

YOĞUN BAKIM SERVİSİNDEKİ HASTALARDAN
İZOLE EDİLEN ÇOKLU DİRENÇLİ GRAM
POZİTİF BAKTERİLERDE ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERİN MİNİMAL İNHİBİTÖR
KONSANTRASYON DEĞERLERİ

Sabiha ŞENSÖZ
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK

Yüksek Lisans Tezi - 2012

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIM SERVİSİNDEKİ HASTALARDAN İZOLE
EDİLEN ÇOKLU DİRENÇLİ GRAM POZİTİF
BAKTERİLERDE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN
MİNİMAL İNHİBİTÖR KONSANTRASYON DEĞERLERİ

Sabiha ŞENSÖZ

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK

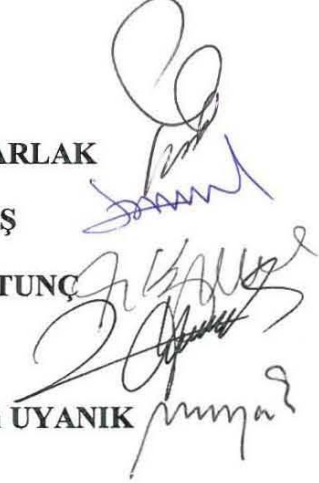
ERZURUM
2012

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM SERVİSİNDEKİ HASTALARDAN İZOLE EDİLEN
ÇOKLU DİRENÇLİ GRAM POZİTİF BAKTERİLERDE ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERİN MİNİMAL İNHİBİTÖR KONSANTRASYON
DEĞERLERİ**

Sabiha ŞENSÖZ

Tez Savunma Tarihi : 10.08.2012
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK
Jüri Üyesi : Prof. Dr. A. Esin AKTAŞ
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Hakan USLU
Jüri Üyesi : Doç. Dr. M. Hamidullah UYANIK



Onay

Bu çalışma yukardaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** Olarak
kabul edilmiştir.


Prof Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi

ERZURUM – 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hastane İnfeksiyonları	3
2.1.1. Hastane İnfeksiyonlarının Tanımı ve Önemi.....	3
2.1.1.1. Epidemik Hastane İnfeksiyonları.....	4
2.1.1.2. Endemik Hastane İnfeksiyonları.....	5
2.1.2. Hastane İnfeksiyonlarının Tarihçesi	5
2.1.3. Sık Görülen Hastane İnfeksiyonları ve Etmenleri	7
2.2. Yoğun Bakım Üniteleri	9
2.2.1. Tanımlar.....	9
2.2.2. YBÜ' de İnfeksiyon Gelişimi İçin Genel Risk Faktörleri.....	9
2.2.2.1. Hastaya Ait Risk Faktörleri	9
2.2.2.2. YBÜ' de Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimler	10
2.2.2.3. YBÜ' nin Tipi.....	11
2.2.2.4. YBÜ' de Kalış Süresi	12
2.2.2.5. Etkene Ait Özellikler	12
2.2.3. YBÜ' de Gelişen İnfeksiyonlar	12
2.2.3.1. İnfeksiyonların Dağılımı.....	13

2.2.3.2. Etkenlerin Dağılımı.....	15
2.3. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gram Pozitif Dirençli Bakteri Sorunu.....	16
2.4. Çoğul Dirençli Gram Pozitif Bakteriler.....	18
2.4.1. Çoğul Dirençli Stafilokoklar.....	19
2.4.2. Çoğul Dirençli Enterokoklar.....	20
2.4.3. Çoğul Dirençli Streptokoklar.....	21
3.MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Mikrobiyolojik Kültür ve İdentifikasyon.....	23
3.2. Çalışma Yöntemi.....	23
3.2.1. Disk Difüzyon Yöntemi.....	24
3.2.2. Makrodilüsyon Yöntemi.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	53
EKLER.....	81
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	81
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	82

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalıőmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aőamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK ‘ a en derin saygı ve őükranlarımı sunarım.

Tez hazırlık aőamasındaki desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ’ a ve hocalarım Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ, Prof. Dr. Osman AKTAŞ, Prof. Dr. A. Esin AKTAŞ, Prof. Dr. Halil YAZGI, Doç. Dr. Ahmet ÖZBEK, Doç. Dr. Hakan USLU ve Doç. Dr. M. Hamidullah UYANIK’ a teşekkür ederim.

Son olarak tez süreci sırasındaki desteklerinden ötürü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ nın tüm çalıőanlarına ve asistanlarına, yoğun çalışma dönemim boyunca sabır ve desteklerini benden esirgemeyen aileme ve sevdiklerime teşekkür ederim.

SABİHA şENSÖZ

ÖZET

Yoğun Bakım Servisindeki Hastalardan İzole Edilen Çoklu Dirençli Gram Pozitif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklerin Minimal İnhibitör Konsantrasyon Değerleri

Amaç. Hastane infeksiyonlarından sıklıkla sorumlu çoğul dirençli Gram pozitif bakteriler, özellikle YBÜ'lerinde yatmakta olan hastalarda sorun oluşturmaktadır. Bu bakterilerin sıkça kullanılan antimikrobiyallere direnç profillerini ve yeni antimikrobiyallere minimal inhibitör konsantrasyonlarını belirlemek tedavi açısından önemlidir. Bu çalışma YBÜ'lerinde yatmakta olan hastalarda etken Gram pozitif mikroorganizmaların direnç profillerini belirlemek amacı ile yapıldı. Çalışmada Gram pozitif çoğul dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabilecek yeni ve daha etkili olduğu düşünülen antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonlarını değerlendirmek amaçlandı.

Materyal ve Metot. Çalışmada Kasım 2010- Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun YBÜ'lerinde yatan hastalardan gelen her türlü klinik materyal değerlendirildi. 72 örnek değerlendirmeye alındı. Etken mikroorganizmalara disk difüzyon ve makrodilüsyon yöntemleriyle çeşitli antibiyotiklerin etkileri araştırıldı.

Bulgular. 38 KNS, 18 *S.aureus* ve 16 enterokok suşunun tamamı tigesiklin, linezolid ve daptomisine duyarlı bulundu. KNS ve *S. aureus* suşlarının tamamı vankomisin ve teikoplanine de duyarlı bulunurken; enterokok suşlarında 2 suş vankomisine dirençli, 1 suş teikoplanine dirençli ve 1 suşta teikoplanine orta dirençli bulundu. MRSA suşlarında MİK₅₀/MİK₉₀ değerleri vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antibiyotikleri için sırasıyla 1/2, 2/4, 0.25/0.5, 0.5/1, 0.12/0.25 olarak bulunurken, MRKNS suşlarında aynı antibiyotikler için bu değerler sırasıyla 0.5/1, 1/2,

0.12/0.25, 0.5/0.75, 0.12/0.20 olarak bulundu. Bununla birlikte enterokok suşlarında aynı antibiyotikler için bu değerler sırasıyla 2/4, 2/4, 0.25/0.5, 1/2 ve 0.12/0.25 olarak bulundu.

Sonuç. Vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antimikrobiallarının çoklu dirençli Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde oldukça başarılı iyi birer alternatif olabileceği sonucuna varıldı. YBÜ' lerinde yatan hastaların antibiyotik direnç profillerinin ve farklı antibiyotiklere MİK değerlerinin belirlenmesinin tedavi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu direnç, Gram pozitif bakteriler, minimal inhibitör konsantrasyon, yoğun bakım.

ABSTRACT

Intensive Care Service in Multi-resistant Gram-positive Bacteria Isolated from Patients of Various Antibiotics Minimal Inhibitory Concentration Values

Aim. Multi-resistant Gram positive bacteria are responsible for nosocomial infections ,this is a problem especially in patients hospitalized in intensive care units. It is important to determine the minimal inhibitory concentrations and new antibiotic resistance profiles of these bacteria to antimicrobials which commonly used in treatment. This study is considered as an agent of Gram positive microorganisms to determine resistance profiles of hospitalized patients in intensive care units. It is aimed to evaluate the new and more efficient antibiotics minimal inhibitory concentrations which can be used treatment of Gram positive multiple drug resistant microorganisms.

Material and Method. In this study 72 Gram positive samples evaluated between November 2010- December 2011 coming from hospitalized patients in intensive care units. Effects of various antibiotics are investigated with disc diffusion and macrodilution methods for the microorganism that may be agent.

Results. 38 coagulase negative staphylococci, 18 *Staphylococcus aureus* and 16 enterococci strains were sensitive to tigecycline, linezolid and daptomycin. All coagulase negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* strains sensitive to vancomycin and teicoplanin ; 2 enterococci strains resistant to vancomycin, 1 strain resistant to teicoplanin and 1 strain intermediate sensitive to teicoplanin. MIC₅₀/MIC₉₀ values determined that respectively in MRSA strains; 1/2, 2/4, 0.25/0.5, 0.5/1, 0.12/0.25 for vancomycin, teicoplanin, tigecycline, linezolid and daptomycin antibiotics while it was determined that in MRKNS strains for the same antibiotics respectively 0.5/1, 1/2,

0.12/0.25, 0.5/0.75, 0.12/0.20. However, in enterococcus strains this values determined that respectively 2/4, 2/4, 0.25/0.5, 1/2 ve 0.12/0.25 for the same antibiotics.

Conclusion. Vancomycin, teicoplanin, tigecycline, linezolid and daptomycin antimicrobials could be very succesfull and good alternative for multi drug resistant Gram positive infections. Different antibiotic resistance profiles and the minimal inhibitory concentrations of antibiotics thought be important in determining treatment in intensive care units.

