyel etkisini ortadan kaldıran enzimlerdir. Bugüne kadar farklı özellikleri olan 400'den fazla beta-laktamaz tanımlanmıştır. Yapılarında beta-laktam halkası bulunan antibiyotikler, bakterilerin peptidoglikan sentezinde görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidazları hedef alarak onları etkisiz hale getirir ve hücre duvarı sentezini durdururlar (41.26.56)

Bu enzimi salgılayan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların mortalite ve morbiditelerinin daha fazla olması ve tedavilerinin sorun teşkil etmesi nedeniyle dünyanın hemen her yerinde bu konu büyük önem taşımaktadır. Günümüzde karbapenem grubu antibiyotikler bu enzimi salgılayan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavilerinde başlıca kullanılması gereken antibiyotikler arasındadır.

Bunların yaklaşık 150'si genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL, extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) olup plazmid yapıları nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilirler. GSBL üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişiminde önceden antibiyotik kullanımı (penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler, karbapenemler vb), yüksek Acute Physiology and Chronic Health Assessment (APACHE) skorları, mekanik ventilasyon uygulaması, üriner kateterizasyon, arteriyel kateterler, santral venöz kateterler, barsak kolonizasyonu, acil batin cerrahisi, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, yaş, düşük doğum ağırlığı gibi çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler arasında en önemlisi önceden antibiyotik kullanımıdır (26.13.67.68).

Staphylococcus aureus'un β - laktamaz üretmeyen suşlarına doğal penisilinlerin hepsi etkilidir. Beta laktamaz üreten suşlarına ise(metisiline dirençli suşlar hariç), sadece beta –laktamazlara dayanıklı anti stafilokoksal penisilinler etkilidir. Bu nedenle günümüzde penisilin G'ye klinikte enfeksiyona neden olan *S. aureus* suşlarının tamamına yakını dirençlidir (5).

Escherichia Coli ve Klebsiella spp.

Mukozal yüzeylerin *E. coli* ile kolonizasyonu sık iken invaziv bakteriyemi nadir görülmektedir. Genellikle bakteriyemi, üriner enfeksiyon ile ilişkilidir. Gram negatif enfeksiyonun bir göstergesi de endotoksine karşı gelişen sistemik reaksiyondur. Solunum yolu enfeksiyonları hastane kaynaklı olabilir. Çoğu hasta 50 yaş üstündedir.

Özellikle hastane kökenli *E.coli*’ lerde direnç problemi giderek büyümektedir. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır.(57,58)

Klebsiella türleri doğada, insan ve hayvanların bağırsaklarında oldukça yaygındır. *Klebsiella* türleri insan dışkısında %5-38, nazofarenkste ise %1-6 oranında bulunur. Genellikle bu bölgelerde floranın geçici üyeleri olarak kabul edilirler. K.

pneumoniae özellikle alkolizm, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi solunum sistemi savunmasını bozan ciddi altta yatan hastalığı olan hastalarda, nekrotizan lobar pnömoniye neden olur(75,77)

K. pneumoniae majör antibiyotiklere dirence yol açan plazmid kaynaklı genler için rezervuar görevi yaparlar. Streptomisin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklinlere karşı değişik oranlarda direnç bildirilmiştir. Ancak karbesilin ve ampisiline direnç yüksek orandadır. Klebsiella cinsi bakterilerde beta-laktam direnci sıklıkla beta-laktamazlara bağlıdır. TEM 1, TEM 2 gibi plazmid kaynaklı beta-laktamazlar olabileceği gibi, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlara (GSBL) bağlı direnç de sık rastlanır.

1997-2001 yılları arasında SENTRY programında GSBL fenotip oranları Latin Amerika' da %45,5, Avrupa' da %24,4, Kuzey Amerika' da %6,9 olarak saptanmıştır. GSBL üreten suşlar da sıklıkla aminoglikozidlere, tetrasiklinlere ve trimetoprim- sulfometaksazole dirençlidir. Hastane ortamında izole edilenler dirençlilik yüksek oranda iken, solunum yollarından izole edilenlerde direnç daha düşüktür (69.70.71.72.73).

Kinolon direnci ile GSBL üretimi arasında güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmid kontrolünde yapılan bu GSBL enzimini yapan bakteriler sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam da dirençlidir. Ayrıca GSBL yapan suşlarda sefepim, piperazilin-tazobactam, sefaperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşıda yüksek direnç oranları saptanmıştır(74).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL pozitif Klebsiella türlerinin kolonize olması ve enfeksiyon oluşturmada çok önemli bir risk faktörüdür. YBÜ'nde sağlık personellerinin elleri aracılığıyla hastadan hastaya geçişi önemli bir bulaş yoludur. Hastanede kalma süresinin uzamasına bağlı olarak kolonizasyon oranları artmaktadır (75,76).

Enterobacter spp.

Enterobacter türleri toprakta, suda, bitkilerde, süt ürünlerinde, insan ve hayvanların kalın bağırsaklarında ve dışkılarında bulunur. *Enterobacter* cinsi, toplum kökenli enfeksiyonlarda da etken olarak karşımıza çıkmakla birlikte, bu

mikroorganizmayla oluşan enfeksiyonların büyük bir kısmı hastane enfeksiyonudur(41, 69).

Enterobacter cinsi içerisindeki türler arasında, insanlardaki enfeksiyonlardan en sık sorumlu tutulanlar Enterobacter aerogenes ve Enterobacter cloacae'dır (55,66). Enterobacter türlerinde tedavi sırasında direnç gelişimi, üzerinde önemle durulması gereken bir olaydır. Karbapenem grubunda yer alan antibiyotiklere direnç gelişimi de giderek artmaktadır (77,78).

GSBL üreten mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde yaşanan değişik sorunlar mortalite oranlarının artmasına da doğrudan etkili olmaktadır. Özellikle tedavinin başlangıcında uygun olmayan antibiyotik kullanımının, uygun antibiyotik kullanımına göre önemli ölçüde mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (43).

Acinetobacter türleri

Acinetobacter türleri toprakta ve suda bulunurlar. Mikroorganizmanın kısa süre içerisinde tüm antibiyotik gruplarına direnç kazanması önemlidir. Acinetobacter türleri sağlıklı erişkinlerin %25'inde deride kolonize olan fırsatçı patojenler olup hastane personelinin ciltlerinden en sık izole edilen gram negatif organizmalardır (75,80). Bu türler sıklıkla balgam, idrar ve dışkıda ürerler. Modern enfeksiyon monitorizasyon programlarının gelişmesiyle Acinetobacter enfeksiyonlarının klinik önemi artmıştır. Bazen sağlıklı kişilerin oral kavitesinde ve solunum yollarında da bulunur. Ancak yine de sağlıklı kişilerde taşıyıcılık hastanede yatanlara göre oldukça azdır (81).

Hastane çevresinde kalıcı özellik gösterirler. Hastane ortamında birçok farklı materyalden izole edilmişlerdir. Kolonize hasta mevcut değilken hava yoluyla kontaminasyon nadirdir, ancak kolonize ve/veya enfekte hastaların çevresindeki respiratuar vb. cihazların ve havanın kontamine olabileceği bildirilmiştir. Kolonize kişinin taburcu edilmesinden 13 gün sonra çevre kontaminasyonu gösterilmiştir. Yatak eşyalarının bu bakterinin çevre kontaminasyonu ve kalıcılığında önemli rol oynadığı görülmektedir. Kuru ortamda uzun süre canlılığını koruyabilen bir bakteridir (75). Son zamanlarda süveyans çalışmalarında aminoglikozidlere yüksek

direnç, sefalosporinlere, kinolonlara, penisilinlere, monobaktamlara, imipeneme direnç bildirilmiştir. Son 10 yıl içerisinde multidrug rezistans izolatlar muhtemelen geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. *Acinetobacter* türlerinin antimikrobiyallere bilinen direnç mekanizmaları: geniş spektrumlu beta laktamaz yapımı, aminoglikozid modifiye eden enzimler, dış membran porinlerinde değişiklik ve PBP' de değişiklik olarak gösterilmiştir(81)

Yoğun bakımda yatma, trakeostomi, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, invaziv girişimler ile yakın zamanda antibiyotik kullanılması (üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler vb) bu etkenlerle enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleri arasındadır. Tedavi sırasında kolaylıkla direnç gelişmemesi ise bu mikroorganizmaların önemli ve olumlu bir özelliğidir (82,83).

Pseudomonas aeruginosa

P.aeruginosa birçok ciddi enfeksiyona (pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu vb) neden olabilen invaziv, non-fermentatif gram negatif bir mikroorganizmadır. Özellikle immun-yetmezlikli, maligniteli bireyler ve organ transplantasyonu yapılanlarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmaktadır. YBÜ'nde yatma, invaziv aletlerin kullanılması yanında penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler, florokinolonların ve aminoglikozidlerin kullanımı çoklu ilaca dirençli (ÇİD), *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının gelişiminde en sık rastlanılan risk faktörleri arasındadır (78).

Değişik olgu kontrol gruplarını içeren çalışmalarda; piperasilline dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında florokinolonlar, imipeneme dirençli *P.aeruginosa* için imipenem, piperazilin/ tazobactam ve aminoglikozidler, piperasilin/tazobaktama dirençli *P.aeruginosa*' da imipenem, piperasilin/tazobactam, aminoglikozidler ile geniş-spektrumlu sefalosporinler risk faktörü olarak belirlenmiştir (86).

Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda özellikle florokinolonlara ve karbapenemlere karşı tüm dünyada artan direnç oranları dikkati çekmektedir. Sağaltım sırasında direnç gelişmesi de sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle uygun olmayan antibiyotikler kullanıldığında mortalitenin de arttığı bilinmektedir (3.83.87.88.89)

Tıbbi cihazlar üzerinde, hastane ortamında ve dezenfektanlar içinde yaşamını devam ettirebilir. Mekanik ventilatörler ve devrelerinin kontaminasyonu nekrotizan pnömoni ile sonuçlanabilir (84).Çapraz kontaminasyon ile hastadan hastaya geçiş bakterinin hastane ortamında yayılmasında en önemli etmenlerden biridir (73).

YBÜ’nde yatma, invaziv aletlerin kullanılması yanında penisilinler, geniş-spektrumlu sefalosporinler, florokinolonların ve aminoglikozidlerin kullanımı çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının gelişiminde en sık rastlanılan risk faktörleri arasındadır (85,86).

Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus (MRSA)

S. aureus gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden biridir (90). Gram-pozitif bakterilere bağlı bakteriyemilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonlara neden olur. Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan KNS’ler de günümüzün en önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadırlar. Özellikle *Staphylococcus epidermidis* damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz şantları, damar greftleri ve protez kalp kapakları enfeksiyonlarının en önemli etkenidir (91,92).

1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiş ise de bir yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenleri ortaya çıkmış ve giderek yayılmıştır (90).

Sefalosporinlerin yaygın kullanılmaya başlanmasına bağlı olarak direnç gelişimi çok hızlanmıştır. Günümüzde MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) kökenlerinin görülme sıklığı çok artmış olmakla beraber ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Örneğin; Danimarka’da %0,1 olan metisilin direnç oranı, Japonya’da %60’lara kadar çıkabilmektedir. ABD’de eyaletler arasında %5 ile %40 arasında değişmektedir (91,92).Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kalp Damar Cerrahisi ve Nöroşirurji kliniklerinin YBÜ'lerinde metisilin direnci %80'in üzerindedir (93). Hastane kökenlerindeki metisilin direnci, toplumdan soyutlanan kökenlere oranla belirgin olarak fazladır. Metisiline dirençli kökenlerin birçok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü metisiline dirençli kökenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde vankomisin yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kalmıştır (90,92) Daha sonra klinik kullanıma giren teikoplanin bir diğer glikopeptid olarak bu alandaki yerini almıştır (92).

Stafilokoksik olduğu düşünülen bir enfeksiyonun ampirik tedavisi için antimikrobiyal ilaç seçimi stafilokoklardaki bölgesel metisilin direnç oranını yansıtmalıdır. Metisilin direncinin muhtemelen yüksek olduğu klinik ortamında glikopeptidler ampirik tedavide seçilecek ilaç olmalıdır. Diğer durumlarda penisilinaza dirençli bir penisilin yeterli olacaktır (90,92)

Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE)

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem (GİS) florasının bir üyesi olan ve yakın zamanlara kadar enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilen enterokoklar; günümüzün önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır. Çünkü yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, bu patojenin yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabilmekte, dolayısıyla el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde bu kişilerin elleri aracılığı ile hastane içinde kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu tür dirençli enterokoklar sağlık çalışanlarının, hatta hastaların GİS' inde kolaylıkla kolonize olabilmekte ve hastane içinde yayılımları için adeta bir rezervuar oluşmaktadır (92).

Birçok hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan enterokoklar nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının ortalama %16'sından, nozokomiyal yara enfeksiyonlarının %12'sinden ve nozokomiyal

bakteriyemilerin %9'undan sorumludur. NNIS verilerine göre ABD'de tüm hastane enfeksiyonlarının en sık rastlanan ikinci, nozokomiyal bakteriyemilerin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler (50). Nozokomiyal enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların giderek artacağını düşündürmektedir (92).

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium*, enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına göre gastrointestinal traktüs, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunur. Önceleri düşük enfeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak düşünülen bu bakterilerin artık bakteremi ve endokardit gibi ciddi enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca, batin içi enfeksiyonlar, pelvik ve üriner traktüs enfeksiyonlarından da sorumludurlar. Daha az olarak menenjit, selülit ve pnömoni nedeni de olabilirler(50,51)

VRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla gözlenen risk faktörleri; yüksek APACHE skorları, yoğun antibiyotik kullanımı, vankomisin kullanımı, hastanede uzun süre yatma ve invaziv girişimlerdir. Özellikle VRE'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları sonrasında ise hastanede yatış süresi oldukça uzamakta, ek maliyet ve mortalite oranları önemli ölçüde artmaktadır.

VRE kolonizasyonu YBÜ'nde yatan hastalarda önem taşıyan bir husustur. Bu hastalarda zaman zaman MRSA taşıyıcılığı da bildirilmektedir. Kolonizasyon oluşumunda geçmişte vankomisin ya da başka grup antibiyotiklerin kullanımının önemli yeri vardır. Piperasilin/tazobaktam gibi antibiyotiklerin verilmesi sonrasında ise kolonizasyon duyarlılığının bu bileşiğin gastrointestinal konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak artması dikkat çekicidir (95).

SIK KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER

Aminoglikozidler:

İlk olarak 1944 yılında streptomisinin tanımlanmasıyla ortaya çıkan aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde birkaç mekanizma mevcuttur; plazmid

aracılığıyla enzim inaktivasyonu, efluks sistemleri ve hedef modifikasyon amacıyla azalmış uptake (27).

Aminoglikozidler, duyarlı bakteri hücresine hızlı bakterisidal etkilidirler. Bu etkilerini hem mRNA'daki kodonların doğru okunuşunu azaltarak ve bozarak hem de tRNA anti-kodonlarındaki bilginin ribozomlarda yanlış okunmasıyla proteinlerin yanlış kodlanmasına yol açarak yaparlar. Bunun sonucunda protein sentezinin sonlanmasına, dolayısıyla bakteri ölümüne neden olurlar. Aminoglikozidlerin farklı gruplarda yer alan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi üzerinde etkisine ilişkin az sayıda veri mevcuttur. Bu grupta yer alan antibiyotiklere karşı direnç gelişse dahi, bakteri hücre-duvarı üzerine etkili ajanlarla sinerjistik etkinlik sağlamaları önem taşımaktadır (96).

Aminoglikozidlere karşı çapraz rezistans gelişmektedir. Bu durum daha çok enterokoklarda görülmektedir. Diğer aminoglikozidlere rezistans olan bakteri suşları genellikle amikasinine duyarlıdır. Yani amikasinine dirençli tüm bakteriler tüm aminoglikozidlere dirençlidir. Direnç gelişimi plazmid aracılı, sitoplazma membranından taşınmasını sağlayan transport proteinlerin inaktive olması ve kromozomal mutasyonların aminoglikozidlerin bağlandığı ribozomların 30 S proteinine bağlanmasının engellenmesi şeklinde oluşur (1).

Aminoglikozidlerin yoğun kullanımı sonucunda zaman zaman dirençli *Enterobacter* türleri, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar dikkati çekmektedir (1).