Key Words: Gram positive bacteria, intensive care units, minimal inhibitory concentration, multi-resistant.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE	: Acut Respiratuar Phisiology and Chronic Health Evaluation
CAİ	: Cerrahi alan infeksiyonları
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DYDİ	: Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
EPIC	: European Pravelance of İnfection in Intensive Care
GNB	: Gram negatif basil
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
Hİ	: Hastane infeksiyonları
IDSA	: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
IgG	: İmmünoglobulin G
KDİ	: Kan dolaşımı infeksiyonları
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRS	: Metisiline dirençli stafilokok
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSKNS	: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
Nİ	: Nozokomiyal infeksiyon
NKP	: Nozokomiyal pnömoni
NNISS	: National Nosocomial İnfections Surveillance System
NosoLINE	: Türkiye’ de çok merkezli hastane infeksiyonlarını izleme sistemi

S. Aureus	: Staphylococcus aureus
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score
SENIC	: Study on the Efficacy of Nosocomial İnfection Control
SVKİB	: Santral venöz katater ilişkili bakteriyemi
TMP	: Trimmetoprim sulfametoksazol
ÜKİİ	: Üriner katater ilişkili üriner sistem infeksiyonu
ÜSİ	: Üriner sistem infeksiyonu
VISA	: Vankomisine orta duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YDGD	: Yüksek düzey gentamisin direnci
YDSD	: Yüksek düzey streptomisin direnci

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1.	Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	28
Şekil 4.2.	Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	29
Şekil 4.3.	Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	29
Şekil 4.4.	Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i> suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	30
Şekil 4.5.	Enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.....	32

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1.	Bakteri gruplarına göre antibiyotiklerin test edilecek MİK aralıkları ve duyarlılık değerlendirme kriterleri	26
Tablo 4.1.	Mikroorganizmaların izole edildikleri klinik materyallere göre dağılımı	27
Tablo 4.2.	KNS ve <i>S. aureus</i> suşlarının çeşitli antibiyotikler için MİK ₅₀ – MİK ₉₀ değerleri ve duyarlı suş sayıları	31
Tablo 4.3.	Enterokok suşlarının çeşitli antibiyotikler için MİK ₅₀ – MİK ₉₀ değerleri ve duyarlı suş sayıları	33
Tablo 4.4.	Tüm suşların antibiyotiklere duyarlılık oranları	34

1.GİRİŞ

Günümüzün önemli sorunlarından biri olan çoklu antibiyotik direnci ve dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının sıklığındaki artıştır. Son yirmi yıl içerisinde hastane infeksiyonları etkenleri içinde de stafilokok, streptokok ve enterokok gibi Gram pozitif bakteriler yeniden önem kazanmıştır.¹⁻³

S. aureus sıklıkla sepsise neden olması, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına yol açması ve nozokomiyal pnömonilerin etkeni olması nedeniyle stafilokok infeksiyonlarında öncelikli patojen olarak yer alır. Bunun yanı sıra koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) da hem nozokomiyal infeksiyonlardan sıklıkla izole edilmeleri, hem de *S. aureus* gibi çoğul direnç göstermeleri nedeniyle dikkat çekmektedirler. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* hastane infeksiyonlarının en sık görüldüğü yoğun bakım servislerinden izole edilmeleri ve ayrıca vankomisine direnç geliştirmeleri ile korkutucu olmaktadır.^{1,2}

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)' nde yatan hastalar; hastanedeki klinik tablosu en ağır seyirli, invaziv yaşam desteğine en çok gereksinimi olan, en fazla antibiyotik uygulanan ve hastanede en uzun kalması gereken hastalardır. Artan antibiyotik kullanımı, direnç problemini birlikte getirmekte ve bu ünitelerde tedavi gören hastalarda dirençli nozokomiyal patojenlerle ortaya çıkan hastane infeksiyonları büyük bir sorun oluşturmaktadır. YBÜ' lerinde antibiyotik direnç artışına, geniş spektrumlu antibiyotiklerin tek başlarına aşırı kullanılması önemli katkıda bulunmuştur. Antibiyotiklere karşı direnç prevalansındaki artış, kritik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde çok önemli bir sorundur.¹⁻⁴

Bu tez hastane infeksiyonlarının en sık görüldüğü birim olan yoğun bakım servisinde tedavi gören hastalardan izole edilen suşlarda çeşitli antibiyotiklerin duyarlılık oranlarını tespit etmek amacıyla planlandı.

Bu çalışmayla çoklu dirençli suşlar tesbit edilecek ve yeni çıkan antibiyotiklere karşı minimal inhibitör konsantrasyonları değerlendirilerek tedavi yönlendirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hastane İnfeksiyonları

2.1.1. Hastane İnfeksiyonlarının Tanımı ve Önemi

İnfeksiyon hastalıkları alanında önem kazanan konulardan biri ‘ nozokomiyal infeksiyonlar’ olarak da adlandırılan ‘hastane infeksiyonları’dır. Nozokomiyal sözcüğü yunanca nosos: hastalık ve komein: bakım yani nosokomein: hastane bakımı kelimelerinden türetilmiştir.⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından ise nozokomiyal infeksiyon (Nİ) tanımı şu şekilde yapılmaktadır; hasta hastaneye yattığında inkübasyon döneminde değilse veya o infeksiyonun belirti ve bulguları yoksa hastanede ortaya çıkan infeksiyonlar ‘nozokomiyal’ olarak adlandırılır.⁶

Genellikle Nİ’ ler hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir. Lejyonelloz veya suçiçeği gibi inkübasyon süresi uzun olan infeksiyonlar için bu süre uygun şekilde düzenlenir. İnfeksiyon hastaneye yatış sırasında var olan infeksiyöz bir olayın komplikasyonu veya uzantısı ise Nİ olarak kabul edilmez. Bu tanımın geçerliliği ve güvenilirliği yapılan çalışmalarda %79-86 arasında tespit edilmiştir. Virüsler için uzun süren inkübasyon dönemleri nedeniyle bu tanım geçerli değildir. Son zamanlarda sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyon terimi de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁻⁸

Hastane infeksiyonları (Hİ) tüm dünyada hasta güvenliğini tehdit eden önemli bir sorundur. Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatan hastaların %5- %10’ unda hastane infeksiyonu görülürken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %25’ in üzerine çıkmaktadır. Türkiye’ de bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar 1970 yılından sonra artmaya başlamış ve büyük bir hız kazanmıştır. Hastane infeksiyon hızı ile ilgili veriler %1.3 ile %16 arasında değişmektedir.⁹⁻¹³

Hastane infeksiyonları, sadece hastayı değil ailesini ve sağlık personelinide yakından ilgilendirmektedir. Hastaneye yatan her 100 kişiden, birimlere göre değişmek üzere, 3-10 kişinin hastane infeksiyonlarına yakalanması, hastanede kalış süresinde uzama, morbiditede artış, yaşam kalitesinde bozulma, mortalitede artış, işgücü ve üretkenlik kaybı ve maliyet artışlarına neden olur.¹⁴

Hastane infeksiyonlarının bir başka önemli boyutu, antibiyotiklere dirençli nozokomiyal patojen insidansının artmasıdır. Metisiline dirençli stafilkoklar (MRS) ve çoğul dirençli Gram negatif bakterilere ek olarak vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) , başta yoğun bakım birimleri olmak üzere hastane florasına yerleşmiş durumdadır. Bu dirençli mikroorganizmalar her yerde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁵ HI' ler endemik ve epidemik olarak 2 ana grupta incelenebilir:

1. Epidemik Hastane İnfeksiyonları
2. Endemik Hastane İnfeksiyonları

Endemik hızların ortaya konabilmesi ve epidemilerin sağlıklı olarak tanınabilmesi için HI' nin sürveyansı önem taşımaktadır.^{16,17}

2.1.1.1. Epidemik Hastane İnfeksiyonları

HI' nin yaklaşık %4-%10' unu oluşturmalarına rağmen, sıklıkla yüksek mortaliteye yol açmaları ve önlenemez olmaları nedeniyle önem taşımaktadırlar. Epidemik hastane infeksiyonları bir hastanede veya birkaç serviste, belirli dönemde olağan kabul edilen oranın üstünde infeksiyon görülmesini ifade eder.¹⁰ Endemik hızlarda görülen ve istatistiksel önemi olan bir artış epidemik olarak tanımlanmaktadır. Epidemilerin önemli bir kısmı yoğun bakım ünitelerinde, hayatı tehdit eden infeksiyonlar şeklinde görülmektedir. Son yıllarda hastanelerde epidemilere yol açan organizmalarda önemli değişiklikler olmuş ve Gram pozitif koklar ön plana geçmiştir.

Epidemilerin yaklaşık yarısında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sorumludur. Gram negatifler bakteriler arasında ise *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri ön planda gelmektedir.^{16,18}

2.1.1.2. Endemik Hastane İnfeksiyonları

Bu infeksiyonlar hastane infeksiyonlarının yaklaşık %90' ını oluşturan, sporadik olarak gözlenen ve infeksiyon kontrol çalışmalarının ana amacını oluşturan infeksiyonlardır. Endemik HI' lerde etkenler çoğunlukla hastane florasında yer alan metisiline dirençli stafilocoklar, vankomisin' e dirençli enterokoklar, çoğul dirençli diğer Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalardır.¹⁸

2.1.2. Hastane İnfeksiyonlarının Tarihçesi

İnfeksiyon hastalıklarından korunma, tedavi etme ve hastaların bakımı konularına tarihin ilk çağlarından beri önem verilmiştir. Bu konuda Dr. Ignaz Semmelweis, Dr. Price, Florence Nightingale, Louis Pasteur ve Dr. Joseph Lister başarılı adımlar atmışlardır. Hastane infeksiyonu sorununu bugün de geçerli olan bilimsel yöntemlerle ortaya koyan Macar Dr. Ignaz Semmelweis' tir.^{19,20}

Hastane infeksiyonlarının önemini ve neden olduğu mortalitenin anlaşılmasını sağlayan ve hastanede kazanılan infeksiyonlar için sebep ve sonuçları ile beraber 'hospitalizm' deyimini kullanan kişi ünlü profesör James Simpson' dur.²¹

Antibiyotiklerin 1940' lardan sonra kullanıma girmesi ile infeksiyonların tedavisi kolaylaşmış ve hastane infeksiyonlarının kontrolü göz ardı edilmiştir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) hastanelerde 1958-1959 yılları arasında büyük bir stafilocok infeksiyonu salgını saptanmıştır. Bu salgında bireysel tedbirlerin yetersiz olduğu görülmüş ve hastanelerde infeksiyon kontrol komitelerinin kurulması için çalışmalara başlanmıştır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından

bir alt komite kurularak hastane salgınlarının ulusal düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.²²

Hastanelerde tedavi amacıyla invazif alet kullanımının yaygınlaşması ve yeni teknolojik cihazların uygulamaya girmesi ile 1960' lı yıllardan sonra hastane infeksiyonları sürekli bir sorun haline gelmiştir.²³

Hastane infeksiyonlarını önlemede önceleri doktor sorumlu tutulurken, 1963 yılında İngiltere' de infeksiyon kontrol hemşiresinin önemi anlaşılmış ve ABD' de kontrol komitelerine hemşire asıl eleman olarak göreve alınmıştır. Sonuç olarak, hastane infeksiyonlarının sürveyansının yapılabilmesi ve etkin kontrol programlarının geliştirilebilmesi için her 250 yatağa tam zamanlı bir hemşirenin görevlendirilmesinin gerekliliği anlaşılmıştır. ABD' de 1970 yılında CDC tarafından 200 üzerindeki gönüllü hastanenin morbidite ve mortalite sonuçlarını toplayıp yayınlayan National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) kurulmuştur. Daha sonra 1976 yılında CDC nozokomiyal infeksiyon kontrol etkinliği çalışması "Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control" (SENIC) adıyla özel bir proje başlatmıştır. Bu projede ABD' deki hastanelerin tümünde bir soru formu ile geriye doğru bilgi toplanmış ve elde edilen verilerle kontrol programları geliştirilmiştir.²⁴

National Nosocomial Infections Surveillance Sistemi' ne katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında CDC tarafından bir dizi hastane infeksiyonları tanımları geliştirilmiş ve Ocak 1988 yılında uygulamaya başlamıştır. Bu tanımlar daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane infeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır. Cerrahi yara infeksiyonlarının tanımı 1992 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve düzenlenmiştir. Bu çalışmalar hastane infeksiyonu kavramının bütün dünyaya yayılmasına yol açmıştır. Ülkemizde 1980' li yıllarda bu tür çalışmalar başlamış ve halen gelişerek devam etmektedir. İlk infeksiyon kontrol komitesi 1984 yılında

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde Prof. Dr. H.E. Akalın tarafından kurulmuştur. Diğer üniversite hastanelerinde ve bazı büyük hastanelerde 1989 yılından itibaren enfeksiyon kontrol komiteleri kurulmaya başlanmıştır.^{6,20,24,25}

Ülkemizde hastane enfeksiyonu ile ilgili en önemli gelişmelerden biri 1996-2000 yıllarında gerçekleştirilen NosoLINE (Türkiye' de çok merkezli hastane enfeksiyonlarını izleme sistemi) projesidir. Bu proje hastane enfeksiyonları izleminin önemi konusunda bir dönüm noktası olmuştur. Bunun nedeni, ülkemizde projenin geniş kabul görerek, birçok eğitim programı ile desteklenerek, Hİ ile ilgili kavramları yaygınlaştırma konusunda beklenenin üzerinde bir başarı göstermesidir.^{6,22,26,27}

2.1.3. Sık Görülen Hastane Enfeksiyonları ve Etmenleri

1988 yılında CDC tarafından yayınlanan ve yaygın olarak kabul gören hastane enfeksiyonları aşağıdaki başlıklarda toplanmıştır.²⁸

- Üriner sistem enfeksiyonları
- Pnömoni ve diğer alt solunum yolları enfeksiyonları
- Cerrahi yara enfeksiyonları
- Bakteriyemi
- Cilt enfeksiyonları
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
- Diğer hastane enfeksiyonları (kemik-eklem enfeksiyonları, göz, kulak-burun-boğaz ve oral enfeksiyonlar, genital enfeksiyonlar, kardiovasküler sistem enfeksiyonları ve bazı sistemik enfeksiyonlar)

Son yıllarda hastane enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizmaların büyük bölümünü Gram pozitif koklar ve candida türleri oluşturmaktadır. Bunun nedenleri arasında antibiyotik kullanım politikaları ve enfeksiyon kontrol yöntemlerinin daha

yaygın kullanımı sayılabilir. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda Gram negatif bakteriler, özellikle *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.* ve *Escherichia coli* hala ilk sırada yer almaktadır.^{10,29-33}

Hİ en sık YBÜ' lerinde görülmektedir. YBÜ' lerinde görülen hastane infeksiyonları tüm hastane infeksiyonlarının %20-%25' ini oluşturmaktadır.³⁴

YBÜ' nin türüne ve hasta popülasyonunun özelliklerine göre Hİ sıklığı da değişmektedir. Örneğin; yanık YBÜ' lerinde ortalama Hİ görülme oranı %23-64 iken, cerrahi YBÜ' de %5-51, medikal YBÜ' de %3-26, yenidoğan YBÜ' de %1-24, pediatri YBÜ' de %6-7.5 ve koroner YBÜ' de %1-6.6 civarındadır.³⁵

Vançelik ve ark.³⁰ Atatürk Üniversitesi Yakutiye ve Aziziye Hastanelerinde yaptığı çalışmada nozokomiyal infeksiyon hızı 2005 yılında %1.8 olarak belirlenmiştir. En yüksek hastane infeksiyon hızı yoğun bakım kliniği (%41) ve prematüre kliniğinde (%13.4) saptanmıştır. Cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) en sık saptanan nozokomiyal infeksiyon tipi olurken (%22) bu etkeni üriner sistem infeksiyonları (%19.9) ve bakteriyemi (%18.5) izlemiştir. En sık izole edilen etken KNS' ler, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* olmuştur.

Saçar ve ark.³⁶ yaptıkları çalışmaya göre 2004- 2006 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Anestezi YBÜ' nde en sık görülen hastane infeksiyonu tipleri; pnömoni, kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ) ve üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) olarak belirlemişlerdir. Anestezi YBÜ dışındaki servislerde görülen infeksiyon tipleri ise, sıklık sırasına göre; ÜSİ, pnömoni, CAİ ve KDİ olarak tanımlanmıştır.

2.2. Yoğun Bakım Üniteleri

Hİ gelişmesi açısından en riskli bölümler YBÜ, cerrahi servisler ve yenidoğan üniteleridir. YBÜ' de yatan hastalar metabolik problemleri olan genellikle immünsüpresif hastalar olduklarından, birçok invazif girişime maruz kaldıklarından ve genellikle YBÜ' ye gelene kadar birçok antibiyotik tedavisi almış ve dirençli mikroorganizmaların diğer servislere göre daha yoğun bulunduğu servisler oldukları için Hİ en sık buralarda gözlenir.³⁴

2.2.1. Tanımlar

YBÜ' ler, yaşamsal fonksiyon bozuklukları bulunan ağır hastaların izlendiği, invaziv tanı ve tedavi girişimlerinin sık kullanıldığı, vital fonksiyon bozukluklarının monitorize edildiği ve desteklendiği kritik hastaların kabul edilerek gerekli tanısal ve tedavi edici girişimlerin yapıldığı multidisipliner ünitelerdir.^{37,38}

CDC tarafından yapılan tanıma göre; YBÜ infeksiyonları, YBÜ' ye yatış sırasında olmayan veya herhangi bir infeksiyonun kuluçka döneminde bulunmayan hastalarda yatıştan 48-72 saat sonra başlayan infeksiyonlardır.³⁹

2.2.2. YBÜ' de İnfeksiyon Gelişimi İçin Genel Risk Faktörleri

YBÜ infeksiyonlarının gelişmesinde birçok risk faktörü söz konusudur. Bu faktörler esas olarak ya artmış kolonizasyon riskiyle ya da azalmış konak defansı ile ilişkilidir.

Bu risk faktörlerini şöyle sıralayabiliriz:

2.2.2.1. Hastaya Ait Risk Faktörleri

Hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, birden çok hastalık varlığı, hastanın immün yanıtı ve hastada gelişen komplikasyonların infeksiyon gelişimi ve prognozda önemli faktörlerdir. Yaşlı hastalar gençlere göre daha duyarlıdır. Yaş ilerledikçe T-hücre

fonksiyonları bozulur ve serum immünoglobulin G (IgG) düzeyinde azalmalar olur. Çeşitli organ fonksiyonlarında ve klirens mekanizmalarında da yaşa bağlı bozulmalar meydana gelir ve konak savunması zayıflar.⁴⁰⁻⁴² Mevcut hastalığın ciddiyeti de nozokomiyal infeksiyon gelişme riskini etkiler. Travma veya yanıklı hastalar artmış riske sahiptir.⁴³

Acute Respiratuar Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) gibi çeşitli skorlarla tayin edilen hastalığın ciddiyeti nozokomiyal infeksiyon gelişimiyle ilişkilidir ancak bu skorlar infeksiyonun bağımsız predispozan faktörleri değildir. Bunlar infeksiyon gelişimini, uzamış kalış süresi gibi diğer risk faktörleri ile ilişkili olarak etkiler.⁴⁴ Travmalı hastalarda immünsüpresyon sonucu (nötrofil kemotaksisi, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarında bozulma, monosit-makrofaj fonksiyonlarında azalma) bakteriyel kaynaklı infeksiyonlar daha sık görülebilir.⁴⁵

2.2.2.2. YBÜ' de Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimler

Uygulanan tedavi ve invaziv girişimler hastaları infeksiyona duyarlı hale getirmektedir. İnvaziv girişimler; intravenöz ve intraarteriyel kateter uygulamaları, entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon ve çeşitli cerrahi girişimlerdir. Yapılan bir çalışmada nozokomiyal pnömonilerinin %83' ünün mekanik ventilasyon ile nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının %97' sinin üriner kateterlerle, nozokomiyal primer kan dolaşımı infeksiyonlarının %87' sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁶

NNIS sisteminin 1992-1997 yılları arasında koroner YBÜ' lerde yaptıkları bir çalışmada da üriner sistem infeksiyonlarının %93' ü üriner kateterle, pnömonilerin %82' si mekanik ventilasyon ile primer kan dolaşımı infeksiyonlarının da %82' sinin santral venöz kateter kullanımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁴⁷

Enteral beslenme, hastada gerekli yapı taşlarının yerine konulması ve gerekli immün yanıtın oluşmasının sağlanması açısından önemlidir. Ancak nazogastrik sonda uygulaması başta nozokomiyal pnömoni olmak üzere nozokomiyal sinüzit gelişiminde de önemlidir.⁴⁰

Vital fonksiyonların izlemi ve yetmezliğe giren organların desteklenmesi için yapılan invaziv girişimler o bölgedeki lokal savunmanın bozulmasına ve mikroorganizmaların vücuda direk girişine yardımcı olur. Bazen de organların normal drenajı bozulur ve infeksiyon gelişir. Her ne şekilde olursa olsun yapılan invaziv girişimler nozokomiyal patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Benzer şekilde sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, antiasitler, stres ülser profilaksisi, alınan antibiyotik tedavileri ve çoklu kan transfüzyonları da risk faktörleri olarak tanımlanmışlardır.⁴⁸

2.2.2.3. YBÜ' nin Tipi

YBÜ' nün tipine göre nozokomiyal infeksiyon sıklığı değişebilmektedir.¹⁴ Travma veya yanıklı hastaların yattığı YBÜ' lerde nozokomiyal infeksiyon sıklığının %50' nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Farklı servislerde nozokomiyal infeksiyon oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, hastane genelinde nozokomiyal infeksiyon oranı %9.8 iken, YBÜ' de bu oran %19.2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ünite spesifik infeksiyon oranları (infeksiyon sayısı/her bir üniteye 100 kabul) cerrahi üniteye %35.2, yanık ünitesinde %29.8, medikal üniteye %13.9 ve koroner YBÜ' de %6.9 olarak rapor edilmiştir.⁴⁹

2.2.2.4. YBÜ' de Kalış Süresi

NNISS' in 164.672 hastada yaptığı bir çalışmada 628.742 hasta gününde 16.304 nozokomiyal infeksiyon kaydedilmiş ve infeksiyon oranı ile ortalama YBÜ' de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır.⁵⁰ YBÜ' de kalış süresinin uzaması infeksiyon riskini artırmakla birlikte YBÜ' de kazanılmış infeksiyon da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Appelgren ve arkadaşları⁴³ yaptıkları bir çalışmada infeksiyonun YBÜ' de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne uzattığını saptamışlardır. Bir başka çalışmada da YBÜ infeksiyonlarının ortalama yatış süresini 6.4 gün uzattığı bildirilmiştir.⁴⁰

2.2.2.5. Etkene Ait Özellikler

Nozokomiyal infeksiyonlar genellikle hastanın endojen florasından veya hastane florasından köken alır. YBÜ' de sık infeksiyona yol açan bakterilerden olan *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa* ve *Legionella pneumophila* değişik ortamlarda yaşamlarını sürdürebilir ve üreyebilirler. İn vivo gösterilememesine karşın bazı bakteriler (*P. aeruginosa*, *S. epidermidis* gibi) dokuya tutunduktan sonra amorf bir madde salgılar ve biyofilm oluştururlar. Bu biyofilm tabakaları bakterileri konak savunmasından ve antibiyotiklerden korur.⁵⁰