Karbapenemler:

Karbapenemler, *Streptomyces cattleya*'nın antibakteriyal bir ürünü olan tienamisin ile ilgili araştırmalar sırasında bulunan yeni bir beta-laktam grubudur. İlk sentetik karbapenem imipenemdir. Daha sonra ise meropenem klinik kullanıma girmiştir. İmipenem gram negatif ve pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Duyarlı Enterokoklar'a karşı, penisilinler de olduğu gibi, bakteriyostatik etkilidir. İmipenem ve meropenemin çoğu gram negatif bakteriye karşı aminoglikozid ve florokinolonlar gibi post-antibiyotik etkisi vardır. Meropenem, gram negatif bakterilere ve özellikle dirençli *P. aeruginosa* suşlarına,

penetrasyonu hızlı ve mükemmeldir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarına karşı imipenemden daha etkilidir (97).

İmipenem ve meropenem HE'nun sağaltımında sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Karbapenem türevleri geniş spektrumlu sefalosporinleri ya da penisilinleri hidrolize edebilen birçok beta-laktamaz tarafından parçalanmaya karşı dayanıklıdır. Bu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılmasıyla özellikle *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde gözlenen direnç önem taşıyan bir konudur. Bu dirençten değişik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır; düzensiz efluks, dış-membran proteinlerinin kaybı. Özellikle dış-membran permeabilitesinde azalma sonucu florokinolonlara karşı gelişen direnç, kullanımda olmasa dahi karbapenemlere karşı da direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (4).

Ayrıca *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde bulunan karbapenemazlar da dirence önemli katkılarda bulunmaktadır. Hastane ortamına yerleştiğinde sorun yaratan bir mikroorganizma olan *A.baumannii*'nin karbapenemlere karşı direnç geliştirmesinde en önemli predispozan faktörlerden biri de bu grupta yer alan antibiyotiklerin sağaltımda kullanılmasıdır. Bir bölgede böyle bir suşun bulunması tüm coğrafik alanda mikroorganizmanın yayılmasına neden olabilmektedir (87).

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan ve GSBL üreten mikroorganizmaların sağaltımında kullanılan karbapenem türevlerine karşı bu etkenlerin nadiren direnç geliştirdiği bilinmektedir. Özellikle AmpC ya da TEM, SHV tipi GSBL üretenler yanında, ABD, Brezilya, Yunanistan, Çin ve Singapur'da metallo-beta laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ortaya çıkması endişe verici bir durum olarak değerlendirilmektedir. Özellikle *K.pneumoniae*'ların ürettiği plazmid kökenli karbapenemazlar (KPC-1, KPC-2, KPC-3) sadece karbapenemlere değil, ayrıca piperasilin/tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere karşı çoklu antibiyotik direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (13).

Geniş-spektrumlu sefalosporinler:

Kimyasal yapıları bakımından ve antibakteriyal etki mekanizmaları yönünden penisilinlere benzerler. Sefalosporinlerin ana çekirdeğini sefam türevi olan 7-

aminosefalosporanik asid oluşturur. Üçüncü ve dördüncü kuşak parenteral sefalosporinler, nozokomiyal etkenleri de içeren geniş spektrumu, ihmal edilebilir yan etkileri, pozoloji kolaylığı ve uygun farmakokinetik özellikleri nedeniyle oldukça sık tercih edilirler. Bununla birlikte rasyonel kullanılmadığında belki de en sık suistimale uğrayan gruptur (1, 99).

Geniş-spektrumlu sefalosporinler klinikte sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasındadır. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden bu grup antibiyotiklere karşı değişik gram negatif mikroorganizmaların kromozomlar ve plazmidler yoluyla dirençli enzimlerin sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan direnç önem taşımaktadır. Özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde ilaç penetrasyonunun azlığı yanında efluks sistemleri ve beta-laktamaz üretimi sefalosporinlerle birlikte karbapenemlere karşı dirence de neden olmaktadır (1,100)

Sefalosporinlerin yoğun kullanımının bir başka sonucu da GSBL üreten *Enterobacteriaceae* grubunda yer alan mikroorganizmaların sıklığında artıştır. Özellikle hastanelerde ve başka sağlık kuruluşlarında bu grupta yer alan antibiyotiklerin kısıtlanmasının gerçekleştirildiği çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmaların oluşumunun azaldığı görölmektedir (13).

Ayrıca bu grup antibiyotiklerin kullanılması sonrasında MRSA ve VRE sıklığında artış dikkati çekmektedir. *Clostridium difficile*'yle ilişkili diarenin (CDİD) de özellikle sefalosporin kullanımıyla artması önemlidir (1,100).

Geniş-spektrumlu penisilinler

Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olabilen penisilin türevlerinin yoğun olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan direnç hem Gram pozitif hem de Gram negatif mikroorganizmalar için önem taşımaktadır. Bu direncin oluşumunda etkili olan başlıca mekanizmalar; beta-laktamın yıkımı ile inaktivasyonu, permeabilitede azalma ve efluks mekanizmasıyla hücre içeriğine alınının azalması ve farklı penisilin bağlayan-proteinler tarafından hedefin değişmesidir (1).

Özellikle GSBL üreten mikroorganizma oluşumuna katkıda bulunan penisilin kullanımının kısıtlanıp yerine sefalosporinlerin verilmesi bu sorunun azalmasına katkıda bulunmaktadır. Beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilin türevlerinin kullanılmasının VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonlarını azaltmada önemli katkıda

bulunmaktadır. CDİD sıklığının azaltılmasında da geniş spektrumlu-sefalosporinlerin yerine beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilin gruplarının (piperasilin/tazobaktam gibi) kullanılmasının etkili olduğu bilinmektedir (100).

Florokinolonlar:

Kinolonlar yaygın şekilde kullanılan anti bakteriyel ilaçlardır. Bu ilaçların geliştirilmesi 1960'lı yılların başlarında, yapısında flor ihtiva etmeyen ilk üyesi olan nalidiksik asit ile başlamıştır. 1980'lerde yapılarında 6-flor grubu bulunduran ve antibakteriyal etki spektrumları Gram negatif bakterileri de kapsayacak şekilde genişletilmiş türevleri (norfloksasin, oflaksasin, siprofloksasin gibi) geliştirilmiştir. Daha sonraki dönemde Gram pozitif bakterilere karşı etkisi arttırılan florokinolonlar (moksifloksasin, gatifloksasin) terapötik amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda ise yüksek aktiviteye sahip, 6 numaralı C atomlarında flor grubu taşımayan ancak yan zincirde flor ihtiva eden türevleri geliştirilmiştir. Bu şekliyle hazırlanan ilaçlar nalidiksik asit gibi klasik ilaçlardan belirgin farklılıklar mevcuttur (5).

Tüm florokinolonlara bakterisidal etkili olup ortak etki mekanizması olarak hepsi de bakterilerdeki DNA jiraz enzimini (type II topoizomeraaz) hedef alırlar. 6-florokinolonlar sentetik nitelikli antibakteriyal ilaçlar olup, nalidiksik asit veya oksolinik asitten türetilmiş (ya da bunlarla ilişkili) maddelerdir. Florokinolonlar direkt olarak DNA sentezini inhibe ettikleri için antimikrobiyal ajanlar içerisinde klinik kullanım açısından önemlidir. İnhibisyon ilacın DNA'nın oluşturduğu kompleks yapılar arasında etkileşme sonucu ve hedef enzimler olan DNA jirazın ve topoizomeraaz IV enzimleri arasındaki etkileşmeler sonucu ortaya çıkar. Kinolonlar ağızdan ve parenteral yollarla uygulanırlar. Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından %30-100'e kadar değişen oranlarda emilirler, bu oran norfloksasin için 30-40, siprofloksasin için 50-70 ve diğerleri için 50-70'dir. Kinolonlar ağız yoluyla uygulamayı takiben sindirim kanalından iyi emilirler ve yüksek bir biyoyararlanıma sahiptirler. Damar içi uygulamayla karşılaştırıldığında ağız yoluyla uygulamada da aynı serum düzeylerine ulaşmak mümkündür; bu durum ağız yoluyla uygulamayı geçerli kılmakta ve aynı zamanda tedavi maliyetinin de daha düşük seviyede kalmasına yol açmaktadır (6).

Gıdalar florokinolonların çoğunun emilimini etkilemez. Bununla birlikte; alüminyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve bakır gibi bazı katyonlarla kinolonlar şelat oluştururlar. Bu etkileşmeler emilme ve biyoyararlanımı önemli ölçüde azaltır, aynı şekilde serum ilaç yoğunluklarını düşürür ve hedef dokulara geçişi zayıflatır (6).

Solunum sistemi doku ve sıvılarında florokinolonların dağılımı genel olarak bu sistemin patojenlerine karşı olan aktivitelerinden dolayı ilginçtir. Travafloksasin yangısal olmayan durumlarda da beyin zarlarına nüfuz edebilir ve bu şekliyle bakteriyel meningitis olaylarının tedavisinde önemli rol oynar.

Florokinolonlar ciddi enfeksiyonların sağaltımında sık kullanılan önemli antibiyotik gruplarından birini oluşturmaktadır. Ancak özellikle yoğun ve akılcı olmayan kullanım sonucunda önemli direnç sorunu da ortaya çıkmakta ve mikroorganizmalar sadece florokinolonlara değil farklı antibiyotiklere de hızlı bir biçimde duyarlılıklarını yitirmektedirler. Efluks-pompa sistemlerinin indüksiyonu son yıllarda tanımlanmış önemli direnç mekanizmalarından biridir. Bu mekanizma tüm antibiyotik gruplarına karşı gelişen dirençte rol oynamaktadır. Özellikle hastanelerde sık olarak karşılaşılan dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarının gelişiminde florokinolonların kullanılmasının çok önemli bir yeri vardır. Ciddi enfeksiyonlarda florokinolonlarla birlikte beta-laktam antibiyotiklerin uygulanmasından kaçınılması bu direncin gelişmesinde önemli bir engeldir(1).

Kromozomal kökenlilerden daha çok plazmid-kökenli direnç mekanizmalarının *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan önemli mikroorganizmalarda kinolonlara ve çoklu ilaç direncinin gelişimi ve yayılmasına önemli katkıda bulunabileceğinden endişe edilmektedir (13). Florokinolonların yoğun kullanılması sonucunda Gram negatif mikroorganizmalarda direnç gelişimi yanında MRSA(22.23.33), özellikle siprofloksasin, levofloksasin ve gatifloksasin uygulandığında ise ÇİD sıklığı önemli düzeylerde artmaktadır(1).

Vankomycin:

Vankomisin molekül ağırlığı 1450 Dalton olan trisiklik bir polipeptiddir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezinde yer alan D-alanil D-alanin içeren peptidlerle kompleksler oluşturarak peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Vankomisin ayrıca protoplast hasarı oluşturarak RNA sentezi üzerine de etkili

olurlar. Beta-laktam antibiyotikler ile farklı aşamalarda etki gösterdiklerinden çapraz direnç yoktur (102).

Vankomisin aerop ve anaerop Gram pozitif bakterilere etkilidir. Lipit membranı aşamadığından Gram negatif bakterilere etkisizdir. Ancak bu konuda birkaç istisna bulunmaktadır. *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* vankomisine duyarlı olabilir ve bu bakteriyle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca bazı *Neisseria gonorrhoeae* kökenleri de vankomisine duyarlı olabilir (102).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* spp. (*C. jeikeium* dahil), *Bacillus* spp. beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar (penisiline dirençli suşlar dahil), anaerop streptokoklar ve *Clostridium* spp.'e karşı bakterisidal etki gösterir. Enterokoklara karşı ise bakteriyostatik etki gösterirler, aminoglikozidler ile sinerjik etki sağlanır. *Leuconostoc* spp. *Pediococcus* spp., *Erysipelothrix* spp. doğal olarak glikopeptidlere dirençlidir. Laktobasillerin direnç durumu değişkendir. Enterokoklarda, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Listeria monocytogenes* kökenlerinde vankomisine direnç saptanmıştır. Özellikle vankomisine dirençli enterokoklar giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkmakta ve hastane enfeksiyonları salgınları oluşturmaktadır (101).

Bu diğer bakterilere aktarılabilecek plazmid kaynaklı bir dirençtir ve glikopeptid kullanımı konusunda bazı düzenlemeler geliştirilmesini gerekli kılmıştır. *Borrelia burgdorferi* de vankomisine duyarlıdır ve düşük dozları penisilin ile sinerjik etki gösterir. Teikoplaninin etki spektrumu vankomisine benzer. Streptokoklara ve enterokoklara etkinliği daha iyidir. Vankomisine dirençli bazı enterokoklarda (Van B direnci) duyarlı bulunabilir. Koagülaz negatif stafilokoklarda duyarlılık azalmış bulunabilir. Diğer bakterilere etkinliği iyi olmakla beraber yeterli deneyim bulunmamaktadır. Tedavi süresinde direnç gelişimi olabileceği hatırlanmalıdır (102).

Linezolid:

Metisilin dirençli stafilokok, penisilin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterokok gibi dirençli Gram pozitif bakterilerdeki artış yeni antibiyotiklere olan ihtiyacı arttırmıştır. Bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden biri de linezolidir. Linezolidin üyesi olduğu oksazolidinon

grubunun antimikrobiyal özellikleri, anidepresan ilaç (monoamin oksidaz inhibitörleri) araştırmaları esnasında fark edilmiş ve daha sonra antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir. Tamamen sentetik bir antibiyotik olan linezolidde karşı Gram pozitif bakterilerde daha önceden var olan özel direnç genleri bulunmamaktadır (103). Linezolid, tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Birçok Gram pozitif türün % 90'ı 4 mg/L'nin altındaki konsantrasyonlarda inhibe olmaktadır. Streptococcus pneumoniae ve enterokoklar için ≤ 2 mg/L duyarlı kabul edilmektedir. Neisseria gonorrhoeae ve Neisseria meningitidis'e karşı in-vitro etkilidir. Haemophilus influenzae'ye karşı ise sınırlı aktivite göstermektedir (MİK90 4-16 mg/L). Dışarı atan pompalar nedeni ile Gram negatif çomaklara karşı etkisizdir. Atipik solunum patojenlerine (Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae) karşı etkilidir. Gram pozitif anaeroplara etkili iken Bacteroides fragilis'e karşı sınırlı aktiviteye sahiptir. Mycobacterium tuberculosis ve Mycobacterium avium complex ve hızlı üreyen mikobakterilere karşı iyi in-vitro aktivite göstermektedir. Nocardia'ya karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir (103).

Linezolid diğer antibiyotiklerle kombine edildiğinde genellikle aditif veya bağımsız etkileşim göstermektedir, nadiren antagonistik veya sinerjistiktir. Oksazolidinonlar ribozomal protein sentez inhibitörüdür. Bu etkilerini ribozom alt ünitelerinin birleşerek, 70S ribozom kompleksini oluşturmalarını engelleyerek yaparlar. Peptid bağı oluşumunu inhibe etmediklerinden, yakın yerlere bağlanan kloramfenikol ve linkomisin ile çapraz direnç göstermezler (103).

BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Antibiyotikler, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Streptomyces*, *Isromonospora* Ve *Bacillus* Türleri gibi değişik mikroorganizmalar tarafından sentez edilen ve diğer mikroorganizmaların üremesini önleyen veya onları öldüren maddelerdir. Sentez suretiyle elde edilen mikrop karşıtı maddelere kemoterapötik maddeler denilir. Günümüzde, değişik antibiyotik etkili maddeler de sentez suretiyle elde edilmekte ve artık antibiyotikler de kemoterapötikler içinde sayılmaktadır.

Bakteriler er ya da geç antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadırlar. Antibiyotiklere direnç, hem hasta hem de hekim için bazı sorunları beraberinde

getirmektedir. Antibiyotiğe dirençli bir bakteri ile enfekte olan kişilerin tedavi süreleri, dolayısıyla hastanede yatış süreleri duyarlı bir bakteri ile enfekte olan kişilerin tedavi sürelerinden daha uzun olmaktadır. Dirençli bir bakterinin etken olduğu enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı, duyarlı bir bakterinin etken olduğu enfeksiyonlardakinden iki kat fazladır. Ayrıca antibiyotik direnci, hastalarda daha toksik, daha geniş spektrumlu ya da daha pahalı olan antibiyotiklerin kullanımına yol açmaktadır.

Antibiyotik direncinin biyokimyasal mekanizmaları: Bakterilerin, antibiyotik ilaçlara karşı gösterdiği direnç mekanizmaları üç grup altında toplanabilir (27,104) :

1. İlacın hedefinde değişiklik oluşturmaları.
 - a. Reseptörün afinitesinde azalma olması.
 - b. İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanması.
2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi.
3. Hücreye giren ilacın miktarının azaltılması.
 - a. Permeabilitenin azaltılması.
 - b. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması

Bir bakteri, bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanarak anti mikrobik ilaçlara çoklu dirençli hale gelebilmektedir. Kromozomal mutasyon ve seleksiyon sonucu oluşan edinsel direnç ‘‘dikey evrim’’ olarak tanımlanmaktadır. Bu tip direnç, kromozomda bir spontan mutasyon oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. DNA replikasyonu sırasında her gende 10^{-9} ila 10^{-10} sıklığında rastgele baz değişikliği olmakta, ayrıca kopyalama sırasındaki hatalar belirli genlerin kısmen veya tamamen delesyonuna neden olabilmektedir (5).

Sonuçta ilacın hedefinde değişiklik olabilir, ilaç inaktivasyonu ve atım pompa sistemlerinin ifadesi artabilir yada azalabilir, porin ve aktif taşıyıcılar kaybedilebilir veya aktive edilebilir. Ortamda bulunan antibiyotikler yeni mutantların çıkışına yol açmamakta, ancak duyarlı mikroorganizmalar baskılanacağı için dirençli mutantların seleksiyonuna neden olmaktadır.

Bakterilerin dirençli mikroorganizmalardan yeni genetik madde olarak direnç kazanması ‘‘yatay evrim’’ olarak isimlendirilmektedir. Bu alışveriş aynı tür içinde olabileceği gibi değişik türler ve cinsler arasında da olabilir. Genetik madde geçişi konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyon ile oluşabilmektedir (5).

Konjugasyon:

Konjugasyon, gram negatif bir bakteriden direnç genleri içeren plazmidin pilus adı verilen protein uzantıdan duyarlı bakteriye geçmesidir. Gram pozitif bakteride ise konjugasyon genellikle verici ve alıcı bakterilerin bir araya toplanmasını kolaylaştıran cinsel feromonların salgılanmasıyla başlatılmaktadır. Plazmidler kromozomlardan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elemanlardır. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır.

Transdüksiyon:

Transdüksiyonda direnç genleri bakteriyofaj aracılığıyla bir bakteriden diğerine geçmektedir. Antibiyotik direncini kodlayan geni taşıyan virüs(faj) alıcı bakteriye bu geni taşımaktadır. Bu mekanizma oldukça enderdir.

Transformasyon:

Bu mekanizmada bakteriler bir bakterinin lizisi ile ortama dağılan DNA parçacıklarını kendi DNA larına katmaktadır. Kazanılan yeni gen antibiyotikle inhibisyon daha dirençli ise bakterinin duyarlılığında bir azalma söz konusu olmaktadır. Bu mekanizma en iyi streptococcus pneumoniae’de penisilin ve sefalosporinlere karşı oluşan dirençtir.

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI:

Tüm β -laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir. Bakteri hücre duvarı birbirine çapraz bağlar ile bağlanmış peptidoglikan ağından oluşan karmaşık bir yapıdır. Penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak tanımlanan transpeptidaz enzimleri bu çapraz bağlanmayı kataliz eden enzimlerdir.(5).

Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç yolla gelişebilmektedir. Bunlar:

1. PBP lerde oluşan değişiklikler:

a. PBP nin aşırı sentezi: Klinikte yaygın olmayan bir mekanizmadır. PBP 4' ü aşırı sentezleyen Staf. aureus izolatlarında metisilin direnci, PBP 5' i aşırı sentezleyen Enterocc. faecium izolatlarında gelişen penisilin direnci buna örnektir.

b. β -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP' lerin edinilmesi: Buna en iyi örnek Staf. aureus'taki metisilin direncidir.

c. Duyarlı bir PBP' nin daha dirençlilerle rekombinasyon yapması: Buna en iyi örnek S. Pneumoniae, viridans streptokoklar, N. Gonorrhoeae, N. Meningitidis' dir.(20,21)

2. Dış membran proteinlerinin (OMP) eksikliği: Gram negatif bakterilerde dış membran adı verilen (OMP), porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla β -laktam molekülleri geçmektedir. Porinlerin özellikleri ve sayıları ile antibiyotiğin özellikleri hücre içine geçiş hızını belirler. Son yıllara kadar karbapenem dışında β -laktam direncinde bu mekanizma rol aldığı düşünülmekte iken P.aeruginosa 'da β -laktam direncinde atım pompa mekanizmasının sorumlu olduğu belirtilmiştir.(21, 1)

Atım pompası: Antibiyotiklerin bakteri hücresinden atımı, bakterilerin hücre içi yoğunluğunu azaltmak için kullandıkları enerji bağımlı bir mekanizmadır (23). Atım pompaları antibiyotiklere duyarlı ve dirençli tüm m olarda bulunmakta, mutasyonlar sonucunda antibiyotiklere direnç oluşturmaktadır (22, 1). Geçirgenliğin azalmasına bağlı olarak direnç özellikle enzimatik direnç ile birlikte ise önemli düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Klinikte nadir olmakla birlikte son yıllarda özellikle imipeneme dirençli olan P. aeruginosa suşlarında karbapenem antibiyotiklerin kullanıldığı OprD kanalının eksik olduğu saptanmıştır (23, 53).

β -laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: β -laktam antibiyotiklere karşı klinikte en sık görülen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden : β -laktamaz enzimleri sentezlemeleri ile oluşmaktadır. Gram pozitif bakteriler arasında β -laktamaz salgılayan en önemli patojen Staf. aureus 'dur. S.aureus enzimleri plazmid kontrolündedir ve bakteriyofajlar aracılığıyla duyarlı hücrelere geçmektedir. (25) Gram negatif bakterilerde β -laktamazlar, dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunmaktadır.

Kromozomal enzimler

Hemen hemen tüm gram negatif bakterilerde kromozom kontrolünde sentezlenen beta-laktamazlar bulunmaktadır (23, 53, 25). Bu enzimler sefalosporinleri penisilinlerden daha hızlı hidrolize etmekte, klavulanik asit ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir. Enzim normalde bir repressör mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken ortama bir penisilin ya da sefalosporin eklendiğinde enzim sentezinde birkaç yüz kat artış olabilmektedir. Ortamdan indükleyici uzaklaştırıldığında enzim sentezi normale dönmektedir. Tip1 enzim sentezleyen bakteri toplumlarında 10^{-5} – 10^{-7} sıklığında stabil olarak “dereprese” mutantlar ortaya çıkmaktadır. Bu bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır. Beta-laktamaz sentezi dereprese mutantlar, indüklenebilen beta-laktamaz sentezleyen bakteri toplumlarında geniş spektrumlu sefalosporinler, üreidopenisilinler ve karboksipenisilinler gibi bu enzimlere duyarlı olup zayıf indüksiyon yapan antibiyotiklerin kullanımı ile tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, bu antibiyotiklerin indüklenebilen hücreleri öldürebilmesi, buna karşın dereprese mutantların seleksiyonuna yol açmasıdır. Dereprese mutantların seçilme riski nedeniyle geniş spektrumlu sefalosporinlerin indüklenebilen beta-laktamaz sentezlediği bilinen bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda kullanımları sakıncalıdır (23).

Plazmid kontrolündeki beta-laktamazlar:

Gram negatif bakterilerde gözlenen beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç büyük oranda plazmid kontrolündeki beta-laktamazlara bağlıdır. Bu enzimlerin sayısı bu gün elliye aşmaktadır. Bush sınıflandırmasında grup 2 b’de yer alan geniş spektrumlu (broad spectrum) beta-laktamazlar plazmid kontrolündeki enzimlerin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bunlar içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1’dir (25,27, 28). Ampisilin, karbenesilin, tikarsilin, sefaletin ve sefamandole direnç oluştururken yeni sefalosporinler, monobaktamlar ve sefamisinlere etkisizdirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır (27,25).

Bush sınıflandırmasında grup 2 b'de yer alan genişletilmiş spektrumlu (extended broad spectrum) (ESBL) enzimler ise 1980'de ilk kez Fransa ve Almanya'da tanımlanmış, ülkemizde ise ilk kez 1992'de saptanmış olan, Klebsiella ve E. coli suşlarında yaygın olan enzimlerdir (29, 30). Bu enzimler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara direnç oluşturmakta ve çoğunlukla TEM veya SHV'den köken almaktadır. ESBL'ler sefoksitin ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Ancak TEM türü beta-laktamazları aşırı sentezleyen mikroorganizmaların ve geçirgenliği azalmış mutantların beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına direnç gösterebildiği bildirilmektedir. Bunlara ek olarak son yıllarda tanımlanmış olan ve TEM enzimlerinden köken almış mutantlarında (IRT) bu kombinasyonlara direnç oluşturduğu saptanmıştır (31). TEM ve SHV türevleri olan ESBL'lardan başka son yıllarda bunlardan köken almamış olan yeni enzimler bildirilmiştir. Bunlardan PER-1 enzimi ilk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilmiş, daha sonra Türkiye'de P. aeruginosa, Acinetobacter ve Salmonella typhimurium'da saptanmıştır (32-33). Bu enzim Türkiye'de çok yaygın olmasına karşın ülkemiz dışında çok nadir olarak saptanmaktadır. Seftazidime yüksek oranda dirençli olup klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olmaktadır (23,34). Gram negatif bakterilerde direnç her üç mekanizma ile oluşabilirken, gram pozitif mikroorganizmalarda dış membran olmadığından direnç sadece enzim ve PBP'lerdeki değişimlere bağlı olabilmektedir (23).

Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozidler ribozomların 30 S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmekte, ayrıca hücre duvarındaki polisakkaritleri birbirine bağlayan Mg^{+2} ve Ca^{+2} un yerine geçerek, hücre duvarında delikler oluşmasına ve sonuçta hücre duvar permeabilitesinde artışa neden olmaktadır. (35, 36).

Ribozomal Direnç:

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç bu antibiyotiklerin bakteri hücreesindeki hedefleri olan ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. N. gonorrhoeae, Enterokoklar, S. aureus ve

Pseudomonas'larda bildirilmiş olan bu direnç klinikte nadirdir ve diğer aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmamaktadır (37, 38).

Permeabiliteye bağlı direnç:

Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyonlar sonucu membrandaki geçirgenliğin azalması ile oluşan direnç en sık olarak P. aeruginosa suşlarında gözlenmektedir. Bu tip dirençte direnç düzeyinin yüksek olmamasına karşın tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşmaktadır (37,39) .

Enzimatik Direnç:

Günümüzde aminoglikozidlere dirençli bulunan gram pozitif ve gram negatif bakterilerde en sık gözlenen mekanizma plazmid tarafından kodlanan enzimlerle antibiyotiğin değiştirilmesidir. Bu enzimler kataliz ettikleri reaksiyona göre 3 sınıfta toplanmaktadır.

1. Asetiltransferazlar (AAC): Aminoglikozid molekülündeki amino grubunu asetile etmektedir.
2. Nükleotidil transferazlar (ANT): Aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu adenile etmektedir.
3. Fosfotransferazlar (APH): Aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu fosforile etmektedir.

Bir aminoglikozid molekülü birden fazla bölgede modifikasyona uğrayabilir. Yani birçok farklı enzim için substrat olabilir. Ayrıca bir enzim birçok farklı aminoglikozidi modifiye edebilir (40) . Bu enzimler ile modifiye edilen aminoglikozidler ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir. Aminoglikozid antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin dağılımı ülkeden ülkeye, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Bu da antibiyotik kullanım sonucu oluşan seleksiyon baskısı ile farklı enzimlerin daha yaygın oluşuna bağlanmaktadır. Örneğin, gentamisin amikasinin daha sık kullanıldığı ülkelerde en sık gözlenen enzimler ANT(2'') ve AAC(3)'dür. Amikasinin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde ise amikasinin inaktive edebilen AAC(6') enzimi sık bulunmaktadır(41). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada gram negatif bakterilerde en sık olarak 6 enzim bulunduğu bunların AAC(3)-1 (gentamisin), AAC(3)-II (gentamisin-tobramisin-

netilmisin), AAC(6')-I (tobramisin-netilmisin-amikasin), AAC(6')III (tobramisin-netilmisin-amikasin-isepamisin), AAC(6')IV (gentamisin-tobramisin-netilmisin-amikasin) ve ANT(2'')-I (gentamisin-tobramisin) olduğu saptanmıştır. Ülkemizde gentamisin ve tobramisine direnç amikaseine kıyasla daha yüksektir. Buna karşın amikasin kullanımının artışına paralel olarak bu ilaca karşı dirençte de artış görülmektedir (42).

KINOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ:

Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki tip topoizomera DNA giraz ve topoizomera IV ile etkileşime girerek DNA sentezini durdurmaktadır. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA giraz iken gram pozitif bakterilerde topoizomera IV 'dür.

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya ve antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir (5). Bunların tümü kromozomal mutasyonlar sonucu olmaktadır.

1.Hedef enzimde değişikliğe bağlı direnç:

Hedef enzimdeki değişim ile enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Bugüne değin incelenen gram negatif bakterilerde yüksek düzeyde kinolon direncinin daha çok GyrA'daki değişikliklere bağlı olduğu saptanmıştır. Sadece GyrB'deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir (43). Birçok gram pozitif bakteride ise esas hedef topoizomera IV' ün ParC alt birimidir; DNA giraz ikincil hedeftir.

2.İlacın hücreye girişinin azalması:

Kinolon'lar gram negatif bakterilerde dış membrandaki proteinlerden girmektedir. Kromozomal mutasyonlar sonucu dış membran porinlerinin azalması sonucu kinolonlara karşı direnç oluşmaktadır. Buna karşın son yıllarda bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin gerekli olduğu anlaşılmıştır (43). Bu sistemlerden en fazla incelenmiş olanları, E. coli'nin çoğul antibiyotik dirençli (Mar) mutantları ve P. aeruginosa'daki pompa sistemleridir. Gram-pozitif organizmalarda permeabiliteye bağlı direnç ile ilgili bilgi

azdır. Ancak son yıllarda *S. aureus* suşlarında 50 Kda ağırlığında bir transport protein kodlayan *nor A* geni tanımlanmıştır. *NorA* mutantlarının enoksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi hidrofilik kinolonlara ve kloramfenikole direnç oluşturduğu belirlenmiştir (27,42,43,).

GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Enterokoklarda glikopeptid direnci:

Birçok hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan enterokoklar nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının ortalama %16'sından, nozokomiyal yara enfeksiyonlarının %12'sinden ve nozokomiyal bakteriyemilerin %9'undan sorumludur (48,49).

NNIS verilerine göre ABD'de tüm hastane enfeksiyonlarının en sık rastlanan ikinci, nozokomiyal bakteriyemilerin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler (50). *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*, enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına göre gastrointestinal traktüs, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunur. Önceleri düşük enfeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak düşünülen bu bakterilerin artık bakteremi ve endokardit gibi ciddi enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca, batin içi enfeksiyonlar, pelvik ve üriner traktüs enfeksiyonlarından da sorumludurlar. Daha az olarak menenjit, selülit ve pnömoni nedeni de olabilirler (50,51).

Enterokoklar, çok sayıda antibiyotiğe karşı intrinsek (kromozomal) direnç gösteren bakterilerdir. Beta-laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) dahil birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak dirençlidirler.