2.2.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonlar

YBÜ' lerinde tedavi edilen hasta grubu, invazif girişimlerin sıklıkla uygulandığı, genel durum bozukluğu nedeni ile diğer hastalara göre hastanede kalış süreleri daha uzun olan ve sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik uygulanan hastalardır. Bu yüzden yoğun bakım hastaları, hastane infeksiyonlarına yol açabilen pek çok risklerle karşı karşıyadır.⁵¹ Hastanelerde yatan hastaların sadece %5-10' u YBÜ' de tedavi görmelerine rağmen, tüm Hİ' nin %20-25' i bu birimlerde ortaya çıkmaktadır.⁵² YBÜ'

de görülen nozokomiyal infeksiyonların %53.6' sının ölümlerle sonuçlandığı göz önüne alındığında, bu infeksiyonların önlenmesinin önemi daha da iyi anlaşılmaktadır.⁵³

Bu ünitelerin Hİ oranları, diğer cerrahi ya da medikal servislere göre 5-10 kat daha fazladır.⁵⁴ Hİ' ları hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir ve özellikle YBÜ gibi yüksek riskli alanlarda yatan hasta grubunda ciddi tehdit oluşturmaktadır.⁵⁵ Avrupa' da 17 ülkeden 1417 yoğun bakımda gerçekleştirilen nokta prevalans çalışmasında (EPIC) hastaların %20' sinde yoğun bakımda gelişmiş infeksiyon saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %5.3-56.1 arasında değişmektedir.^{56,57}

2.2.3.1. İnfeksiyonların Dağılımı

Nozokomiyal infeksiyon insidansları hastanenin ve YBÜ' nin tipine ve hasta popülasyonuna göre değişebilmektedir. Hİ surveyans tekniklerindeki farklılıklar da nozokomiyal infeksiyon oranlarını etkilemektedir.⁷ Pnömoni, ÜSİ ve KDİ en sık görülen YBÜ kaynaklı infeksiyonlardır. İnvaziv alet ilişkili infeksiyonlar sıklıkla ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), üriner kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonu (ÜKİİ) ve santral venöz kateter ilişkili bakteriyemi (SVKİB) şeklinde görülür.⁵⁸ YBÜ' lerinde birden fazla kateter kullanımı, kateterlerin acil şartlarda takılması, uzun süre kullanılması kateter ilişkili kan dolaşım infeksiyonuna neden olmaktadır. KDİ en sık YBÜ' de görülür ve mortalitesi yüksektir (%25-50).^{59,60}

Ülkemizde yapılan çalışmalarda YBÜ kaynaklı infeksiyon oranları %5-56 iken, kan dolaşım infeksiyonu görülme oranları %15-33' dür. KNS' ler en sık izole edilen etkenlerdir. Diğer etkenler sırası ile *S. aureus*, enterokoklar ve *Candida* türleridir.⁵⁹ Nozokomiyal ÜSİ ' lerin %80' ninden üriner kateterler sorumludur.⁶¹

YBÜ' deki nozokomiyal infeksiyonlarla ilişkili en geniş veri tabanlarından biri 17 Avrupa ülkesinde, 1417 YBÜ' de ve 10038 hastada yapılan Avrupa Yoğun Bakım

İnfeksiyon Prevelansı (EPIC: European Prevalance of Infection in Intensive Care) çalışmasıdır. Bu çalışmada nozokomiyal infeksiyonların üçte ikisinin YBÜ kaynaklı olduğu saptanmıştır. İnfeksiyonlar arasında nozokomiyal pnömoni (NKP) %46.9 görülme oranı ile ilk sırayı alırken, pnömoni dışı alt solunum yolu infeksiyonları %17.8, ÜSİ %17.6 ve KDİ ise %12 oranında bulunmuştur.⁶²

ABD’ de Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemine dahil olan 112 dahili YBÜ’ de yapılan 5 yıllık çalışmada, en sık görülen nozokomiyal infeksiyon ÜSİ’ dir (%31). Bunu NKP (%27) ve KDİ (%19) izlemektedir.⁶³

Yine NNISS’ nin 1992-1998 yılları arasında 205 dahili ve cerrahi YBÜ’ de yaptığı çalışmada ise, toplam 29041 nozokomiyal infeksiyonun %31’ inin NKP, %23’ ünün ÜSİ ve %14’ ünün KDİ olduğu bildirilmiştir.⁶⁴

Orucu ve ark.⁶⁵ yaptığı çalışmada ventilatör ilişkili pnömoniler, üriner sistem infeksiyonları, bakteriyemi ve kateter infeksiyonları ile cerrahi alan infeksiyonlarını yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen nozokomiyal infeksiyonlar olarak belirlemişlerdir.

Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde 2008 yılında saptanan YBÜ kaynaklı infeksiyonların %46.7’ si NKP, %23.9’ u KDİ ve %15.9’ u ÜSİ, %8.8’ i CAİ ve %3.5’ i deri ve yumuşak doku infeksiyonu (DYDİ) olarak belirlenmiştir.⁶⁶

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi’ nde 2004-2006 yılları arası yapılan üç yıllık sürveyans çalışması analiz edildiğinde ve infeksiyon tiplerinin dağılımı YBÜ için değerlendirildiğinde; her üç yılda da NKP ilk sırada (%46.2, %44.3, %45.7), KDİ ikinci sırada (%27.9, %30.8, %38.3), ve ÜSİ üçüncü sırada (%20.9, %14.2, %10.6) saptanmıştır.³⁶ Ülkemizde yapılan 133 YBÜ’ nin katıldığı çalışmada da infeksiyon tipleri aynı sırada gözlenmiştir.⁶⁷

2.2.3.2. Etkenlerin Dağılımı

Karşılaşılan etkenler bölgeler, hastaneler, hatta aynı hastane içindeki yoğun bakım ünitelerinde farklılık gösterebilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan hastane infeksiyonları etkenlerinin yaklaşık %40' ını Gram pozitif bakteriler oluşturmaktadır.⁶⁸

EPIC çalışmasında en sık saptanan etkenler sırası ile grup olarak enterik Gram negatif bakteriler (%34.4), *S. aureus* (%30.1), *P. aeruginosa* (%28.7), KNS (%19.1), mayalar (%17.1) ve enterokoklardır (%11.7).⁶⁹

Yetmiş beş ülkenin 1265 YBÜ' ni içeren "European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)" çalışması olarak bilinen "Avrupa Yoğun Bakım İnfeksiyonları Prevelans Çalışması"nda infekte hastalarda; pozitif izolatların %62' si Gram-negatif, %47' si Gram-pozitif bakteriler, %19' u mantar olarak tespit edilmiştir.⁷⁰

Etken mikroorganizmalar sistem infeksiyonlarına göre de değişkenlik göstermektedir. NKP ve ÜSİ' de sıklıkla Gram negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* etken olarak izole edilirken, Gram pozitif etken olarak *S. aureus* ve KNS türleri izole edilmektedir. Yine KDİ ve CAİ' de Gram pozitif bakterilerden KNS, *S. aureus* ve enterokok türleri etken olarak görülmektedir.⁷¹⁻⁷⁴

1986-1997 yılları arasında ABD' deki hastanelerde National Nosocomial Infection Surveillance hastanelerindeki YBÜ' lerde KDİ etkenleri arasında ilk üç sırayı KNS (%33.5), *S. aureus* (%13.4) ve enterokoklar (%12.8) almaktadır. NKP' lerde en sık etkenler sıralamasında *S. aureus* (%17.4) ve *P. aeruginosa* (%17.4) ilk sırayı paylaşırlarken, cerrahi alan infeksiyonlarında da ilk üç sırada enterokoklar, KNS' ler ve *S. aureus*' un yer aldığı bilinmektedir.⁷⁵

Ülkemizdeki birçok merkezde YBÜ infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler arasında ilk beş sıra içinde Gram pozitif bakterilerin mutlaka yer aldığı görülmektedir. Akdeniz ve Atatürk Üniversiteleri' nde yoğun bakım infeksiyonu etkenleri arasında Gram pozitif bakteriler ilk sıralarda yer almaktadır.⁴

2.3. Yoğun Bakım Ünitelerinde Dirençli Bakteri İnfeksiyonları Sorunu

YBÜ' lerinde yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan Hİ' nin gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^{54,76}

Günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen antibiyotik direncindeki artışın önemli klinik ve ekonomik sonuçları olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçların tanımlanması genel anlamda doğru ve iyi yapılandırılmış antibiyotik kullanım politikaları oluşturmak, özel anlamda da hasta prognozunun öngörülebilmesi ve etkin tedavi planı oluşturulabilmesi açısından önem taşımaktadır. Antibiyotik dirençli mikroorganizmalar, hastane ve yoğun bakım üniteleri dışında son yıllarda toplumsal kökenli infeksiyonların da artan sıklıkta nedenidir. Hastane kökenli infeksiyonların yarıdan fazlasının dirençli etkenlerle geliştiği bilinmektedir. Buna karşın yeni antibiyotik geliştirme çalışmaları yavaşlamış, neredeyse durağanlaşmıştır.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği' nin (IDSA), 'ESKAPE' (kaçışı olmayan) patojenler olarak tanımladığı etkenler şöyledir:³

- ✓ *Enterococcus faecium* (vankomisin direnci)
- ✓ *Staphylococcus aureus* (metisilin direnci)
- ✓ *Klebsiella sp.* (GSBL ve karbapenemaz)
- ✓ *Acinetobacter baumannii* (çoklu-direnç)
- ✓ *Pseudomonas sp.* (çoklu-direnç; karbapenem dahil)
- ✓ *Enterobacter sp.* (GSBL ve karbapenemaz)

Bu etkenler genellikle birden fazla sınıf antibiyotiğe aynı anda direnç göstermekte bu nedenle de tedavisi güç ve geciken önemli infeksiyonlara yol açmaktadır. Antibiyotik direncinin önemli klinik ve ekonomik sonuçları, başta mortalite ve morbidite artışı, hastanede kalış süresinin uzaması ve hasta bakım masraflarının artması olmak üzere, özellikle, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterokoklar ve Gram negatif basiller (GNB) için çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Antibiyotik direncinin en önemli klinik sonucu hasta prognozunu olumsuz etkilemesidir. Bunun ise doğrudan etkenin kendisi, yetersiz tedavi veya konak ile ilişkili faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.²³

Günümüzde çok sayıda antibiyotiğe dirençli olmaları sebebiyle büyük sorunlarla karşılaşılan üç grup Gram pozitif bakteri vardır. Çoğul dirençli Gram pozitif bakteriler olarak adlandırılan bu bakteriler enterokoklar, stafilokoklar (*S. aureus* ve *S. epidermidis*) ve *Streptococcus pneumoniae* 'lardır.¹

Bu bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gelişimi dünyanın hemen her bölgesinden bildirilmiş olmakla beraber, direnç oranları bölgelere göre farklılıklar göstermekte ve aynı zamanda giderek artmaktadır. Çoğul direnç sorununun ortaya çıkmasıyla özellikle immünsüprese, kanser tedavisi gören, organ transplantasyonu yapılan ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda bu bakteriler önemli bir sorun haline gelmiştir.⁷⁷

Enterokok türleri, *S. pneumoniae* ve metisiline dirençli stafilokoklar çok sayıda farklı antibiyotik gruplarına karşı gösterdikleri yüksek direnç oranlarıyla dünya genelinde tıbbi bir sorun haline gelmiştir.²

Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar , genişlemiş 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 değişik Hİ' ndan sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır. Antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, özellikle kritik hastaların ampirik tedavi seçiminde çok önemli bir sorundur. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonlar sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, yanı sıra hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik ciddi medikal komplikasyonlarda artışla sonlanmaktadır.^{54,76}

Bu nedenle, zaman içinde değişime açık, kesintisiz ve sürekli gözetim gerektiren nozokomiyal infeksiyonlara yönelik etkili önlemlerin alınması ve gerek ampirik, gerekse kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavi yapılabilmesi için YBÜ' lerinde sıkça saptanan etkenlerin ve bunların duyarlı oldukları antibiyotiklerin bilinmesi, farklı vücut bölgelerine göre bu duyarlılık paternlerinin düzenli olarak izlenmesi ve tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesi gerekir. Sürveyans çalışmaları, gerçek sorunların saptanmasında ve uygulanan politikaların başarılı olup olmadığının değerlendirilmesinde yol göstericidir.⁵²

2.4. Çoğul Dirençli Gram Pozitif Bakteriler

S. pneumoniae ve *S. aureus*' un uzun yıllardan beri, çoğul direnç sorununun olmadığı dönemlerde dahi yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlara neden olabilen virülansı yüksek mikroorganizmalar olduğu bilinmektedir. Oysaki enterokoklar ve KNS' ler uzunca bir dönem düşük hastalık yapıcı potansiyele sahip ancak özel hasta

gruplarında ender olarak infeksiyon nedeni olabilen bakteriler olarak düşünülmüştür. Çoğul direnç sorununun ortaya çıkması ile birlikte bu bakteriler immünsüpresyonlu, kanser tedavisi gören, organ transplantasyonu yapılan ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda günümüzde çok önemli bir klinik sorun haline gelmiştir. Antibakteriyel tedavilerdeki çok önemli gelişmelere karşın özellikle son yıllarda çoğul dirençli Gram pozitif bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır ve bu bakteriler gösterdikleri yüksek direnç oranlarıyla dünya genelinde tıbbi bir sorun haline gelmişlerdir.^{2,77}

2.4.1. Çoğul Dirençli Stafilokoklar

S. aureus gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden birisidir.⁷⁸ Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan KNS' ler de günümüzün önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır. Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden önce stafilokok infeksiyonlarının prognozunun son derece kötü olduğu bilinmektedir, fakat penisilinin kullanıma girmesiyle bu infeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan penisilinaz üretimi penisilinin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin kullanımını kısıtlamıştır. Daha sonra klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla bu sorun çözümlenmiş ise de bir yıl sonra MRS kökenleri ortaya çıkmış ve hızla yayılmıştır.^{78,79}

Metisiline dirençli kökenlerin birçok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü metisiline dirençli kökenlerin neden olduğu infeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır.^{80,81}

S. aureus' ta metisilin direncinin yanı sıra kinolonlar, makrolidler, kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, rifampin gibi birçok ajana karşı çoğul direnç olması tedavi güçlüğüne neden olmaktadır. Metisiline duyarlı ve dirençli KNS izolatlarının çoğu klindamisin, eritromisin ve gentamisin gibi antibiyotiklere dirençlidir ve kinolonlara karşı direnç artmaktadır.⁸¹⁻⁸³ Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisin yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kalmıştır. Daha sonra klinik kullanıma giren teikoplanin bir diğer glikopeptid olarak bu alandaki yerini almıştır.^{81,84,85}

MRSA infeksiyonları için ülkemizde tedavide kullanılacak antibiyotikler; glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), linezolid, daptomisin ve tigesiklidir. Kısa sürede direnç gelişimine neden olmasından dolayı rifampisin ve fusidik asit gibi seçenekler ancak kombinasyon tedavisinde ikincil bir ajan olarak yer almaktadır.⁸⁶

2.4.2. Çoğul Dirençli Enterokoklar

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem normal florasının bir üyesi olan ve yakın zamana kadar infeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük olan bu bakteriler günümüzün önemli hastane infeksiyonları etkenleri arasında yer almaktadır.⁸⁷⁻⁸⁹ Çünkü yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, enterokokların yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Enterokoklar bilindiği gibi tüm beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozitlere, makrolid ve linkozamidlere intrinsek heterojen olarak dirençlidir. İn vitro olarak trimetoprim sulfametoksazole (TMP) duyarlı görünseler bile eksojen folat kaynaklarını kullanabilme yeteneğinde olduklarında bu ajana da dirençli kabul edilirler.² Enterokoklarda intrinsek direncin dışında diğer bir sorun ekstrensek (kazanılmış) dirençtir. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilme yeteneğindedir ve bu yolla tetrasiklinler ve kloramfenikole karşı dirençli hale gelmişlerdir ve ayrıca florokinolon

direncide yüksek boyutlara ulaşmıştır. Çoğu enterokok beta laktamazları yüksek düzey gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerine kodlanmıştır ve yine çok sayıdaki aminoglikozid modifiye edici enzimleriyle yüksek düzey aminoglikozid direnci gösterirler. Günümüzde enterokoklardaki en büyük sorun ise klinik olarak ilk kez 1988 yılında tanımlanmış ve ardından hızla yayılmış vankomisin direncidir. Enterokoklarda tanımlanan vankomisin direncinin yıllara bağlı olarak yükseldiği bilinmektedir ve bu kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinin zorluğu sorunun büyüklüğünü göstermektedir.⁹⁰⁻⁹³

Bu tip çoğul dirençli infeksiyonların tedavisinde kinopristin-dalfopristin ve linezolid son zamanlarda en sık kullanılan ajanlardır. Tigesiklin, daptomisin, ve diğer geliştirilmekte olan antimikrobiyallerde bu infeksiyonların tedavisinde etkilidir.⁹⁴

2.4.3. Çoğul Dirençli Streptokoklar

Enterokoklarda ve stafilokoklarda çoğul direnç sorununun hastane ortamında daha belirgin olmasına karşılık pnömokoklarda bu sorun daha çok toplum kökenleri için söz konusudur. 1960' lı yıllarda sporadik olarak görülmeye başlayan penisilin direnci günümüzde çok büyük boyutlara ulaşmış ve tedavide bazı sorunların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Penisiline duyarlı kökenlerde ilk seçenek hala penisilindir fakat en önemli sorun penisiline dirençli kökenlerde görülen geniş spektrumlu sefalosporinlere karşıda oluşan dirençtir. Üstelik bu kökenlerin çoğunun eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, trimetoprim sulfametoksazol ve aminoglikozidler gibi farklı gruptan birçok antibiyotiğe çoğul direnç gösteren kökenler olması konuya önem kazandırmıştır.⁹⁵

Çoğul dirençli pnömokokların neden olduğu infeksiyonlar, glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), linezolid, tigesiklin, moksifloksasin, gemifloksasin, kinupristin ve dalfopristin gibi pahalı ve güçlü ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Buna

karşın, direnci önlemede en önemli ve geçerli strateji, direnç gelişimini minimize edecek gerekli tedbirleri almaktır. Direncin azaltılmasında pnömokok aşısının önemli bir yeri olduğu iyi bilinmektedir.⁹⁶⁻¹⁰¹

Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde izole edilen hastane infeksiyonu etkeni olan veya olmayan mikroorganizmaların profilini belirlemek ve izole edilen suşlarda antibiyotik direncini incelemenin tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Onayı alınarak ve buna ek olarak gerekli izin ve protokollere uymak suretiyle Kasım 2010 – Aralık 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi' nde bulunan Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri, Yanık Tedavi Ünitesi ve Organ Nakli kliniklerinde yatan 192 hastanın klinik örneklerinden izole edilen toplam 337 Gram pozitif bakteri suşu değerlendirilmiştir. Kliniklerle görüşülerek Centers for Disease Control and Prevention hastane infeksiyonu tanımı kriterlerine göre hastane infeksiyonu etkeni olan 72 Gram pozitif bakteri suşunda CLSI kriterlerine göre çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri araştırılmıştır. Yöntem olarak, disk difüzyon ve makrodilüsyon yöntemleri kullanılmıştır.

3.1.Mikrobiyolojik Kültür ve İdentifikasyon

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örneklerden yapılan kültürlerde üreyen Gram pozitif kok şüpheli kolonilerden öncelikle Gram boyası yapılmıştır. Gram boyanma özelliklerine göre bu mikroorganizmalar klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Gram pozitif bakteriler için katalaz, koagülaz ve PYR testleri yapılmış ve incelenmiştir. Bu özelliklerine göre bakteriler *S. aureus*, KNS, enterokok ve streptokoklar olarak tanımlanmıştır.¹⁰²

3.2.Çalışma Yöntemi

Hastane infeksiyonu etkeni Gram pozitif bakteri suşlarında disk difüzyon ve makrodilüsyon yöntemleri ile çeşitli antibiyotiklerin etkileri değerlendirilmiştir.

3.2.1.Disk Difüzyon Yöntemi

İncelenecek olan mikroorganizmalar tripticase soy buyyonunda 3 saat süre ile inkübe edilmiştir. Bulanıklık oluşuktan sonra Mc.Farland 0.5 (10^8 mikroorganizma/ml) e ayarlanarak, bu suspansiyondan steril bir eküvyon yardımıyla alınan örnek Müller – Hinton agar üzerine inoküle edilmiştir. Farklı antibiyotikleri içeren diskler steril bir pens yardımıyla agar yüzeyine diskler arasında 22 mm, petri kenarından ise 14 mm uzaklık olmasına dikkat edilerek yerleştirilmiştir. Besiyerleri 18 – 24 saat süre ile $35 - 37\text{ C}^{\circ}$ de inkübe edilmiş ve oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür.

S. aureus ve KNS' ler için sefoksitin (5 µg) , eritromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), trimetoprim sulfametoksazol (25 µg), siprofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg), klindamisin (2 µg), gentamisin (10 µg), kloramfenikol (30 µg) ve rifampin (5 µg); enterekoklar için ampisilin (10 µg), levofloksasin (5 µg), yüksek düzey streptomisin (300 µg) ve yüksek düzey gentamisin (120 µg); streptokoklar için ise eritromisin (15 µg), tetrasiklin (30 µg), trimetoprim sulfametoksazol (25 µg) ve penisilin (10 µg) disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine¹⁰³ uygun olarak çalışılmıştır.