Enterokoklarda Vankomisin Direncinin Mekanizması

Enterokoklarda; farklı klinik öneme sahip VanA, VanB, VanC, VanD ve VanE olarak adlandırılan beş adet direnç fenotipi tanımlanmıştır (52,53). VanA ve VanB fenotipleri hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'da görülür. VanA fenotipi hem vankomisine (MİK > 256 mg/L) hem de teikoplanine (MİK > 32 mg/L) yüksek

düzeyde direnç gösterir. VanA direnci indüklenebilir ve aktarılabılır bir dirençtir. *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans* ve *Enterococcus mundtii*'de de saptanmıştır (53). Klinik anlamı en önemli olan direnç fenotipidir. Ülkemizde ilk kez Vural ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden bildirilen VRE'ler, günümüzde hemen hemen tüm üniversite hastanelerinden bildirilmeye başlanmıştır. Bugün, sayıları 20'yi geçen, Türkiye'de saptanmış VRE kökenlerinin tümü VanA fenotipindedir (53). Ülkemizdeki VRE sorunu şimdilik çok önemli boyutlarda olmasa bile, bir süre sonra büyük bir problem haline geleceği kesindir. Buna karşın bazı ülkelerde vankomisin direnci ürkütücü boyutlardadır. Örneğin; ABD'de VRE oranı %15-20'lere ulaşmıştır(52).

VanB fenotipi indüklenebilir özelliktedir. Değişik düzeylerde vankomisin direnci (MİK: 16-256 mg/L) söz konusu olup, teikoplanine duyarlılık devam etmektedir. VanC fenotipi ise indüklenemez ve intrensek bir dirençtir. *Enterococcus gallinarum*'da saptanmış olup, bu kökenler düşük düzeyde vankomisin direnci gösterirler, ancak teikoplanine duyarlıdırlar. VanD ve VanE direnç fenotipleri çok az sayıda izolatta tanımlanmış olup, şimdilik çok önemli bir sorun olarak görünmemektedirler.

VRE İnfeksiyonları İçin Risk Faktörleri

VRE'lere bağlı enfeksiyonların gelişiminde değişik risk faktörleri saptanmıştır.

- a. Uzun süreli hastanede yatış,
- b. YBÜ'de yatış,
- c. Hastane içinde koğuşlar arasında hasta nakli,
- d. Karaciğer transplantasyonunu takiben cerrahi reeksplorasyon gereksinimi,
- e. Enteral beslenme tüpü veya sükralfat kullanımı,
- f. İmmün yetmezlik ve nötropeni,
- g. Özellikle sefalosporin ve vankomisin başta olmak üzere, önceden antibiyotik kullanımı bunlar arasındadır (52,53)

Glikopeptidlere dirençli enterokoklar tüm dünyada görülmeye başlanmış, ülkemizde de 1998 yılından beri çeşitli merkezlerde bildirimli. Henüz klinik

izolatlarda vankomisine dirençli izolatlar yaygın değildir; EARSS verilerine göre kan izolatu E. fecalis’de (n=1115) %1 ‘in altında, E faecium ‘da (n=853) %1-5 civarındadır.(59).

VISA VE VRSA

Enterokoklardan sonra son yıllarda stafilokoklarda da vankomisin direnci gözlenmeye başlamıştır. Biri yüksek diğeri düşük düzeyde olmak üzere iki tür vankomisin direnci söz konusudur(68). VISA olarak tanımlanan düşük düzeyde dirençli izolatlarda vankomisin MİK değeri 8-16 mg/ml ‘dir(65,68). İlk kez 1997 yılında Japonya’da vankomisine orta dirençli bir Staphylococcus aureus suşu (VISA) bildirilmiş, daha sonra, Amerika Birleşik Devletleri’nde 2005’e kadar 13 izolat bulunmuştur. VISA’ daki direnç, başka bir bakteriden direnç geninin alınması sonucu oluşmamakta, büyük olasılıkla vankomisine duyarlı izolatların vankomisin ile birkaç kez karşılaşmasıyla oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (51).

S. aureus’da vankomisine yüksek düzeyde dirençli ilk izolat (VRSA) 2002 yılında ABD’den bildirilmiş, daha sonra ABD’ de 3 hastada daha VRSA izole edilmiştir. Bu izolatlarda da direnç van A’ya bağlıdır. Aynı zamanda metisiline dirençli olan VRSA izolatu için vankomisinin MİK değeri 1024 µg/ml bulunmuştur. Aynı hastadan vankomisine dirençli bir enterokok’un (VRE) da izole edilmesi, vankomisin direncinin enterokoktan S.aureus ‘a geçtiğini düşündürmüştür. VRSA daki direnç mekanizması enterokoklardaki mekanizma ile aynıdır.

MAKROLİD-LİNKÖZAMİD-STREPTOGRAMİNDİRENCİ(MLS)

MLS kimyasal olarak farklı, buna karşın biyolojik özellikleri ve etki mekanizmaları benzer olan, bakterilerde 50 S ribozomlarına bağlanarak protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir. Gram pozitif bakterilerde 3 yolla direnç kazanılır.

- 1) Antibiyotiğin hedefinde değişiklik
- 2) Antibiyotiğin inaktive edilmesi
- 3) Antibiyotiğin aktif olarak hücre dışına pompalanması (6).

SULFONAMİD-TRİMETOPRİM DİRENCİ

Bakterilerde folik asit metabolizması, protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir. Her ikisine de direnç kromozom veya plazmidde kodlanır.

KLORAMFENİKOL DİRENCİ

Kloramfenikol bakteri hücrelerinde ribozomların 50 S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Bu antibiyotiğe direnç kloramfenikolu modifiye eden “kloramfenikol asetiltransferaz (CAT)” enziminin sentezlenmesi sonucu oluşmaktadır (2). Gram negatif ve gram pozitif bakterilerde bu enzim sentezi çoğunlukla plazmid kontrolündedir. Değişime uğrayan kloramfenikol ribozomlara bağlanamadığı için bakterilerde protein sentezi normal şeklinde devam etmektedir.

RİFAMPİN DİRENCİ

Bakterilerde DNA’ya bağlı RNA polimeraz enziminin β alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Bakterilerde rifampin direnci, DNA’ya bağlı RNA polimeraz enziminin β alt birimini kodlayan *rpoB* genindeki nokta mutasyonla oluşmaktadır.

TETRASİKLIN DİRENCİ

Tekrasiklin amino açıl -t RNA ‘nın ribozoma bağlanmasını önleyerek t RNA ile mRNA arasındaki kodon-antikodon etkileşiminin bozulmasına ve sonuçta 30 S ribozomda protein sentezinin inhibisyonuna yol açmaktadır (51).

Bakterilerde tetrasiklin direnci sitoplazmik membrandaki proteinlerle ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması, ribozomal koruyucu proteinler, enzimatik olarak ilacın inaktive edilmesi ile oluşabilmektedir.

Sonuç olarak şu söylenebilir ki ilaç rezistan enfeksiyonların arkasındaki ana güç tamamen evrimsel süreçtir. Yaşam formları bulundukları çevrede varlıklarını sürdürebilmek için ya tehditlere adapte olacak ya da öleceklerdir. En güçlü ve en uyumlu olanlar yaşamlarını sürdürebilecektir. Bu olağanüstü evrimsel süreç çok hızlı ve değişik şekillerde meydana gelmektedir (44). Patojen olduğu zannedilen organizmanın eradikasyonu için tedavi dizaynı devam ettiği sürede dahi hasta

vücudundaki bir ilaca karşı rezistansın başlamasına mikroorganizma izin verir. Subterapotik dozaj, kısaltılmış ya da kesilmiş tedavi süreci ya da antimikrobiyal ajan tarafından zayıflatılmış doku penetrasyonu rezistan mikroorganizmanın meydana gelmesini hızlandırabilir. Tedavi stratejileri antibiyotik kontrol stratejilerindeki gibi ve daha fazla rezistans organizmanın ortaya çıkışını minimize etmek için antibiyotik değişim döngüsünde kabul edilmiş metotlara göre yapılmalıdır. Rezistansın ortaya çıkışını efektif olarak sınırlayan bir stratejiyi gösterecek çok az kanıt vardır. Antimikrobiyal seçimi ve kullanımında klinisyen makul olmaya zorlanmalıdır (64). Yoğun Bakım Ünitelerindeki antibiyotik direncinin yayılmasını önlemede ve tedavi başarısını artırmada şu stratejiler faydalı olabilir (65):

I. Antibiyotik stratejileri:

1. Akılcı antibiyotik kullanımı için protokoller ve rehberlerin kullanılması.
2. Antibiyotik tüketimi ve mikrobiyal direnç profilinin hastane verilerine göre daraltılıp, sınırlandırılması.
3. Klinik endikasyon yoksa gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması (ampirik, profilaktik ve tedavinin normal akışında).
4. Antibiyotik heterojenitesini destekleyen kullanımları dikkate alınması (değişim, sıralı kullanım, planlanmış antibiyotik değişimi).
5. Antibiyotik tedavi seçimine rehberlik etmesi için, yoğun bakım ünitesinin antibiyogramlarının kullanılması.
6. Etkili antibiyotik kullanılması (Örneğin; en muhtemel bakteriyel patojenler ve onların antimikrobiyal duyarlılık paternleri baz alınarak uygun antibiyotikler seçilmesi).

II. Antibiyotik dışı stratejiler:

1. İnvaziv işlemler için aseptik teknikler kullanılması.

2. Enfeksiyon kontrol uygulamalarının standardizasyonu (El yıkama eğitimi, alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanımı, dirençli bakteriler için sürveyans, doktor eğitimi).

3. Sıklıkla kullanılan aletler/cihazların dezenfeksiyonu (respiratuar tedavi ekipmanları)

4. Klinik olarak önemli antibiyotik dirençli bakterilerle enfekte ya da kolonize hastalar için izolasyon tedbirlerinin alınması.

MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında yatan hastalardan, laboratuvara gönderilen materyallerin kültür sonuçlarında, üreme olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaya ait verilere, hasta dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, enfeksiyon / kolonizasyon odağı, yoğun bakımda kalış süresi, hasta tanıları, kullanılan antibiyotik, sonuç (yaşayan, ölen) gibi veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi.

Kan kültür örnekleri, hasta başında her iki koldan 8-10 ml kan alınarak gönderildi. Alınan kan BD BACTEC plus + Aerobic/F 30 ml kan kültür tüplerine konarak bekletilmeden laboratuvara gönderildi. Gönderilen örnekler BACTEC 9240 ya da BACTEC 9120 cihazında üreme oluncaya kadar bekletildi. Bu süre maksimum 7 gündü. Pozitif sinyal veren şişeler cihazdan alındıktan sonra EMB, kanlı agar ve Sabouraud dekstroz agar besi yerlerine ekildi. Solunum yolu örnekleri çevreden bulaş olmayacak şekilde sterilizasyon koşullarına dikkat edilerek derin trakeal örnek tüplerine, idrar örnekleri hastaların mevcut foley kateterlerinden sterilizasyon koşullarına dikkat edilerek, steril tek kullanımlık enjektörlere ve yara sürüntü örnekleri, steril sürüntü örneği çubuklarıyla alınarak EMB, kanlı agar ve Sabouraud dekstroz agar besi yerlerine direkt olarak ekildi. Ekilen tüm besi yerleri etüvde (Bimderz® ya da Heraew®) 35 santigrat derecede 18-24 saat bekletildi. Sonrasında üreyen mikroorganizma kolonileriyle Phoenix 100 cihazında antibiyogram çalışıldı.

Çalışmamızda dışlanma kriterleri ise şöyleydi:

1. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularıyla uyumlu olmayan kültür sonuçları çalışma dışı bırakıldı.

2. Her iki koldan eşzamanlı alınan kan kültür örneklerinden her ikisinde üreme varsa duplikasyonu önlemek için sadece biri değerlendirmeye alındı.

3. Farklı iki kültür örneklemeinden üreyen (Örneğin; kan ve trakeal aspirat) aynı patojenlerin antibiyogram paternleri de aynı ise klinik olarak enfeksiyon odağını hangisi düşündürüyorsa, sadece o sonuç çalışmaya dahil edildi.

4. Kan kültürlerinde her iki koldan alınan örneklerde farklı etkenler üremişse ve klinik ile uyumlu değilse bu sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Kesikli değişkenler çapraz tablolar haline dönüştürülerek, Fisher Exact Test ve Pearson Khi-Kare testleri ile analiz edildi. Verilerin normal dağılımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlere ait ortalama değerler Student's t testi ile analiz edildi.

Hipotezler çift yönlü olup, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler **SPSS** (Statistical Packages for the Social Sciences-) 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesine, 2028 hastanın yattığı saptandı. Bu hastalardan yatış sırasında ve enfeksiyon belirteçlerinin arttığı dönemde alınan kültür örneklerinde üreme olan 248 hastaya ait 746 kültür sonucu çalışmaya alındı. Alınan materyalde üreyen mikroorganizma ile hastanın klinik tablosu uyumlu olmadığı için 64 kültür sonucu çalışma dışı bırakıldı. Üreyen mikroorganizmaların 97'si her iki koldan alınan kan kültürlerinde ürediğinden, eş zamanlı kan kültür sonuçlarından sadece biri çalışmaya alındı. Ayrıca 24 hastadan alınan kültür örneklerinde üreme saptanan mikroorganizmaya ait kültür antibiyogram sonuçları olmaması nedeniyle, çalışma dışı bırakıldı. Böylece, toplam 185 örnek çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 248 hastaya ait toplam 561 kültür örneği sonucu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 248 hastadan 5'inde ilk 48 saatte kültür sonuçlarında üreme saptanırken, 243 'ünde bu dönemde üreme saptanmadı. Bu örnekler incelendiğinde 5 hastaya ait 5 kültür sonucu toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak düşünüldü. Diğer 243 hastada gelişen enfeksiyonlar ise hastane kökenli enfeksiyon kriterlerini taşımaktaydı (farklı bir klinikte yatarken kliniğimize sevk edilen hastalar, solunumsal yoğun bakımımızda yatışları esnasında gelişen enfeksiyonlar). Hastalardaki mevcut enfeksiyonların, %2'si toplum kökenli enfeksiyon %98'i hastane kökenli enfeksiyon olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 147'si erkek (%59,2), 101'i kadındı (%40,8). Hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,30$). Solunumsal yoğun bakımda üç yılda takip edilen hastaların yaş ortalaması $63,56 \pm 19,930$ idi (tablo 2). Yaş ve mortalite ilişkisine baktığımızda ölenlerin ortalama yaşı $66,29 \pm 18,03$ iken, yaşayanların ortalama yaşı $59,83 \pm 21,79$ idi. Hastaların yaşları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Hastaların yaşları arttıkça mortalitenin de arttığı görüldü. ($p=0,016$)

	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Std.Deviation
Yaş	Erkek	147	64,8367	19,69182
	Kadın	101	61,703	20,2255

Tablo 1. Cinsiyetlere göre yaş ortalaması

Kadınlarla erkekler arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,30$).

Yoğun bakımda ortalama yatış süresi $23,95 \pm 22,95$ gün idi. Yıllara göre bakıldığında 2008 yılı için ortalama yatış süresi $24,55 \pm 22,94$ gün, 2009 yılı için $19,66 \pm 16,99$ gün, 2010 yılı için ortalama yatış süresi $29,40 \pm 28,78$ gündü. Yatış süreleri her üç yıl için kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 2009 ile 2010 yılı arasındaki yatış süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$). Kadınlarda ortalama yatış süresi $23,86 \pm 21,927$, erkeklerde ortalama yatış süresi $24,11 \pm 23,800$ gün idi. Cinsiyetlere göre yatış süreleri karşılaştırıldığında erkeklerde yatış süresi daha uzun bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$). Ölenlerin ortalama yoğun bakımda yatış süresi, $24,11 \pm 23,79$ gün idi. Taburcu olanların ortalama yatış süresi ise, $23,73 \pm 21,85$ gün idi. Solunumsal yoğun bakımda yatışları esnasında ölenler ile şifayla taburcu olan hastaların ortalama yoğun bakımda yatış süreleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. ($p=0,89$)

	Yıl			
	2008	2009	2010	
Cinsiyet	Sayı - % Yüzde	Sayı - % Yüzde	Sayı - % Yüzde	Toplam
Erkek	58 - 72,5	52 - 52,5	37 - 53,6	147
Kadın	22 - 27,5	47 - 47,5	32 - 46,3	101
Toplam	80 - 100	99 - 100	69 - 100	248

Tablo2. Yıllara göre yatan hastaların cinsiyet oranları

Yıllara göre yatan hastalar değerlendirildiğinde kadın cinsiyetin solunumsal yoğun bakıma yatış oranında anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p=0,013$). (Tablo 3)

Hastaların mortalitesi %57,7 (143 hasta) olup, hastalardan %42,3'ü (105 hasta) yoğun bakımdan şifa ile taburcu edildi.(p>0,05) (tablo 4)

		Mortalite - %	Taburcu - %	Toplam
Cinsiyet	Erkek	89 - 60,5	58 - 39,5	147
	Kadın	54 - 53,7	47 - 46,3	101
Toplam		143 - 57,6	105 - 42,4	248

Tablo 4. Cinsiyetlere göre mortalite ve taburcu oranları

Mortalite-cinsiyet ilişkisine baktığımızda; kadınlarda mortalite %57,7, erkeklerde mortalite %60,5 olarak saptandı (p>0,05).

Yıllara göre mortalite oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,83). (tablo 5)

	2008	2009	2010	Toplam
	Sayı - %	Sayı - %	Sayı - %	
Mortalite	48 - 60	55 - 55,5	40 - 57,9	143
Taburcu	32 - 40	44 - 44,5	29 - 42,1	105
Toplam	80 - 100	99 - 100	69 - 100	248

Tablo 5. Yıllara göre mortalite

Yoğun bakıma en sık yatış tanısı pnömoni idi (%55,6). Yoğun bakımda en sık ölüm nedeni ile sepsis idi (%30,2).

Tanı		Sayı	%
Pnömoni ve Eşlik Eden Hastalıklar		134	55,6
	Pnömoni	35	14,1
	Pnömoni+Sepsis	41	16,5
	Pnömoni+Norolojik Hastalık	26	10,5
	PTE+Pnömoni	9	3,6
	Pnömoni+ARDS	8	3,3
	KOAH+Pnömoni	15	6
Sepsis		85	34,3
	Sepsis	48	19,4
	Sepsis+MODS	11	4,5
	KOAH+Sepsis	15	6
	Ürosepsis	2	0,8
	Sepsis+TB	2	0,8
	Sepsis+IAH	2	0,8
KOAH Atak		5	2
Diğer		12	4,8
Toplam		248	100

Tablo 6. Hastaların Yatış Tanıları (MODS= Multi Organ Disfonksiyon Sendromu, PTE= Pulmoner Emboli, IAH= İntertisyel Akciğer Hastalığı, Tb= Tüberkuloz)

Üreme Olan Kültür Örneklerinin 336 (%59,9)' Sı Kandan, 104 (%18,6) 'Ü Derin Trakeal Aspirattan, 89(%15,9)' U İdrardan, 12(%2,1)' Si Yara Akıntısından, 10(%1,8)' U Balgamdan, 7(%1,3) 'Si CVP Kateterinden, 12 (%2,1)' Si Yara Akıntısından, 1(%0,2) 'İ Foley Ucundan, 1(%0,2)' İ Plevral Sıvıdan Oluşmaktaydı (Tablo 7).

Kültür Tipi			
	Üreme Olan Kültür Örneği	Sayı	%
	Kan	336	60
	DTA	104	18,6
	İdrar	89	15,9
	Yara Sürüntüsü	12	2,1
	Balgam	10	1,8
	Kateter Ucu	7	1,3
	Foley Ucu	1	0,2
	Plevral Effüzyon	1	0,2
Toplam		561	100

Tablo 7. Kültür Örneklerinin Üreme Yüzdeleri (DTA= Derin Trakeal Aspirat)

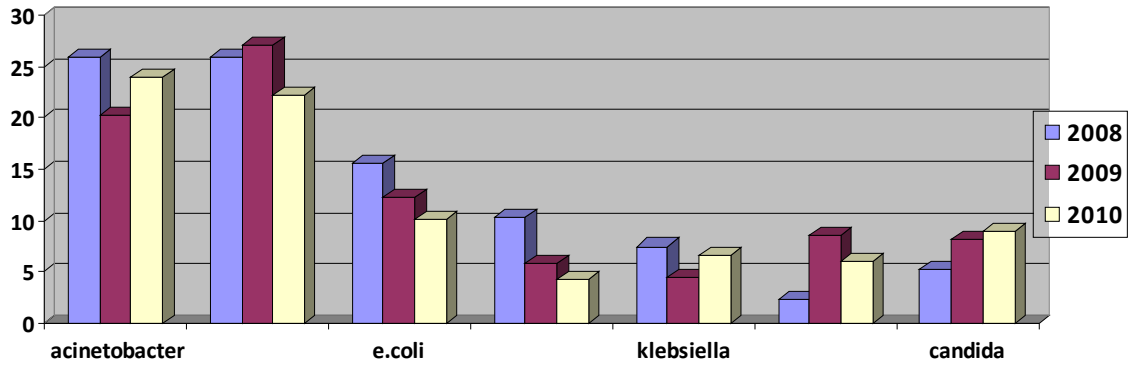
2008 Yılında 173 Tane, 2009 Yılında 221 Tane, 2010 Yılında 166 Tane Örnekte Üreme Saptandı. Yıllara Göre Alınan Materyal Örnekleri Ve Üreyen Mikroorganizmalar Arasında İstatiksel Olarak Fark Saptanmadı (P=0,10). Üreyen Mikroorganizmalar Yıllara Göre Ve Alındığı Yere Göre Tablo 8’ De Gösterilmiştir.

Üreyen	Kültür tipi	Kan	İdrar	DTA	Kateter Ucu	Yara Kültürü	Foley Ucu	Balgam	Plevral Eff	Toplam
Acinetobacter	2008	20	2	21	1	1				45
	2009	18	5	19	1	2				45
	2010	19	4	15	2	0				40
	Toplam	57	11	55	4	3				130
Pseudomonas	2008	0	0	1	0	0		3		4
	2009	5	0	8	1	2		2		19
	2010	3	5	1	0	1		0		10
	Toplam	8	5	10	1	3		5		33
Staf.Aureus	2008	12		5		1	0	0		18
	2009	11		0		1	0	1		13
	2010	4		1		0	2	0		7
	Toplam	27		6		2	2	1		38
E.Coli	2008	10	8	8		1				27
	2009	9	16	2		0				27
	2010	9	6	2		0				17
	Toplam	28	30	12		1				71
KNS	2008	44	0	1	0					45

	2009	57	1	1	1					60
	2010	35	1	1	0					37
	Toplam	136	2	3	1					142
Enterokok	2008	6	0							6
	2009	11	1							12
	2010	14	4							18
	Toplam	31	5							36
Klebsiella	2008	2	5	6	0			0	0	13
	2009	2	5	2	1			0	0	10
	2010	4	2	3	0			1	1	11
	Toplam	8	12	11	1			1	1	34
Enterobacter	2008	0	1	0						1
	2009	1	2	1						4
	2010	4	0	0						4
	Toplam	5	3	1						9
Diğer	2008	1	0	0		0		0		1
	2009	3	2	3		2		1		11
	2010	3	0	2		0		0		5
	Toplam	7	2	5		2		1		17
Candida	2008	4	4			0		1		9
	2009	12	5			1		0		18
	2010	5	10			0		0		15
	Toplam	21	19			1		1		42
Streptokok	2008	3		1				0		4
	2009	2		0				0		2
	2010	2		0				1		3
	Toplam	7		1				1		9

Tablo 8. Yıllara göre gönderilen kültür örnekleri ve üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizmaların yıllara göre üremesi değerlendirildiğinde acinetobacter, KNS, E.coli, S.aureus üremelerinde azalma saptandı. Yine candida ve enterokok üremelerinde artış olduğu görüldü ($p= 0,013$).



Şekil 1. Yıllara göre üreyen mikroorganizmaların yüzdesi

Sırasıyla en sık üreyen mikroorganizmalar KNS(%25,3), acinetobacter (%23,1) ve E.coli (%12,6) idi.

Kanda en sık üreyen mo KNS idi. Yıllara göre değerlendirildiğinde en sık üreyen mikroorganizma KNS idi.

		2008		2009		2010		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kan	Kns	44	32,3	57	43,5	35	34,3	136
	ACINETOBACTER	20	19,6	18	13,7	19	18,6	58
	ENTEROKOK Spp	6	5,8	11	8,4	14	13,7	31
	E.COLİ	10	9,8	9	6,8	9	8,8	28
	STAFF.AUREUS	12	11,7	11	8,4	4	3,9	27
	CANDİDA	4	3,9	12	9,1	5	4,9	21
	PSEUDOMONAS Spp	0	0	6	4,5	3	2,9	9
	KLEBSIELLA Spp	2	1,9	2	1,5	4	3,9	8
	STREPTOKOK	3	2,9	2	1,5	2	1,9	7
	ENTEROBACTER Spp	0	0	1	0,7	4	3,9	5
	DİĞER	1	0,9	3	2,2	3	2,9	7
Toplam		102	35,7	132	39,2	102	35,7	336

Tablo 9. Kanda üreyen patojenlerin yıllara göre dağılımı. (KNS: Koagülaz negatif stafilokok, spp= grubu)

Yıllara göre dağılıma bakıldığında idrarda ensık E. coli üredi. Üç yılda toplamda da ensık E.coli üredi. (30 hastada)

KÜLTÜR TİPİ	2008	2009	2010	Toplam
İDRAR	Sayı - %	Sayı - %	Sayı - %	Sayı - %
E.COLİ	8 - 40	16 - 43,2	6 - 18,7	30 - 33,7
CANDİDA	4 - 20	5 - 13,5	10 - 31,2	19 - 21,3
KLEBSİELLA spp	5 - 25	5 - 13,5	2 - 6,2	12 - 13,4
ACİNETOBACTER	2 - 10	5 - 13,5	4 - 12,5	11 - 12,3
PSEUDOMONAS spp	0	0	5 - 15,6	5 - 5,6
ENTEROKOK spp	1 - 5	1 - 2,7	4 - 12,5	5 - 5,6
ENTEROBACTER spp	0	2 - 5,4	0	3 - 3,3
KNS	0	1 - 2,7	1 - 3,1	2 - 2,2
DİGER	0	2 - 5,4	0	2 - 2,2
	20 - 22,4	37 - 41,5	32 - 35,9	89 - 100

Tablo 10. İdrarda üreyen patojenlerin yıllara göre dağılımı.(spp= grubu, KNS= kuagülaz negatif stafilokok)

Alt solunum yollarında en sık görülen mo acinetobacter idi. (Tablo 11)

	2008	2009	2010	Toplam
DTA	Sayı - %	Sayı %	Sayı %	
ACİNETOBACTER	21 - 44,6	19 - 47,5	15 - 55,5	55
E.COLİ	8 - 17	2 - 5	2 - 7,4	12
KLEBSİELLA spp	6 - 12,7	2 - 5	3 - 11,1	11
PSEUDOMONAS spp	1 - 2,1	8 - 20	1 - 3,7	10
STAF.AUREUS	5 - 10,6	0	1 - 3,7	6
KNS	1 - 2,1	1 - 2,5	1 - 3,7	3
ENTEROBACTER spp	0	1 - 2,5	0	1
STREPTOKOK	1 - 2,1	0	0	1
DİGER	0	3 - 7,5	2 - 7,4	5
TOPLAM	43 - 37,7	36 - 31,5	25 - 21,9	104
BALGAM				
PSEUDOMONAS spp	3 - 6,3	2 - 5	0	5
STAF.AUREUS	0	1 - 2,5	0	1

KLEBSİELLA spp	0	0	1 - 3,7	1
DİĞER	0 -	1 - 2,5	0	1
CANDİDA	1 - 2,1	0	0	1
STREPTOKOK	0	0	1 - 3,7	1
TOPLAM	4 - 3,51	4 - 3,5	2 - 1,75	10

Tablo 11. Alt solunum yollarında üreyen patojenlerin yıllara göre dağılımı.

(spp= grubu, KNS= kuagülaz negatif stafilokok, DTA= derin trakeal aspirat)

Alt solunum yolundan alınan derin trakeal aspirat ve balgam kültürlerinde en sık üreyen patojen %48 oranında *Acinetobacter baumannii* idi. 2. en sık üreyen mikroorganizma %13 ile *pseudomonas spp.* idi. Staf. aureus ise %6,14 ile 3. en sık üreyen mikroorganizma idi.

Yıllara göre ilaç duyarlılığı değerlendirildiğinde *acinetobacter*'de amikasin direnci artmaktaydı. Kolistin duyarlılığı 2008 yılında %100 iken 2009 da %86 ve 2010 yılında ise %96 olarak saptandı. Yıllara göre *acinetobacter*de hızla sefaperazon-sulbaktam direnci geliştiği gözlemlendi ($p=0,016$). KNS 'lerde ve *S. aureus*'larda vankomycin duyarlılığı halen devam ederken, metisilin dirençliliğinin de devam ettiği görüldü. Tüm stafilokoklar linezolidde duyarlıydı. *E.coli*'de her üç yıl için amikasin, imipenem ve meronem duyarlılığı devam ederken, ceftazidim ve piperazilin-tazobactam direnci görüldü. Yıllara göre *pseudomonas* duyarlılığı değerlendirildiğinde karbapenemlere direncin arttığı görüldü (Tablo 12).

	Acinetobacter				P	KNS			P	E.coli			
Yıl		2008	2009	2010		2008	2009	2010		2008	2009	2010	p
Amikasin	0	9	11	19	0,013					23	24	16	
	1	36	34	91		1	1	1		4	1	0	
İmipenem	0	8	9	2	0,11								
	1	37	36	38			2			0	0	1	
Meronem	0	9	8	1									
	1	36	37	38		9	3	0		0	0	1	
Ceftazidim	0	1	0	1	0,6		1	0		5	8	4	0,63
	1	44	44	39									
Piperasilintazobactam	0	0	1	2	0,33					22	19	12	
	1	42	43	38			1			12	13	12	0,24
Vanco	0					43	56	34	0,49				
	1			2		2	1	2					
Oxacilin	0					3	3	2	0,81				
	1					42	55	34					
Kolistin	0	24	20	30	0,22	0	1	1					
	1	0	3	1		0	1	0		0	0	1	
Sefaperazon-sulbaktam	0	10	13	6	0,016					6	9	2	
	1	9	10	23			1			3	4	6	0,1
Gentamisin	0	2	2	1	0,1	0	4	6	0,004	7	12	8	
	1	40	40	30		0	8	3		12	12	6	0,51
Levofloksasin	0	1	5	14		1	7	2		5	3	6	
	1	40	31	16		0	2	0		11	8	4	

Tablo 12.a Yıllara göre mo üremeleri ve antibiyotik duyarlılığı

(1=dirençli, 0= duyarlı, spp=grubu , p= p değeri, KNS=kuagulaz negatif stafilokok)

		Staf.aureus			P	Klebsiella			P	Pseudomonas			
Yıl		2008	2009	2010		2008	2009	2010		2008	2009	2010	p
Amikasin	0					13	7	9		4	14	5	
	1					0	3	1	0,09	0	5	3	0,37
İmipenem	0					13	7	9		4	7	3	
	1					0	3	3	0,06	0	12	6	0,05
Meronem	0	4	4	1		13	9	6		4	7	4	
	1	1	0	0		0	1	3	0,06	1	10	6	0,06
Ceftazidim	0					2	4	1		1	10	2	
	1					11	6	8	0,24	3	9	7	0,24
Piperasilintazobactam	0					2	1	2		0	9	3	
	1					11	8	7	0,67	4	10	5	0,3
Vanco	0	15	12	7									
	1	2	1	0	0,7								
Oxacilin	0	2	2	2									
	1	16	11	5	0,56								
Kolistin	0												
	1												
Sefaperazon-sulbaktam	0					1	4	0					
	1					4	1	5					
Gentamisin	0	0	1	0		7	6	5					
	1	1	1	0		3	4	3					
Levofloksasin	0	1	2	0		6	3	5		2	10	4	
	1					2	4	2		2	9	2	

Tablo 12.b Yıllara göre mo üremeleri ve antibiyotik duyarlılığı

(1=dirençli, 0= duyarlı, spp=grubu , p= p değeri, KNS=kuagulaz negatif stafilokok)

TARTIŞMA

Günümüzde gelişen tıbbi teknoloji ve yoğun bakım hizmetleri sayesinde daha önce kaybedilebilecek pek çok hastanın yaşatılması mümkün olmuştur. YBÜ’de hastaların altta yatan ciddi hastalıkları, birden çok hastalıklarının olması, komplikasyonların varlığı, savunma mekanizmalarındaki bozukluklar, hastanın izlendiği YBÜ’nin tipi, uygulanan tedavi ve invaziv girişimler enfeksiyon gelişmesinden sorumlu olan faktörlerdir. Bu ünitelerde izlenen olgulara kritik periyodu atlatabilmeleri için mekanik ventilasyon desteği, üriner kateterizasyon, vasküler yollar, kardiyovasküler monitorizasyon gibi tanı ve tedaviye yönelik, ancak enfeksiyonlara yatkınlığı arttıran invaziv işlemler uygulanır (105,106). Ek olarak antiasitlerin, H2 reseptör antagonistlerinin, immün süpresif tedavilerin uygulanması, artmış metabolik gereksinimler ve beslenme bozukluğu sonucu ortaya çıkan malnutrisyonu gidermeye yönelik total parenteral beslenme gibi girişimler konak savunmasını önemli oranda etkiler[105,106]. Savunma mekanizmalarının yetersiz kalışı hastaların nozokomiyal patojenlerle hızla kolonize olmasına yol açar (105).