3.2.2.Makrodilüsyon Yöntemi

Makrodilüsyon yöntemi için Brain Heart İnfüzyon Broth besiyeri kullanılmıştır. Besiyeri hazırlanırken 1 lt distile su içerisinde 37 gr toz ticari besiyeri çözülmüş sterilizasyon ve soğutma işlemlerinden sonra kullanılmıştır. Kanlı agar besiyerinde bir gece bekletilmiş kolonilerden Brain Heart İnfüzyon Broth besiyeri içine ekimler yapılmış 0.5 Mc farland yoğunlukta bakteri süspansiyonları elde edilmiştir. Test edilecek MİK aralıklarına göre antibiyotik çözeltileri hazırlanmıştır. Gereken toz miktarını veya çözücü miktarını hesaplamada şu formül kullanılmıştır;^{104,105}

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (ml)} \times \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})}{\text{Potens } (\mu\text{g/mg})}$$

veya

$$\text{Hacim (ml)} = \frac{\text{Ağırlık (mg)} \times \text{Potens } (\mu\text{g/mg})}{\text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})}$$

Çalışma her bir antibiyotik ve mikroorganizma için şu şekilde yapılmıştır;

- Test edilecek antibiyotik özel çözücüleri içerisinde çözülmüştür.
- 8 adet tüp hazırlanmıştır. İlk tüp hariç tüm tüplere 0.5' er ml besiyeri konulmuştur.
- İlk ve 2. tüpe antibiyotiğin ana sulandırımından 0.5' er ml konulmuştur.
- 2. tüpten başlamak üzere çift kat sulandırmalar yapılmıştır. Son tüpten bir önceki tüpten çekilen 0.5 ml dışarı atılmıştır.
- Tüm tüplere 0.5' er ml mikroorganizmanın homojen süspansiyonundan konulmuştur.
- Tüpler 35 C⁰ de 18 – 24 saat inkübe edilmiştir.
- Her bir suşa ait üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MiK olarak değerlendirilmiştir. MiK₅₀ suşların %50' sini inhibe eden minimal inhibitör konsantrasyon, MiK₉₀ suşların %90' ını inhibe eden minimal inhibitör konsantrasyon olarak belirlenmiştir.

Tüm suşlar için vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antibiyotikleri makrodilüsyon yöntemi ile CLSI kriterlerine uygun olarak çalışılmıştır. Makrodilüsyon yöntemiyle çalışılan antibiyotikler, bakteri gruplarına göre test edilecek MİK aralıkları ve duyarlılık değerlendirme kriterleri Tablo 3.1.' de belirtildiği gibidir.

Tablo 3.1. Bakteri gruplarına göre antibiyotiklerin test edilecek MİK aralıkları ve duyarlılık değerlendirme kriterleri.

		Antibiyotikler	Vankomisin	Teikoplanin	Tigesiklin	Linezolid	Daptomisin
Mikroorganizma Grubu	S.aureus ve KNS'ler	Test Edilen MİK Aralıkları µg/ml	0.12-4	1-32	0.12-4	0.5-16	0.12-4
		Duyarlılık µg/ml	S = ≤ 2	S = ≤ 8	S = ≤ 0.5	S = ≤ 4	S = ≤ 1
			R =	R = ≥ 32	R = ≥ 1	R = ≥ 8	R = > 1
	Enterokoklar	Test Edilen MİK Aralıkları µg/ml	2-64	1-32	0.12-4	0.5-16	2-64
		Duyarlılık µg/ml	S = ≤ 4	S = ≤ 8	S = ≤ 0.25	S = ≤ 2	S = ≤ 4
			R = ≥ 32	R = ≥ 32	R = ≥ 0.5	R = ≥ 8	R = ≥ 8
	Streptokoklar	Test Edilen MİK Aralıkları µg/ml	0.12-4	1-32	0.12-4	0.5-16	0.12-4
		Duyarlılık µg/ml	S = ≤ 1	S = ≤ 8	S = ≤ 0.25	S = ≤ 2	S = ≤ 1
				R = ≥ 32			

4. BULGULAR

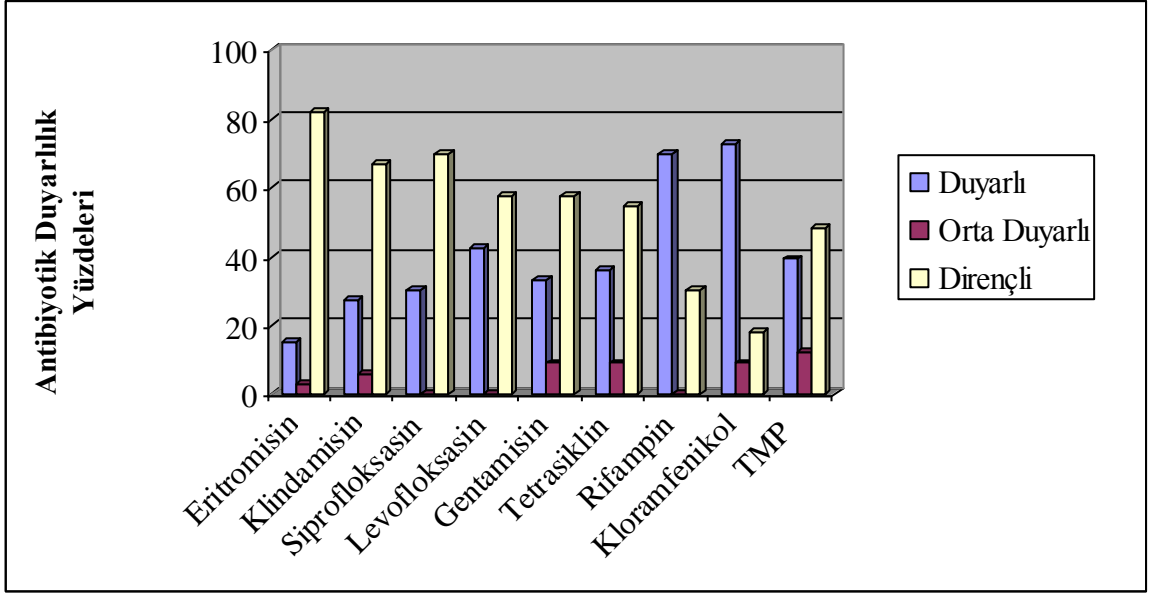
Çalışmamızda; hastane infeksiyonu etkeni olarak tespit edilen 72 Gram pozitif bakterinin; 38' i (%53) koagülaz negatif stafilokok, 18' i (%25) *S. aureus* ve 16' sı (%22) *Enterococcus sp.* olarak identifiye edildi. Bu patojenlerin; %39' u Genel Cerrahi YBÜ, %26' sı Yanık Tedavi Ünitesi, %17' si Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, %7' si Kalp ve Damar Cerrahi YBÜ, %4' ü Kardiyoloji YBÜ, %4' ü Organ Nakli Kliniği ve %3' ü Beyin Cerrahi YBÜ' sindeki hastaların klinik örneklerinden izole edildi. Gram pozitif bakterilerin izole edildikleri klinik materyallere göre dağılımı Tablo 4.1.' de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Mikroorganizmaların izole edildikleri klinik materyallere göre dağılımı.

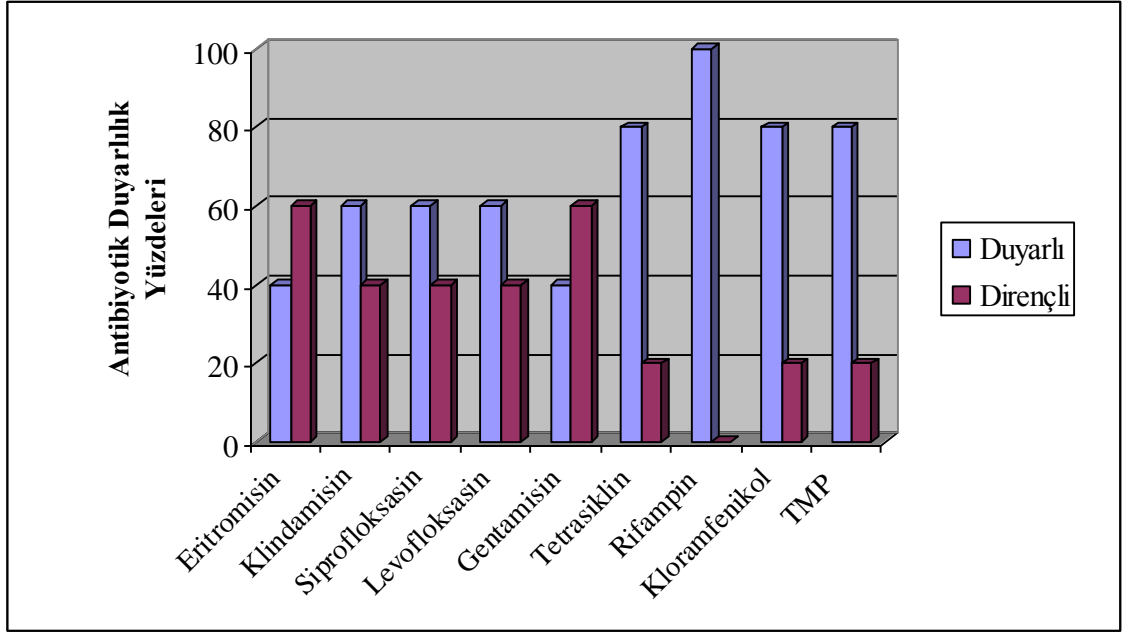
Klinik Materyal	Mikroorganizmalar						Toplam	
	KNS		<i>S. aureus</i>		Enterokok		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Kan	31	43	7	10	4	5	42	58
Yara	3	4	11	15	7	10	21	29
BOS	2	3	-	-	-	-	2	3
İdrar	-	-	-	-	5	7	5	7
Balgam – Aspirat	2	3	-	-	-	-	2	3
Toplam	38	53	18	25	16	22	72	100

Çalışmamıza göre KNS' ler en sık kan (%43) ve yara (%4) örneklerinden, *S. aureus* suşları en sık yara (%15) ve kan (%10) örneklerinden, enterokoklar ise en sık yara (%10) ve idrar (%7) örneklerinden izole edilmiştir.

Yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda KNS suşlarının %86.8' i metisiline dirençli bulunurken; hem MRKNS, hem de MSKNS (metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok) suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler kloramfenikol, rifampin, TMP ve tetrasiklin olarak tespit edildi (Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.).

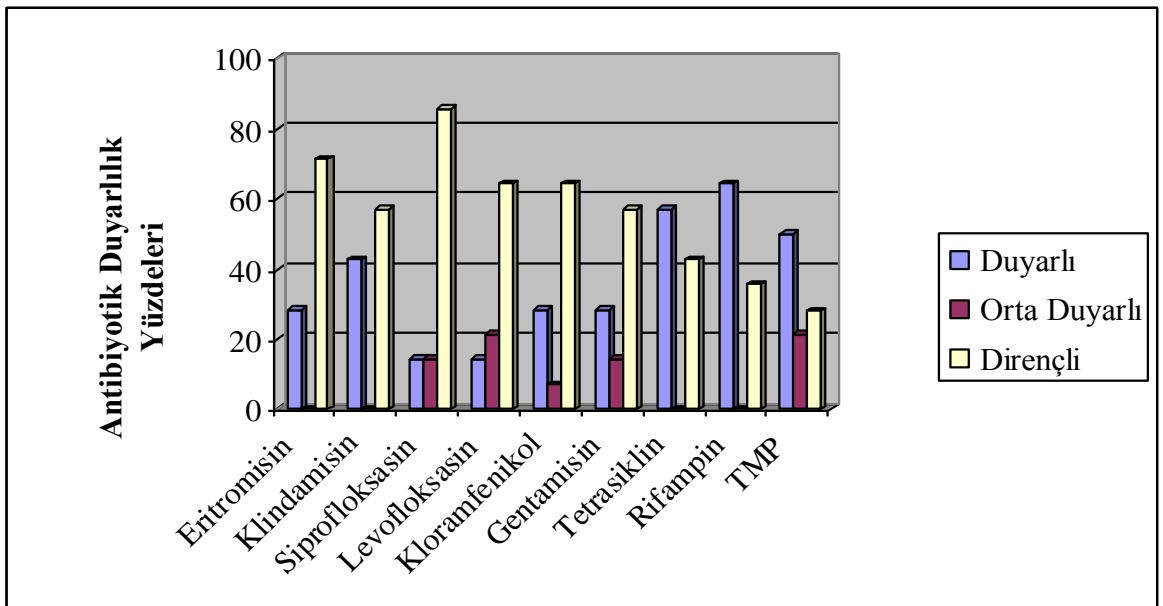


Şekil 4.1. Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.