Yoğun bakımlarda takip edilen hastane kökenli enfeksiyonlar pnömoni, sepsis, cerrahi yara enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. European prevalence of infection in intensive care (EPIC) çalışmasında genel yoğun bakımda sıklık sırasına göre enfeksiyon dağılımı; pnömoni (%44,8), alt solunum yolu enfeksiyonu (%17,8), üriner sistem enfeksiyonu (%17,6), bakteriyemi (%12), cerrahi yara yeri enfeksiyonu (%6,9) şeklinde bildirilmiştir (113). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1999 yılında yayımlanan hastane enfeksiyonları süveyans raporunda [National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) in the United States] üriner sistem enfeksiyonları (%31) birinci sırada olup bunu pnömoni (%27) ve primer kan yoluyla oluşan enfeksiyonlar (%19) takip etmiştir (114). Çin’de 3. basamak hastanelerin genel yoğun bakımlarında yapılan 5 yıllık retrospektif bir çalışmada; alt solunum yolu enfeksiyonları (%68,4) birinci sırada bulunmuş olup, bunu üriner sistem enfeksiyonları (%15,9), kan yoluyla oluşan enfeksiyonlar (%5,9) ve gastrointestinal enfeksiyonlar (%2,5) takip etmiştir (115). İnan ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan hastane enfeksiyonu odakları içinde nozokomiyal pnömoniler

%37,1'lik oranla ilk sırada bulunmaktaydı. Bunu %33,5 ile sepsis, %20 ile üriner sistem enfeksiyonu, %8 ile cerrahi alan enfeksiyonu ve %1,2 ile diğer bölgelerdeki enfeksiyonlar izlemiştir (16). Saçar ve arkadaşlarının çalışmasında en sık hastane enfeksiyonu tiplerinin sırasıyla; pnömoni (%46), kan dolaşımı enfeksiyonları (%38) ve üriner sistem enfeksiyonları (%10) olduğu saptanmıştı (116). Solunumsal yoğun bakımlarda yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Beyazıt ve arkadaşlarının 2008 yılında üniversitemiz solunumsal yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada en sık görülen enfeksiyon nedenleri sırasıyla pnömoni (%63), KOAH atak (%19) ve primer kan yoluyla oluşan enfeksiyonlardı (%14) (148). Çalışmamızda en sık görülen enfeksiyon nedenleri sırasıyla pnömoni (%49,9), primer kan yoluyla oluşan enfeksiyon (%19,5), ve KOAH 'tı (%14) . Yoğun bakımımızda görülen enfeksiyon odaklarından alt solunum yolu enfeksiyonları ağırlıklı olması literatürle de uyumlu bulundu. Çalışmamızın göğüs hastalıkları solunumsal yoğun bakım ünitesinde yapılmış olması nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının, diğer çalışmalardan daha yüksek bulunması öngörülebilir bir sonuçtur.

Türkiye'de Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada solunumsal yoğun bakım ünitesinde en sık solunum yollarından alınan materyallerde (%45,9) üreme gözlenmiş, ikinci sıklıkta da kan kültüründe (%37,6) üreme saptanmıştır (117) . Dündar ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitesinde en sık üreme olan kültür örnekleri sırasıyla; solunum sistemi (%40), kan-kateter (%23), ürogenital sistem (%15) ve deri-yumuşak doku (%14) şeklinde bildirilmiştir (118). Bizim çalışmamızda üreyen patojenlerin, kültür örneklerine göre dağılımı: kan kültür örneklerinde %59,9, solunum yolu örneklerinde %20,4 , idrar örneklerinde %15,9 , yara akıntısı örneklerinde %2,1 idi. Alt solunum yolu örneklerinin toplam üreme içindeki payının düşük bulunmasının çeşitli nedenleri olabilir. Entübe edilmeyen hastalardan, alt solunum yollarına ait örneklerin bilinen kısıtlılıkları nedeni ile alınmaması en önemli nedendir.

Yaş ile nozokomiyal enfeksiyon gelişme riski ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Brawley ve arkadaşları, yaş ile birlikte enfeksiyon gelişme riskinin anlamlı oranda artış gösterdiğini bulmuşlardır (120). Miller ve Aube'nin yaptıkları çalışmalarında, yaş ile mortalite

arasında doğru orantı bildirilmiştir (121,122). Craven ve arkadaşları ise nozokomiyal enfeksiyon gelişme riski ile yaş arasında ilişki bulamamıştır (123). Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş mortalite ve uzun yatış süresi yaş risk faktörü olarak tespit edilmemiş (119). Çalışmamızda yaş artıkça mortalite gelişme riski artmaktaydı ($p<0,05$). Yatış süresi ile mortalite arasında anlamlı bir fark 2008-2009 ve 2008-2010 arasında bulunmadı ($p>0,05$). Ancak hastalar 2009-2010 yıllarında hastanede yatış süreleri göz önüne alındığında yatış süreleri arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p<0,05$) . 2010 yılında hastalar daha uzun süre solunumsal yoğun bakımda yatmışlardı. YBÜ’de yatış süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme riski artmakta ayrıca enfeksiyon gelişmesi de hastanede yatış süresini önemli oranda uzatmaktadır (105.124.125). Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda yatış süresi uzadıkça HE gelişim riski artmaktaydı. Bizim çalışmamızda da uzamış yatış süresi, altta yatan hastalığı olan hastalarda HE gelişme riski artmış olup ; Acinetobacter, Pseudomonas Ssp., Klebsiella ssp., Staf. aureus. görülme sıklığı artmıştı. 2009 yılında ortalama kalış süresi azalmış olup hastanede kalış süresinin azalmasına bağlı hastane enfeksiyonu gelişimi azalmıştır. Ancak 2010 yılında ortalama yatış süresinin uzaması ve daha çok nörolojik hastalıkların solunumsal yoğun bakım ünitemize yatışı sonrası bu hastalarda HE gelişimi artmış ve buna bağlı olarak HE neden olan mo ‘ların görülme sıklığı artmıştı.

Hastalar yoğun bakımda yatışları esnasında enfeksiyon kliniği görüldüğünde, etken mikroorganizma ve bunun antibiyogram duyarlılığının çalışılması için, bu dönemde hastalardan kan, idrar, derin trakeal aspirat, balgam ve kateter kültürleri alınmaktadır. Böylelikle enfeksiyon odağı, etken mikroorganizma ve mikroorganizmanın antibiyogram duyarlılık sonuçları doğrultusunda tedaviye yön verilmektedir.

Çalışmamızda alınan kan örneklerinden en sık üreyen patojen KNS (%40,5) olup bunu Acinetobacter (%17), Enterococcus (%9,2), E. coli (%8,35) ve S. aureus (%8,0) takip etmekteydi. Bu sonuçlar ABD’deki NNIS raporuyla benzerlik göstermekle beraber bizde kan yoluyla ikinci sıklıkta üreyen mikroorganizmanın Acinetobacter olması bu çalışmalardan farklı yanımdı. Çalışmamızdaki

Acinetobacter'lerin kan kültürlerindeki üreme sıklığı Çetin ve ark. yaptığı çalışmayla da benzerdi (132,142). Üremelerin 336 (%59,9) tanesi kanda görüldü.

Trouillet ve ark. yaptığı ventilatör ilişkili pnömoni çalışmasında *P. aeruginosa* sıklığını %15,9, *S. aureus* sıklığını ise %21,3 olarak bildirmiştir (126). Rello ve ark.'nın yoğun bakım ünitelerinde pnömoni etkenleri çalışmasında *P. aeruginosa* %33,9, *S. aureus* %15,9 ve *A. baumannii* %12,6 oranında izole edilmiştir (127). Namiduru ve ark.'nın ventilatörle ilişkili pnömonili (VİP) hastalarda yapmış oldukları çalışmada *P. aeruginosa* (%33,9) ile birlikte *S. aureus* (%30) ve *A. baumannii* (%22) etken olarak üretilmiştir (128). Sevinç ve ark. çalışmasında ise hastane kökenli pnömonilerde en sık *P. aeruginosa* (%36), *Acinetobacter* (%22,8) ve 3. sıklıkta *S. aureus* (%16,8) üretilmiştir (129). Ezel ve ark. çalışmasında VİP'li hastalarda %36 oranında *P. aeruginosa*, ikinci sıklıkta ise %19 oranında *S. aureus* etken olarak izole edilmiştir (130). Çetin ve ark. yaptığı çalışmada ise trakeal aspirat örneklerinde en sık *A. baumannii* ürettiği, bunu sırasıyla *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'nin izlediği bildirilmişti (108). Çalışmamızda alt solunum yolundan alınan örneklerde üreyen patojenler sırasıyla, *Acinetobacter* (%48,2), *pseudomonas* (%13,1), *e.coli* (%10,5) ve *klebsiella* (%10,5) dır. En sık üreyen *acinetobacter* olup HE ensık nedeni idi. Bu sonuçlar gösterdiği daha çok hastane çalışanların hastadan hastaya bulaştırıcılıkta rol oynadığı bu mikroorganizmadan korunmak için gerekli en basit el yıkama alışkanlığımıza sağlık çalışanlarımız dikkat etmemekteydi.

Hastane kökenli enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında antibiyotiklere karşı direnç oranları ise artmaktadır (65,111). YBÜ'nde direnç oranlarının bilinmesi tedavi politikalarının oluşturulması için önemlidir (10). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda tedavinin başarısını belirlemede en önemli faktör başlangıçta seçilen yeterli ve uygun antimikrobiyal rejimlerin zamanında başlanmasıdır (112). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz, sık ve uzun süre kullanılması, dirençli mikroorganizmaların artışına neden olmaktadır. Dirençli gram-negatif mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen hastane enfeksiyonları, YBÜ'lerin en önemli sorunlarından birisidir. Kollef ve arkadaşları(110), yoğun bakım olgularında uygun antibiyotik tedavisiyle %12,2 olan mortalite oranının, uygun

olmayan antibiyotik kullanımı ile %52,1'ye çıktığını bildirmişlerdir. Çoklu ilaç direnci geliştirebilme özelliğine sahip *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu tip enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozda ilaç kullanımı, uzun süreli infüzyon uygulaması ve eski antibiyotiklerin yeniden kullanıma sokulması, bazı alternatif yöntemlerdir. Yeniden kullanıma giren eski antibiyotiklerin başında, kolistin (polimiksin E) gelmektedir. Filistin'de yapılan bir çalışmada, *Acinetobacter* türleri arasında yüksek oranda kolistin direnci saptanmıştır (135). Taşbakan ve arkadaşlarının kistik fibrozisli VIP gelişen hastalardayaptıkları çalışmada kolistin duyarlılığı %50,8 idi (136). Çalışmamızda *acinetobacter*lerde amikasin direnci %70, imipenem direnci %85,3, meronem direnci %86,0, seftazidim direnci %98,4, piperazilin-tazobactam direnci %97,6, levofloksasin direnci %81,3; kolistin duyarlılığı %94,8, sefaperazon-sulbaktam duyarlılığı %40,8 idi. Alt solunum yolu örneklerindeki *Acinetobacter* sıklığı, Türkiye'de yapılan bir kaç çalışmada da çalışmamızla benzerdi (108,133). Göktaş ve ark. yaptığı çalışmada *acinetobacter*deki direnç profili karbepenemler için %55, sefalosporinler için %100 idi (143). Yine Kiremitçi ve ark yaptığı bir çalışmada imipenem direnci %59 iken amikasin direnci %83,9 idi. Bizim çalışmamızda ise *acinetobacter*de karbepenem direnci yüksek bulunmuştur. Bizce bu direncin yüksek olmasının nedeni solunumsal yoğun bakım ünitemize alınan hastaların kronik hastalar olması nedeniyle son üç ay içinde göğüs hastalıkları ya da başka servislerden yatmış olmaları ve/veya son üç ay içinde antibiyoterapi kullanmış olmalarıdır.

NNIS raporunda idrar yollarında en sık saptanan patojen *C. albicans* iken, Çetin ve ark. yaptığı çalışmada en sık *E. coli* olup bunu *Candida* spp. takip etmiştir (108,114). Bizim çalışmamızda ise idrar yollarında en sık üreyen patojenler sırasıyla, *E. coli* (%33,7), *Candida* spp. (%21,3), *Klebsiella* (%13,4) ve *Acinetobacter* (%12,3) olarak saptandı. Yıllara göre üreyen mo değerlendirildiğinde üreyen mikroorganizmaların örneklendikleri yerler arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$)

Pseudomonas'ın antibiyotik direnç oranları son 20 yılda artmaktadır. Trouillet ve arkadaşlarının çalışmasında dirençli *P.aeruginosa* sıklığı imipenem için %17,7 kinolonlar için % 27,3, 3. Kuşak sefalosporinler için (seftazidim dâhil) %26,4 olarak

raporlanmıştır(126). NNIS raporuna göre YBÜ hastaları arasında imipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* direnci %32 olarak bildirilmiştir (44). Hanberger ve arkadaşlarının çalışmasında imipenem direnci %2-30 aralığında bulunmuş. Aksaray ve arkadaşlarının çalışmasında imipenem direnci %52 olarak tespit edilmiş. Yine bu çalışmada bu oranın giderek arttığı saptanmış (142). Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında meropenem direnci %63,3 piperasilin tazobactam duyarlılığı ise %83,3 olarak tespit edilmiş (144). Yapılan birçok çalışmada *P. aeruginosa* alt solunum yolunda en sık üreyen patojenlerden biriyken çalışmamızda sadece 10 trakeal aspirat örneğinde ve 5 balgamda görülmesi farklı sonuçlardan biriydi. Çalışmamızda amikasin direnci %25,8, karbepenem direnci %56,2, seftazidim direnci % 59,3, piperasilin-tazobactam direnci %59,3 idi. Çalışmamız sonuçlarında görüldü ki SYBÜ’ sinde *Pseudomonas* suşlarında yüksek β -laktam direnci mevcuttu. Yoğun şekilde penisilinlerin ve aminoglikozidlerin kullanılması dirençte önemlidir. Beta-laktamaz sentezleyen bakteriler, antibiyotiklerce yok edilemezler ve enfeksiyon ortamında dirençli mutant olarak kalırlar. Bu suşlar hastane mikro florasına karışıp yayılarak hastane enfeksiyonlarında rol alırlar (108).SYÜ’de takip edilen hastalarımız daha çok kronik hastalığı olup sık hastane yatışı ve sık antibiyoterapi kullanıyor olmaları bizce bu direncin oluşmasında etkindir..

Kim ve ark. YBÜ’nde yaptığı bir çalışmada %20,8 ile *S. aureus* en sık karşılaşılan nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak bildirilmişlerdir (137). Engin ve arkadaşlarının anestezi yoğun bakımında yaptığı çalışmada *S. aureus*’ta metisilin direnci %51 olup bu oran KNS’lerde %69 idi. ABD’de NNIS verilerine göre *S. aureus*ların %55 ‘inde, KNS ‘lerin ise %87 ‘sinde metisilin direnci bildirilmiştir. EPIC çalışmasında Avrupa genelinde tüm ülkelerde *S.aureus* enfeksiyonlarında %50 metisilin direnci olduğu görüldü. Ancak bu oran ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde *S.aureus*’ta metisilin direnci ile yapılan birçok çalışma olup bu çalışmalarda direnci %100 olarak bildiren yayınlar mevcut. Bizim çalışmamızda bu direnç staf. aureus’ta %85,7 KNS lerde ise %94,2 idi. çalışmamızda *S.aureus*’ta metisilin direnci 2008 yılında %88, 2010 yılında %71 olarak bulundu. İstatiksel olarak bu oran 2010 yılında *S. aureus* üreyen hasta sayısının yetersizliği nedeniyle anlamlı bulunmadı. Bu durum hastanemizde kontrolsüz, ampirik olarak glikopeptid antibiyoterapisinin azaltılmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği

düşüncesindeyiz. Bu tablo maalesef KNS 'lerde görülmedi. Bu durumda daha çok KNS deri flora elemanı olması nedeniyle üremelerin kontaminasyon olarak değerlendirilip, uygun tedavi ile revize edilmemesinin bir sonucu olabilir. *S. aureus*'ta vankomycin direnci ise çalışmamızda %8,1 olarak bulunurken KNS'lerde bu oran %3,6 idi. Son araştırmalarda MRSA'lara bağlı birkaç enfeksiyon olgusunda düşük düzeyde glikopeptid direnci bildirilmiştir(15,63). Yaklaşık yarım asırdır vankomisin direncinin görülmemesi sevindiriciyken 2002-2006 yılları arasında ABD'de toplam yedi vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) bildirilmesi stafilokoklarla olan savaşımızda bir silahımızı da kaybedeceğimizi düşündürmektedir (138). Çalışmamızda stafilokokların tümü linezolid duyarlı olmasına karşın literatürde linezolid dirençli stafilokok suşlarına ait bildirimler yapılmaya başlanmıştır (139).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ESBL pozitif *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları; netilmisin (%39,3), piperazilin/tazobactam (%39,3), amikasin (%33,2), sefaperazon-sulbaktam (%27,5) saptanırken, karbepenem direnci ise gözlenmemiştir (140). Türkiye'de *E. coli*'nin siprofloksasin direnci (%19-33) arasında değişmektedir (141,142). Türkiye'de solunumsal yoğun bakım ünitesinde yapılan başka bir çalışmada *E. coli* siprofloksasin direnci (%83,3) olmakla birlikte amikasin ve meropenem direnci ise (%9,1) olarak bulunmuştur (144). Bizim çalışmamızda ise piperazilin/tazobactam %52,8, amikasin %7,4, seftazidim %71,6, karbepenem direnci %1,4 saptanırken yıllara göre bakıldığında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar gösterdi ki SYÜ'sinde dirençli *E.coli* suşları gelişmektedir. Hastalarımızın çoğuna dış merkezde veya daha önce yattığı kliniklerde antibiyoterapi başlanmıştı. Bu direnç uygunsuz antibiyoterapi kullanımının sonucu olabilir. Bunu önlemek için beta laktamaz ve karbapenem kullanımında daha dikkatli olmalıyız

Miftode ve ark. yaptığı çalışmada *Klebsiella*'larda antibiyotik direnci amoksisilin/klavulanik aside %60, 3.kuşak sefalosporinler de %72,5 ve siprofloksasinde %24 düzeyinde görülmüştür. Çetin ve ark. yaptığı çalışmada *Klebsiella* suşlarında antibiyotik direnci seftazidimde %60, seftriaksonda %60 ve siprofloksasinde %6 olarak saptanmıştır. (132,145) . *Klebsiella* spp.'lerde aminoglikozidlere duyarlılık hastane kökenli izolatlarda %33,7-44,2 arasında

değişmektedir (142,98). Bizim çalışmamızda Klebsiella suşlarının saptanan antibiyotik dirençleri; seftazidim %89, imipenem için %19, meronem için %13, piperazilin için %87,1 düzeyinde saptandı. Siprofloksasin için %46 levofloksasin için %36 idi.Bu durum diğer çalışmalarla benzerdi. Ancak bizim çalışmamızda her üç yıl için toplam 23 üreme saptanmıştı.

Yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların alınan kültür örneklerinde mikroorganizmaların üremeleri ve bunların bakılan antibiyogram duyarlılığında doğrultusunda antibiyoterapinin %47'sinin değiştirildi veya genişletildiği saptandı. Bilindiği gibi etkili bir antibiyoterapi rejiminin zamanında başlanmış olması morbidite, mortalite ve hastane maliyetlerini azaltmaktadır (112,146). Bu nedenle başlangıç antibiyoterapilerinin çalışmamızın verilerini de dikkate alarak, hastada olası tüm etkenleri kapsayacak şekilde başlanması önemlidir. Enfeksiyon gelişiminde risk faktörleri üzerine çalışmaların her hastanede yapılması ve hangi faktörlerin ön planda olduğunun farkına varılması, etkenler ve antibiyotik duyarlılık patenlerini araştıran çalışmalarla birlikte daha uygun, merkezlere özgü enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını sağlayacaktır. Tüm bunlar enfeksiyon kontrol komitesinin kurulması ve işlev kazanması ile mümkündür.

SONUÇ:

Sonuç olarak, kan yoluyla gelişen enfeksiyonlarda en sık etken KNS'lerdi (%40,5). Solunum yolu örneklerinde ise en sık saptadığımız etken yüksek direnç profili ile kendini gösteren Acinetobacter'di. Bilindiği gibi doğru ve efektif antibiyotik tedavisinin erken dönemde başlanması mortalite, morbidite ve tedavi maliyetlerini olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmanın verileri hastanemiz solunumsal yoğun bakımında ampirik antibiyoterapi seçiminde iyi bir kılavuz olması noktasında da önemli ipuçları vermektedir.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastalardan alınan materyallerde üreyen mikroorganizmaların bulunduğu kültürlerde, aynı sayıda antibiyogram her zaman bulunmaması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirildi.

ÖZET:

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yaşamı tehdit eden hastalıklar, büyük cerrahi girişimler, solunum yetmezliği, koma, hemodinamik yetmezlikler, bir ya da birden fazla organ sisteminde yetmezlik bulunan hastaların yatırılıp tanı ve tedavilerinin gerçekleştirildiği multidisipliner hizmet verilen ünitelerdir. Bu çalışma ile solunumsal yoğun bakım ünitemizde yatan hastalarda enfeksiyon etkeni olan patojenleri ve antibiyotik direnç paternlerini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda 1.Ocak 2008 yılı ile 31. Aralık 2010 yılları boyunca gönderilen kültür materyallerinde üreme olan tüm hastaların, kültür antibiyogram sonuçları ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. 248 hasta ve bunlara ait 561 kültür sonucu çalışmaya dahil edildi

Üreme olan kültür örneklerinin 336 (%59,9)' sı kandan, 104 (%18,6) 'ü derin trakeal aspirattan, 89(%15,9)' u idrardan, 12(%2,1)'si yara akıntısından, 10(%1,8)'u balgamdan, 7(%1,3) 'si CVP kateterinden, 1(%0,2) 'i foley ucundan, 1(%0,2)' i plevral sıvıdan oluşmaktaydı. Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında sırasıyla en sık üreyen mikroorganizmalar KNS (%25,3), Acinetobacter (%23,1) ve E.coli (%12,6) idi.

Sonuç olarak, çalışmamızda mikroorganizmaların direnç profili, geçmiş çalışmalarla benzer oranda, saptandı. Bu çalışmanın verileri, solunumsal yoğun bakım ünitesinde, ampirik antibiyoterapi seçimi konusunda, önemli ipuçları vermektedir.

Anahtar kelimeler: Solunumsal yoğun bakım ünitesi, yoğun bakım enfeksiyonları, antibiyotik direnci, antibiyotik duyarlılığı.

SUMMARY

The Intensive care units (ICU) are multidisciplinary work units that 'patients with life-threatening illness, major surgery, respiratory failure, coma, haemodynamic insufficiency, or multiple organ system failure' hospitalized for diagnosis and treatment . We aimed to explore patterns of pathogens which is the agent of infection in hospitalized patients with respiratory intensive care unit and antibiotic resistance in this study .

The culture antibiogram results and clinical data were retrospectively analyzed in patients with reproductive materials of culture, between January 1, 2008 and December 31, 2010 in this study. The 248 patients and their 561 results of culture were included in this study.

Culture of isolated samples were consisted of 336 (59.9%) blood culture, 104 (18.6%) deep tracheal aspirate culture, 89 (15.9%) urine culture, 12 (2.1%) wound flow culture, 10 (1.8%) sputum culture, 7 (1.3%) CVP catheter culture, 1 (0.2%) foley catheter culture, and 1 (0.2%) pleural fluid culture. The most frequently cultivated microorganisms were CoNS (25.3%), Acinetobacter (23.1%) and E. coli (12.6%) respectively at study time interval .

In conclusion, the resistance profile of microorganisms were showed a similar percentage with past studies. The data of this study provides important clues for selection of empiric antibiotic therapy in respiratory intensive care units.

Key words: respiratory intensive care unit, intensive care infections, antibiotic resistance, antibiotic susceptibilit

KAYNAKLAR:

- 1) Yalçın A.N: Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımı Ve Direnç Sorununa Genel Bakış: Ankem Dergisi 2009;23(Ek 2):136-142
- 2) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine: Edited By J.-L. Vincent 2010. Page: 217:271
- 3) Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships Between Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance in Gram Negative Bacteria Causing Nosocomial Infections from 1991-2003 at a University Hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents 2005;26(6):463-72.
- 4) Peterson LR. Squeezing The Antibiotic Balloon: The Impact of Antibiotic Classes On Emerging Resistance. Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 5):S4-16.
- 5) Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitapevleri. 2002.:192-275.
- 6) Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Antibiyotikler: 8. Baskı, Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 1998:185-293.
- 7) The Turkish Antimicrobial Resistance Study Group, Pfaller MA, Korten V, Jones RN, Doern Gary. Multicenter Evaluation of The Antimicrobial Activity for Seven Broad-Spectrum Beta-Lactams in Turkey Using The E-Test Method. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999; 35: 65-73.
- 8) Erbay H, Yalcin AN, Serin S et al. Nosocomial Infections in Intensive Care Unit in a Turkish University Hospital: A 2 Year Survey. *Intens Care Med* 2003;29(9):1482-8.
- 9) McDonald LC. Trends in Antimicrobial Resistance in Health Care Associated Pathogens and Effect on Treatment. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 2):S65-71.

- 10) Jones RN. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens, Trends over the Past Few Years. *Chest* 2001;119(Suppl 2):S397-404.
- 11) Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, Luczak M. Multidrug Resistant Bacteria Isolated from Patients Hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):285-9.
- 12) Borg MA. Bed Occupancy and Overcrowding as Determinant Factors in The Incidence of MRSA Infections Within General Ward Settings. *J Hosp Infect* 2003; 54:316–318.
13. Paterson DL: Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Med* 2006;119 (Suppl 6A): S20-28.
- 14) Pottinger JM., Herwaldt LA, Perl TM. Basics of Surveillance-an Overview. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:513-527.
- 15) French G: Linezolid, *Int J Clin Pract* 2001;55(1):59-63
- 16) İnan D., Saba R., Öngüt G., Ögünç D., Günseren F., Mamıkoğlu L., Keskin S. :Akdeniz Üniversitesinde Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonu Surveyansı: Alet Kullanımı ve Alet İlişkili Enfeksiyon Oranları
- 17) Pfaller MA, Korten V, Jones RN, Doern GV. Multicenter Evaluation of The Antimicrobial Activity for Seven Broad Spectrum Beta-Lactams in Turkey Using The E Test Method. Turkish Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:65-73.
- 18) Garibaldi RA. Hospital Acquired Urinary Tract Infections. in: Wenzel RP.Ed. Prevention and Control of Nosocomial Infections. 2nd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993:600-13.
19. Harding GKM, Nicolle LE, Ronald AR, et al. How Long Should Catheter Acquired Urinary Tract Infection in Women Be Treated? A Randomized Controlled Study. *Ann Intern Med* 1991;114:713-9.

- 20) Rice LB, Salm D, Bonomo RA. Mechanisms of Resistance to Antibacterial Agent. in: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (Eds),. Manual of Clinical Microbiology Eight Edition, ASM Press, 2003:1074-1101
- 21) Spratt BG, Resistance to β - Lactam Antibiotics Mediated by Alterations of Penicillin-Binding Proteins. in: Bryan LE Ed. Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 91. Berlin: Springer-Verlag.1989: 77-100
- 22) Harboottle H, Thakur S, Zhao S, White DG. Genetics of Antimicrobial Resistance. Animal Biotechnology 2006,17:111-124
- 23) Livermore DM, Beta-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clin Microbial Rev 1995;8(4):557-584.
- 24) Pechere KC, Köhler T. Patterns and Modes of Beta-Lactam Resistance in Pseudomonas Aeruginosa. Clin Microbial Infect 1999;5(Suppl I):15-18.
- 25) Lindberg F, Normark S. Contribution Chromosomal Beta-Lactamases to Beta-Lactam Resistance in Enterobacteria. Rev Infect Dis 1986;8:292-304.
- 26) Bush K. Classification of Beta-Lactamases: Groups 1, 2a, 2b and 2b'. Antimicrob Agents Chemother 1989;3:264-270
- 27) Jacoby GA, Archer GL. New Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. New Engl J Med 1991 ; 324 : 601-612.
- 28) Amyes SGB, Gemmell CG. Antibiotic Resistance in Enterobacteria. J Med Microbiol 1992;36:4-29.
- 29) Gür D.Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of Klebsiellae With Extended Spectrum Beta-Lactamases at a Turkish University Hospital. J Hosp Infect 1992;22:163-178.
- 30) Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and Impact of Plasmid Mediated Extended Spectrum Beta-Lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl.1):17-29.

- 31) Nicolas Chanoine MH. Inhibitor Resistance Beta-Lactamases. J Antimicrob Chemother 1997;40;1-3.
- 32) Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable Production of PER-1 Beta-Lactamase in Pseudomonas Aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1995;35:281-294
- 33) Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık İ, Aydın K, Oktun M. Widespread Detection of PER-1 Type Extended Spectrum Beta-Lactamases Among Nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas Aeruginosa Isolates in Turkey: A Nationwide Multicenter Study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2265-2269.
- 34) Nordmann P, Guibert M. Extended Spectrum Beta-Lactamases in Pseudomonas Aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1998;42:128-131.
- 35) Stratton CW, Mechanisms of Action for Antimicrobial Agents: General Principles and Mechanism for Selected Classes of Antibiotics. in: Lorian V (Ed). Antibiotics in Laboratory Medicine, 4 Th Ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1996: 579-603
- 36) Boehr DD, Moore IF, Wright GD Aminoglycoside Resistance Mechanisms. in: DG White, MN Alekshun, PF McDermott (Eds) Frontiers in Antimicrobial Resistance, First Edi., Washington D.C., ASM Press 2005:85-100
- 37) Courvalin P, Carlier C. Resistance Towards Aminoglycoside Aminocyclitol Antibiotics in Bacteria. J Antimicrob Agents 1981; 8(Suppl.A) : 57-69.
- 38) Philips I, Shannon K. Aminoglycoside Resistance. Br Med Bull 1984; 40 : 28-35.
- 39) Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial Agents The Aminoglycosides. in: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 1098-1116.
- 40) Mingeot Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and Resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:727-737.

- 41) Sanders CC. Bacterial Proteins Involved in Antimicrobial Drug Resistance. *Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology* 1988;2:115-121.
- 42) Gür D, Ünal S, Miller GH, Hare RS, Naples L, Sabatelli FJ, Shaw KJ. Prevalance of Aminoglycoside Resistance Mechanisms in Turkish Hospitals in 1996. 37 Th ICAAC Poster No. C-32, September 28-October 1-1997, Toronto, Ontario, Canada.
- 43) Piddock LIV. Resistance to Quinolones And Fluoroquinolones. in:Brayn LE,Ed. *Hadbook of Experimental Pharmacology Vol.91*. Berlin:Springer-Velag,1989:169-192.
- 44) National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Antimicrobial Resistance: NIAID Fact Sheet. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services; 1998
- 45) Hooper DC. Mechanisms of Fluoroquinolones. *Drug Resistance Uptades* 1999;2:38-55.
- 46) Vakulenko SB, Mobashery S: Versatility of Aminoglycosides and Prospects For The Future, *Clin Microbiol Rev* 2003;16(6):430-50.
- 47) Jacoby GA, Archer GL. New Mechanisms of Bacterial Resistance To Antimicrobial Agents. *New Engl J Med* 1991 ; 324 : 601-612.
- 48) Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major Trends in The Microbial Etiology of Nosocomial İnfection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):725-8.
- 49) Henning K, Brown AE. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Med* 1997;12:17-9.
- 50) Johnson AP. Reviews: The Patogenicity of Enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1083-9.
- 51) Moellering RC. Emergence of Enterococcus As A Significant Pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14:1173-8.