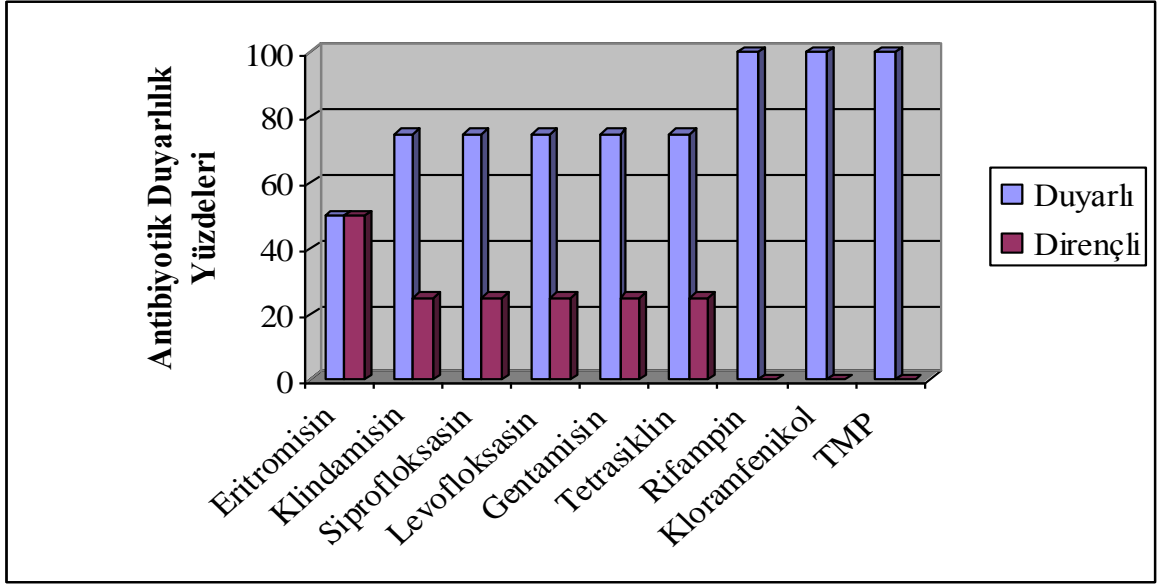


Şekil 4.2. Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilkok suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.

S. aureus suşlarının, 14' ü (%77.7) metisiline dirençli olarak bulunurken, MRSA ve MSSA (metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*) suşlarının duyarlı olduğu antibiyotikler ise TMP ve rifampin idi (Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.).



Şekil 4.3. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.



Şekil 4.4. Metisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları.

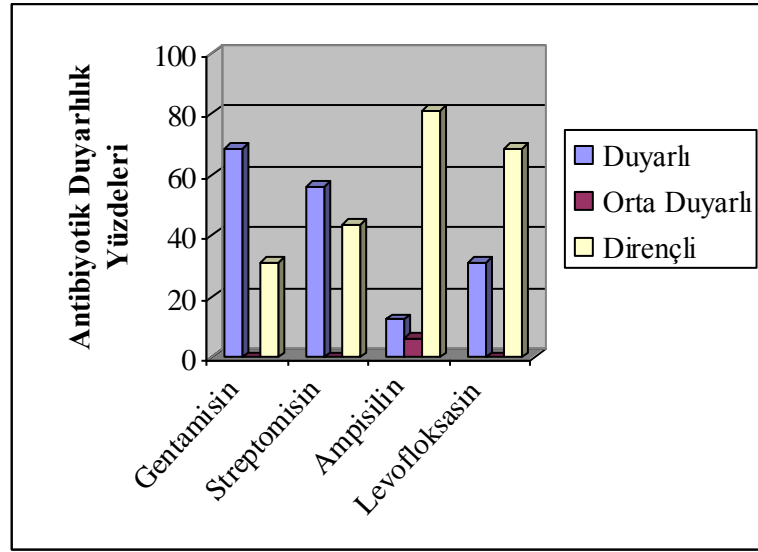
Çalışmamızda metisiline duyarlı ve dirençli stafilokok suşlarının tamamı makrodilüsyon yöntemiyle çalışılan vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antibiyotiklerine duyarlı bulunmuştur. KNS ve *S. aureus* suşlarının vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antibiyotikleri için duyarlılık durumları, MİK₅₀ - MİK₉₀ değerleri ve MİK aralıkları Tablo 4.2.' de belirtildiği gibidir.

Tablo 4.2. KNS ve *S. aureus* suşlarının çeşitli antibiyotikler için MİK₅₀ – MİK₉₀ değerleri ve duyarlı suş sayıları.

	Antibiyotikler	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	MİK	
							Aralıkları (µg/ml)	
Mikroorganizmalar	MRKNS (33)	Vankomisin	0.5	1	33	0	0	0.12 - 4
		Teikoplanin	1	2	33	0	0	1-32
		Tigesiklin	0.12	0.25	33	0	0	0.12 - 4
		Linezolid	0.5	0.75	33	0	0	0.5 - 16
		Daptomisin	0.12	0.20	33	0	0	0.12 - 4
	MSKNS (5)	Vankomisin	0.12	0.25	5	0	0	0.12 - 4
		Teikoplanin	1	1	5	0	0	1-32
		Tigesiklin	0.12	0.15	5	0	0	0.12 - 4
		Linezolid	0.5	0.5	5	0	0	0.5 - 16
		Daptomisin	0.12	0.15	5	0	0	0.12 - 4
	MRSA (14)	Vankomisin	1	2	14	0	0	0.12 - 4
		Teikoplanin	2	4	14	0	0	1-32
		Tigesiklin	0.25	0.5	14	0	0	0.12 - 4
		Linezolid	0.5	1	14	0	0	0.5 - 16
		Daptomisin	0.12	0.25	14	0	0	0.12 - 4
	MSSA (4)	Vankomisin	0.25	0.5	4	0	0	0.12 - 4
		Teikoplanin	1	2	4	0	0	1-32
		Tigesiklin	0.12	0.20	4	0	0	0.12 - 4
		Linezolid	0.5	0.5	4	0	0	0.5 - 16
		Daptomisin	0.12	0.12	4	0	0	0.12 - 4

Metisiline dirençli stafilokok suşları için, MRKNS suşlarında MiK_{90} değerleri esas alındığında daptomisin, vankomisine göre 5, teikoplanine göre 8 , linezolidde göre 3 kat daha etkin, tigesiklinle eşdeğer olarak bulunmuştur; MRSA suşlarında MiK_{90} değerleri esas alındığında daptomisin, vankomisine göre 8, teikoplanine göre 16, linezolidde göre 4, tigesikline göre 2 kat daha etkin bulunmuştur.

Çalışmamızda enterokok suşlarına disk difüzyon yöntemi ile çalışılan antibiyotikler ve direnç durumları Şekil 4.5.' te belirtildiği gibidir. Enterokok suşları için en yüksek direnç oranları sırasıyla ampisiline %81.2, levofloksasine %68.7, yüksek düzey streptomisin %43.7 ve yüksek düzey gentamisine %31.2 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.5. Enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranları.

Çalışmamızda enterokok suşlarının tamamı tigesiklin, linezolid ve daptomisine duyarlı, fakat 2 suş vankomisine dirençli, 1 suş teikoplanine dirençli ve 1 suş da teikoplanine orta dirençli bulunmuştur. Enterokok suşları için vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin antibiyotiklerinin duyarlılık durumları, MiK_{50} - MiK_{90} değerleri ve MiK aralıkları Tablo 4.3.' de belirtildiği gibidir.

Tablo 4.3. Enterokok suşlarının çeşitli antibiyotikler için MİK₅₀ – MİK₉₀ değerleri ve duyarlı suş sayıları.

	Antibiyotikler	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı	Orta	Dirençli	MİK Aralıkları (µg/ml)
					Duyarlı		
Enterokoklar (16)	Vankomisin	2	4	14	0	2	0.12 - 4
	Teikoplanin	2	4	14	1	1	1-32
	Tigesiklin	0.25	0.5	16	0	0	0.12 - 4
	Linezolid	1	2	16	0	0	0.5 - 16
	Daptomisin	0.12	0.25	16	0	0	0.12 - 4

Enterokok suşları için MİK₉₀ değerleri esas alındığında daptomisin, tigesikline göre 2, linezolide göre 8, vankomisin ve teikoplanine göre 16 kat daha etkili bulunmuştur.

Çalışmaya alınan tüm suşlarda (n:72) tigesiklin, linezolid ve daptomisine direnç saptanmamıştır. *S. aureus* ve KNS suşlarında vankomisin ve teikoplanine karşı da direnç saptanmazken; enterokok suşlarında 2 suş vankomisine, 1 suş teikoplanine dirençli ve 1 suşda teikoplanine orta dirençli olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan tüm suşlara en etkili antibiyotik en düşük MİK₉₀ değerleriyle daptomisin olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm suşların çalışılan antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 4.4.' de belirtildiği gibidir.

Tablo 4.4. Tüm suşların antibiyotiklere duyarlılık oranları.