- 52) Eliopoulos GM. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:851-65.
- 53) Arthur M, Courvalin P. Genetics and Mechanisms of Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Antimicrobial Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
- 54) Craven DE, Steger KA, Duncan RA. Prevention and Control of Nosocomial Pneumonia. in: Wenzel RP.Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993:580-99.
- 55) Rubinstein EM, Klevjer-Anderson P, Smith CA, Drouin MT, Patterson JE. Enterobacter *Taylorae*, A New Opportunistic Pathogen : Report of Four Cases. *J Clin Microbiol* 1993;31:249-54.
- 56) Essack SY. The Development of Beta-Lactam Antibiotics In Response To The Evolution of Beta-Lactamases. *Pharmaceutical Research* 2001; 18:1391-1399.
- 57) Gales AC, Jones RN, Gordon KA, et al. Activity and Spectrum of 22 Antimicrobial Agents Tested Against Urinary Tract Infection Pathogens In Hospitalized Patients In Latin America: Report from The Second Year of The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 295-303.
- 58) Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of *Escherichia Coli*: Prevalence and Patient Demographics In The United States In 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1402-6.
- 59) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS/RIVM November 2005. Available from [Http://Www.Rivm.Nl/Earss/Database/](http://www.Rivm.Nl/Earss/Database/)
- 60) Hiramatsu K, Kapi M, Tajima Y, Cui L, Trakulsomboon S, Ito T. Advances in Vancomycin Resistance: Research In *Staphylococcus Aureus* in :DG White, MN Alekshun, PF Mcdermott (Eds) *Frontiers In Antimicrobial Resistance*, 1.St Ed Washington DC, ASM Press 2005:289-298
- 61) Courvalin P. Vancomycin Resistance In Gram-Positive Cocci. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 1): 25-34.

- 62) Rice LB, Sahm D, Bonomo RA, Mechanisms of Resistance To Antibacterial Agents. in: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH,
- 63) Hiramatsu K, Hanaki H, Inot, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Clinical Strain With Reduced Vancomycin Susceptibility, J Antimicrob Chemother 1997;40(1):135-6.
- 64) Houghton D. Antimicrobial Resistance In The Intensive Care Unit: Understanding The Problem. AACN Clinical Issues Volume 13, Number 3, Pp. 410-420, 2002,
- 65) Kollef MH. Is There A Role For Antibiotic Cycling In The Intensive Care Unit. Crit Care Med 2001 Vol. 29, No. 4 (Suppl.).
- 66) The Enterobacteriaceae in: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (Eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1997: 171-251.
- 67) Bradford PA. Extended Spectrum Beta-Lactamases In The 21st Century. Characterization, Epidemiology and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microb Rev; 2001;14:933-51.
- 68) Giamarellou H. Multidrug Resistance in Gram Negative Bacteria That Produce Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 4):S1-16.
- 69) Bilgehan H "Klebsiella" Bilgehan H., Klinik Mikrobiyoloji- Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış Yayınları, 2000, 10. Baskı: Sayfa 59-68
- 70) Mainardi JL, Carlet J, Acar J "Antibiotic Resistance Problems in Intensive Care Units" Cunha BA, Infectious Diseases in Critical Care Medicine, Marcel Dekker, 1998: Page 741-760
- 71) Ronald N, Jones MD "Global Epidemiology of Antimicrobial Resistance Among Community-acquired and Nosocomial Pathogens. A Five-Year Summary from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001)" Semin Respir Crit Care Med 2003;24: Page 121-134

- 72) Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N "Variations In Prevalence of Strains Expressing An Extended-Spectrum Beta-Lactamases" Semin Respir Infect 2000;15: Page 299-307
- 73) Bertrand X, Throuvez M, Talon D, et al. Endemicity, Molecular Diversity and Colonisation Routes of *P. Aeruginosa* In Intensive Care Units. Intensive Care Med 2001;27:1263-8.
- 74) Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance In *P. Aeruginosa* : Our Worst Nightmare? Clin Infect Dis 2002;34:634-640
- 75) Aydoğan H, Başustaoglu A. Nosokomiyal Patojen Olarak *Klebsiella* Türlerinin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2000;4: 135-43.
- 76) Paterson DL. Extended Spectrum B-Lactamases in Gram Negatif Sepsis. in: Vincent JL (Ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer, 2002:407-
- 77) Eisenstein BI, Zaleznik DF. Enterobacteriaceae. in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:2294-310.
- 78) Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad Bugs Need Drugs: An Update On The Development Pipeline from The Antimicrobial Availability Task Force of The Infectious
- 79) McDonald LC. Trends in Antimicrobial Resistance in Health Care Associated Pathogens and Effect on Treatment. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 2):S65-71. Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;42(5):657-68.
- 80) Towner KJ. Clinical Importance and Antibiotic Resistance of *Acinetobacter* Spp. J Med Microbiol 1997;46:721-46.
- 81) *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyonları ve Tedavisi :Prof. Dr. Nefle SALTOĞLU:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ve Klin Bakt. AD, Adana

- 82) Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. Acinetobacter Pneumonia: A Review. Med Gen Med 2007;9(3):4-15.
- 83) Karageorkopoulos DE, Falagas ME. Current Control and Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter Baumannii Infections. Lancet Infect Dis 2008;8(12):751-62.
- 84) Fluit AC, Verhoef J, Schimitz FJ and The European SENTRY Participants. Antimicrobial Resistance In European Isolates of Pseudomonas Aeruginosa. Eur J Clin Microbiol and Infectious Dis 2000; 19:370-4.
- 85) Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug Resistant Pseudomonas Aeruginosa: Risk Factors and Clinical Impact. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(1):43-8.
- 86) Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and Control of Severe Infections Caused By Multiresistant Pseudomonas Aeruginosa. Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 4):S17-32.
- 87) Ferrara AM: Potentially Multidrug-Resistant Nonfermentative Gram Negative Pathogens Causing Nosocomial Pneumonia, Int J Antimicrob Agents 2006;27(2):183-9
- 88) McGowan JE: Resistance in Nonfermenting Gramnegative Bacteria: Multidrug Resistance To The Maximum, Am J Med 2006;119 (Suppl 6A):S29-36
- 89) Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Antimicrobial Susceptibility Pattern Comparisons Among Intensive Care Unit and General Ward Gram-Negative Isolates from The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA), Diagn Microbiol Infect Dis 2006;56(1):57-62.
90. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial Resistance In Staphylococci. Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
- 91) Peters G, Becker K. Epidemiology, Control and Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infection. Drugs 1996;52(Suppl 2):50-4.

- 92) Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Pozitif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu
Sercan ULUSOY* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
- 93) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı. Kliniklere Göre Soyutlanan Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları.
1996:26-31.
- 94) Duckworth GJ. Diagnosis and Management of Methicillin-
Resistant *Staphylococcus Aureus* Infection. BMJ 1993;307:1049-52.
- 95) Mascini EM, Bonten JM. Vancomycin Resistant Enterococci: Consequences For
Therapy and Infection Control. Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 4):S43-56
- 96) Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of Aminoglycosides and Prospects For
The Future. Clin Microbiol Rev 2003;16(6):430-50.
- 97) Chambers HF, Neu HC. Other B Lactam Antibiotics. in: Mandell GL, Bennett
JE, Dolin R Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Newyork,
Churchill Livingstone; 1995: 264-272.
- 98)) Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH ve Aminoglikozid Direnci Çalışma Grubu.
Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Antibiyotiklere Karşı Direnç
Mekanizmaları:Son Gelişmeler ve Türkiye Sonuçları. Flora 2000;3:168-78.
- 99) Klein NC, Ctmha BA. Third Generation Cephalosporins. Med. Clin. North. Am.
1995, 79:705
- 100) Peterson LR: Squeezing The Antibiotic Balloon: The İmpact of Antibiotic
Classes On Emerging Resistance, Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 5):S4-16.
- 101) Vankomisin ve Teikoplanin Hikayesi Oral Öncül GATA Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL :
Ankem Dergisi

102)Antibiyotikler:Uz. Dr. Gökhan Aygün: *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*: İstanbul: Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31 • Kasım 2002; S. 39-54

103) Linezolid: Volkan Korten Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul: Ankem Derg 2004; 18 (Ek 2):178-180.

104). Murray BE. New Aspects of Antimicrobial Resistance and The Resulting Therapeutic Dilemmas. J Infect Dis 1185-1194.

105) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri Nozokomiyal Enfeksiyonları Sürveyansı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Prognozu Etkileyen Faktörler: Aygen B., Kayabaş Ü., Güven M., Doğanay M., Sümerkan B., Yıldız O.: Yoğun Bakım Dergisi 2001;1(2):122-130

106) Cakar N, Tutuncu A. Yoğun Bakım Biriminde Yatış Sebepleri, İnvaziv Girişimler ve Enfeksiyon Sorunu. Klinik Dergisi 1996;9:3-5.

107) Biberoglu K.Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları: Risk Faktörleri, Epidemiyoloji ve Korunma. Flora 1997;2:79-84.

108) Çetin CB, Yalcın AN, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N.:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hastane Enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;3:161-4.

109) Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gözlenen Hastane Enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1999;3:165-70.

110) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser Vj. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor For Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Chest 1999; 115: 62-74

111) Köseoglu O, Kocagoz S, Gur D et al. Nosocomial Bloodstream Infections In A Turkish Univesity Hospital: Study of Gram Negative Bacili and Their Sensivity Patterns. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 477-81.

- 112) Harmanci A, Harmanci Ö, Akova M. Hospital Acquired Pneumonia: Challenges and Options For Diagnosis and Treatment. *Journal of Hospital Infection* 2002; 51: 160-7.
- 113) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in The Europe. Results of The European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
- 114) Richards, Michael J, Edwards, Jonathan R, Culver, David H. Phd; Gaynes, Robert P. Nosocomial Infections In Medical Intensive Care Units in The United States. *Critical Care Medicine*, Issue: Volume 27(5), 1999, Pp 887-892
- 115) Ji-Guang Ding, Qing-Feng Sun, Ke-Cheng Li, Ming-Hua Zheng, Xiao-Hui Miao, Wu Ni, Liang Hong, Jin-Xian Yang, Zhan-Wei Ruan, Rui-Wei Zhou, Hai-Jiao Zhou and Wen-Fei He. Retrospective Analysis of Nosocomial Infections in The Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital In China During 2003 and 2007. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:115 Doi:10.1186/1471-2334-9-115.
- 116) Saçar S, Kavas S.T, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı: Üç Yıllık. *Enfeksiyon Dergisi* 2008; 22(1): 15-21.
- 117) Uzun K, Teke T, Yavuz Z. Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Patojen Mikroorganizmalar Arasındaki Antibiyotik Direnç ve Duyarlılık Oranları. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4(3): 8-13
- 118) Dündar D, Meriç M, Willke A. Kocaeli Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Üçüncü Ulusal Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumu P-027.
- 119) Trakya Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi: Yüksel Ö.:Trakya Üniversitesi Nöroloji Kliniği, Edirne
- 120) Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Multiple Nosocomial Infections: An Incidence Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:769-80.

- 121) Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic Organisms As Independent Predictors of Death and Morbidity Associated With Bloodstream Infections. *J Infect Dis* 1987;156:471-7.
- 122) Aube H, Milan C, Blettery B. Risk Factors For Septic Shock in The Early Management of Bacteremia. *Am J Med* 1992;93:283-8.
- 123) Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial Infection and Fatality in Medical and Surgical Intensive Care Unit Patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-8.
- 124) Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Risk Faktorleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyimi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1997;1:101-5.
- 125) Uzun O, Akalın HE, Hayran M. Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-Negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
- 126) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator Associated Pneumonia Caused by Potentially Drug Resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
- 127) Rello J, Diaz E. Pneumonia in The Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544-51.
- 128) Namiduru M, Güngör G, Karaoğlu I, et al. Antibiotic Resistance of Bacterial Ventilator Associated Pneumonia In Surgical Intensive Care Units. *Journal of International Medical Research* 2004; 32: 78-83.
- 129) Sevinç C, Uysal Ü, Kılınç O et al. Clinical and Bacteriological Features of Hospital Acquired Pneumonias. *ERS Annual Congress Abstract Book* 2001.
- 130) Uzel S, Çağatay A, Özsüt H, ve Ark. Yoğun Bakım Biriminde Ventilatörle İlişkili Pnömoni Etkeni Olabilecek Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Klinik* 1999; 12: 60-4.

- 131) Başustaoğlu A, Özyurt M. Nazokomyal Patojen Olarak Acinetobacter'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998;2:88-93.
- 132) Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 14(2) 69-73 (2007).
- 133) Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Acinetobacter Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumlarının Araştırılması. Enfeksiyon Derg 2002; 16 (1): 55-8.
- 134) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor For Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Chest 1999; 115: 462-74
- 135) Abdelraouf A. Elmanama, Antimicrobial Resistance of Acinetobacter Spp. Isolated from Pus Specimens from AL-Shifa Hospital, Gaza, Palestine. A. Elmanama, J. Al-Aqsa Univ. 10 (S.E.) 2006.
- 136) Panrezistan *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Acinetobacter Baumannii* ile Gelişen Ventilatorle İlişkili Pnömonilerde Kolistin Kullanımı: Colistin Use in Ventilator-Associated Pneumonia Due to Panresistant *Pseudomonas Aeruginosa* and *Acinetobacter Baumannii*: Taşbakan M.S., Pullukçu H., Ekren P.K., Öz A.T., Midilli M., Aydemir Ş., Gürgün A., Başoğlu Ö.K., Bacakoğlu F.: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
- 137) Kim JM, Park ES, Jeong JS, et al. Multicenter Surveillance Study For Nosocomial Infections in Major Hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of Control. Am J Infect Control 2000 ; 28:458-8.
- 138) . Dawn M. Sievert, James T. Rudrik, Jean B. Patel L. Clifford McDonald, Melinda J. Wilkins, and Jeffrey C. Hageman. Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus in The United States, 2002–2006. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:668–74.

- 139) Trevino M, Martinez-Lamas L, Romero-Jung PA, Giraldez JM, Alvarez-Escudero J, Requeiro BJ. Endemic Linezolid Resistant Staphylococcus Epidermidis in a Critical Care Unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 May; 28(5):527-33. Epub 2008 Nov 5.
- 140) Avcı Z, Abbas F, Çağatay AA, Özsüt H, Esen F, Eraksoy H. Yoğun Bakım Birimi Hastalarının Endotrakeal Aspiratlarından İzole Edilen E. Coli ve Klebsiella Pneumoniae Suşlarında Genişletilmiş Spektrumlu B-Laktamaz Yapımı. 3. Ulusal Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumu. P-054
- 141) Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A Surveillance Study of Antimicrobial Resistance of Gram Negative Bacteria Isolated from Intensive Care Units in Eight Hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373-8.
- 142) Aksaray S, Dokuzoguz B, Guvener E et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance Among Gram Negative Isolates from Intensive Care Units in Eight Hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 695-9.
- 142) Yücesoy M., Yuluğ N., Kocagöz S., Ünal S., Çalangu S. and Study Group. Antimicrobial Resistance of Gram Negative Isolates from Intensive Care Units in Turkey: Comparasion to Previous Three Years. J Chemother 2000; 12:294-8.
- 143)) Engin A., Gürelik B., Elaldı N., Bakır M., Dökmetaş İ., Bakıcı M.Z., Şahin F.; Cumhuriyet Üniversitesi Reanimasyon Ünitesinde Nozokomiyal Enfeksiyonlar 4 Yıllık Takip Çalışması
- 144) Uzun K, Teke T, Yavuz Z. Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Patojen Mikroorganizmalar Arasındaki Antibiyotik Direnç ve Duyarlılık Oranları. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006; 4(3): 8-13.
- 145) Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, Luca V. Antimicrobial Resistance Profile of E. Coli and Klebsiella Spp. from Urine in The Infectious Diseases Hospital Iaşi. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2008 ; 112(2): 478-82.
- 146) Spencer RC. Epidemiology of Nosocomial Infections in ICUS. Intensive Care Med 1994;20(Suppl 4):S2-6.

147) Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2002;16(1):1-3.

148) Beyazıt H. Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Durumları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs hastalıkları Uzmanlık Tezi, Diyarbakır. 2009