	Mikroorganizma Grupları				
	Antibiyotikler	MRKNS	MSKNS	MRSA	MSSA
Metisilin	0	100	0	100	-
Eritromisin	15.1	40	28.5	50	-
Tetrasiklin	36.3	80	28.5	75	-
TMP	39.3	80	50	100	-
Rifampin	69.6	100	57.1	100	-
YDG	-	-	-	-	68.7
YDS	-	-	-	-	56.2
Daptomisin	100	100	100	100	100
Tigesiklin	100	100	100	100	100
Linezolid	100	100	100	100	100
Vankomisin	100	100	100	100	87.5
Teikoplanin	100	100	100	100	93.7
Siprofloksasin	30.3	60	14.2	75	-
Levofloksasin	42.4	60	14.2	75	31.2
Klindamisin	27.2	60	42.8	75	-
Kloramfenikol	72.7	80	64.2	100	-
Gentamisin	33.3	40	28.5	75	-
Ampisilin	-	-	-	-	12.5

Duyarlılık %

5. TARTIŞMA

YBÜ' leri hastanelerin diğer bölümlerine göre Hİ ve dirençli suşların ortaya çıkması bakımından önde gelen birimlerdir. Bu ünitelerde saptanan hastane infeksiyonları genel hastane infeksiyon hızına göre 5-10 kat fazladır.⁵² YBÜ' lerindeki Hİ' nin tanımlanması, epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve tedavi yaklaşımı açısından gereklidir.¹⁰⁶ Bu birimlerdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek ise hem ampirik tedavide yol gösterici olmak hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir.¹⁰⁷ Etken olan mikroorganizma türleri ve direnç durumları farklı coğrafya ve hastanelere göre değişebilmektedir.^{52,54,71,107}

Yetmiş beş ülkenin 1265 YBÜ' ni içeren "European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)" çalışması olarak bilinen "Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyonları Prevelans Çalışması" nda infekte hastalarda; pozitif izolatların %62' si Gram negatif, %47' si Gram pozitif bakteriler, %19' u mantar olarak tespit edilmiştir.⁷⁰ Ülkemizde daha önce çalışma yapan Kiremitçi ve ark.¹⁰⁸ YBÜ' lerinden izole ettikleri kökenlerin yarısından fazlasını (%54) Gram-negatif, yaklaşık olarak üçte birini (%32.6) Gram pozitif bakteri olarak bildirmişlerdir. Saltoğlu ve ark.¹⁰⁹ tarafından YBÜ ' lerinde yapılan bir çalışmada %54.1 Gram negatif, %41.1 Gram pozitif bakteriler ve %4.7 kandida türleri izole edilmiştir. Son zamanlarda yapılan Göktaş ve ark.⁷³ yaptıkları çalışmada YBÜ' lerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin oranı %59.3, Gram pozitiflerin oranı ise %40.7 olarak bulunmuştur. Ak ve ark.¹¹⁰ yaptıkları çalışmada YBÜ' lerinde Hİ tanısı alan 135 hastanın 112 (%83)' sinde yapılan mikrobiyolojik belirlemede %68.8 Gram pozitif, %27.6 Gram negatif bakteri, %3.6 mantar etkenleri tespit etmişlerdir. Ertürk ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmada YBÜ' lerinde %51 oranla Gram negatifler, %34 oranla Gram pozitifler ve %14 oranında kandida türleri izole ettiklerini bildirmişlerdir. Görüldüğü üzere YBÜ' lerinde sıklıkla Gram negatif bakteriler daha sık

izole edilseler de Gram pozitif bakterilerde önemli yüzdelere sahiptir. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmalarda da Gram pozitif bakterilerin hastane infeksiyonlarında ve YBÜ' lerde ilk sıralarda izole edildikleri bildirilmiştir.^{31-33,112-115}

YBÜ' de gelişen infeksiyonların %60' dan çoğunu ventilatör ilişkili pnömoniler, kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonları ve intravasküler cihaz ilişkili primer kan dolaşımı infeksiyonları oluşturmaktadır.¹¹⁶ Klinik sepsis, kateter infeksiyonları ve cerrahi alan infeksiyonları da değişik oranlarda görülmektedir.⁵⁶

İnfeksiyonların dağılımına bakıldığında; Trakya Üniversitesi Hastanesi' nden Otkun ve ark.¹¹⁷ ilk üç sıradaki hastane infeksiyonlarını üriner sistem (%31.5), alt solunum yolu (%21.9) ve cerrahi alan (%20.7); GATA' dan Görenek ve ark.¹¹⁸ üriner sistem (%25.7), cerrahi alan (%24.6) ve bakteriyemi (%20.4); Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nden Mamıkoğlu ve ark.¹¹⁹ üriner sistem (%27.6), alt solunum yolu (%20.6) ve cerrahi alan (%14.4) infeksiyonları olarak bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılan çalışmada Karahocagil ve ark.¹²⁰ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde en sık görülen hastane infeksiyonlarını sırasıyla %48.2 ile pnömoni, %19.6 ile ÜSİ, %18.7 ile CAİ ve %13.4 ile primer KDİ olarak belirlemişlerdir. Ak ve ark.¹¹⁰ bir yıllık prospektif kohort çalışmasında YBÜ' lerinde Hİ oranlarını %36.3 bakteriyemi, %30.4 VİP, %18.5 ÜKİİ , %7.4 santral katater infeksiyonu, %5.9 kutanöz infeksiyon ve %1.3 menenjit olarak belirtmişlerdir.

Etken mikroorganizmalar sistem infeksiyonlarına göre değişiklik gösterebilir de VİP ve üriner sistem infeksiyonlarında sıklıkla Gram negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* etken olarak izole edilirken, kan dolaşımı ve cerrahi alan infeksiyonlarında Gram pozitif bakteriler, KNS, *S. aureus* ve enterokok türleri etken olarak görülmektedir.⁷¹

Akkurt ve ark.¹²¹ çalışmalarında yoğun YBÜ' de yatmakta olan hastalardan izole edilen mikroorganizmalarda iki yıl üst üste %23 *S. aureus*, %22 KNS ve %20 *S. aureus*, %21 KNS oranlarıyla Gram pozitif koklar en sık izole edilmiştir. Alp ve ark.⁷² YBÜ' deki hastane pnömonisi etkenlerini değerlendirmişler, Gram negatif bakterilerden *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*' yı en sık etkenler olarak; ayrıca, Gram-pozitif bakterilerden *S.aureus*' ların önde gelen etkenler olduğunu bildirmişlerdir. Sevinç ve ark.⁷⁴ ' da hastane pnömonili olgularda benzer etken dağılımı bildirmişlerdir. Ak ve ark.¹⁰ YBÜ' lerinde en yaygın infeksiyonların kan dolaşımı infeksiyonları şeklinde görüldüğünü, en sık izole edilen etkenin Gram negatifler ve %25 oranla *P. aeruginosa* olduğunu, bunu *S. aureus* (%21.4)' un takip ettiğini belirtmişlerdir. Namıduru ve ark.¹²² YBÜ ' lerinde yaptıkları çalışmada en yaygın infeksiyonların cerrahi alan infeksiyonu olduğunu ve *S. aureus*' un en sık etken olduğunu bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi Gram pozitif bakteriler her türlü infeksiyondan sıklıkla sorumlu olabilmektedirler.

Çalışmamızda YBÜ' lerinden gelen ve Hİ etkeni olabileceği düşünülen 72 suş değerlendirildi. İncelenen örneklerde üreyen mikroorganizmaların 42' si (%58) kan, 21' i (%29) yara, 5' i (%7) idrar, 2' si (%3) BOS ve 2' si (%3) balgam aspirat kültürlerinden izole edildi. Kan örneklerinden en sık KNS (%43) ve *S. aureus* (%10), yara örneklerinden en sık *S. aureus* (%15) ve enterokok türleri (%10), idrar örneklerinden en sık enterokok türleri (%7) izole edildi.

Palabıyıklıoğlu ve ark.¹²³ çalışmalarında reanimasyon ünitesinde yatan ve nozokomiyal bakteriyemi tanısı konan hastaların kan kültürlerinden en çok Gram negatif bakterilerin ürediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar tüm kan kültürlerinden en sık *P. aeruginosa* ve KNS izole ederken, nozokomiyal bakteriyemilerde *A .baumannii* ve *P. aeruginosa*' nın ilk sıralarda yer aldığını saptamışlardır. Çağatay ve ark.¹²⁴ YBÜ' deki nozokomiyal bakteriyemilerin incelendiği çalışmalarında en sık *K. pneumoniae*, KNS

ve MRSA görüldüğü, ardından *P. aeruginosa* ve *E. coli* geldiği ve Gram negatif bakterilerin ön planda olduğu dikkati çekmiştir. İstanbul’ da yapılan bir çalışmada YBÜ’ de yatan hastalardan alınan kan kültürleri incelenmiş, MRSA ve MRKNS ilk sırada izole edilmekle beraber Gram negatif bakterilerin daha sık etken olduğu saptanmıştır.¹²⁵ Türkiye’ de yapılan incelemelerde YBÜ’ de bakteriyemi etkenlerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle Gram negatif bakterilerin ön planda olduğu görülmüştür. Fakat son zamanlarda YBÜ’ lerinde görülen kan dolaşımı ve bakteriyemi infeksiyonlarında Gram pozitif kokların nozokomiyal bakteriyemilerin %40-50 sinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur.¹²⁶ ABD’ de cerrahi ve dahili YBÜ’ lerinde nozokomiyal bakteriyemi etkenleri içinde ilk sırada KNS, ardından *S.aureus* ve enterokokların geldiği saptanmıştır.⁶⁴ Starnes ve ark.¹²⁷ cerrahi YBÜ’ nde meydana gelen infeksiyon etkenlerinin yıllar içindeki değişimini incelemişler ve Gram pozitif bakterilerin arttığını saptamışlardır. Özellikle dirençli MRSA suşlarında artışı dikkat çekici bulmuşlardır. Çin’ de 2003-2007 yılları arasında YBÜ’ de nozokomiyal bakteriyemilerin incelendiği çalışmada *S. epidermidis* ve *E. coli*’ nin ilk sırada olduğu ve Gram negatif bakterilerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir.⁵⁵ YBÜ’ de yatan hastaların tüm kan kültürlerinden üreyen etkenlere bakıldığında KNS’ lerin ve *S. aureus*’ ların ilk sıralarda olduğu dikkati çekmektedir.¹²⁸⁻¹³⁰

Çalışmamızda hastaların kan kültürlerinden en sık KNS ve *S. aureus*’ ların izole edilmesi bilgileri destekler niteliktedir. Özellikle KNS’ ler normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için kan kültürlerinde ürediklerinde gerçek etken veya kontaminasyon olup olmadığı incelenmelidir. Bu ayrımı yapmak zor olduğundan klinisyenler uyarılarak kan kültürü alınırken uygulanması gereken kurallara dikkat çekilmelidir. Kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif bakterilerde etkenlerin

dağılımı değişmekle birlikte sıklıkla *S. aureus*' a bağlı bakteriyemilerde mortalite oranı KNS lere göre daha fazladır.¹²⁶

Adalati ve ark.¹³¹ hastanede yatan hastaların toplam 1169 yara yeri örneğinin 775' inde (%66.3) üreme saptamış ve en çok üreyen mikroorganizmalar olarak sırasıyla *S. aureus*, *Pseudomonas sp.* ve *E. coli*' yi bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yara yeri kültürlerinde pozitif üreme açısından cerrahi kliniklerin ve YBÜ' lerin ilk sırada yer aldıkları belirlenmiştir. Ankara Üniversitesinde 1994-1999 yılları arasında 1295 yara kültürü değerlendirilmiştir. En sık rastlanan etkenler sırasıyla *S. aureus* (%28.2), *S. epidermidis* (%16), *P. aeruginosa* (%11.7) ve *E. coli* (%9) olarak saptanmıştır.¹³² Zer ve ark.¹³³ çalışmalarında 234 yara sürüntüsü örneğini retrospektif olarak incelemişler, üreme saptanan örneklerden 73' ünden (%31.2) *S. aureus*, 43' ünden (%18.4) KNS, 28' inden (%12) *E. coli* ve 19' undan (%8.1) *Enterococcus sp.* izole edildiğini bildirmişlerdir. Sesli Çetin ve ark.¹³⁴ cerrahi YBÜ' lerinde 721 yara örneğini inceledikleri çalışmalarında en sık izole edilen bakterileri sırasıyla *S. aureus* 108 (%29.1), KNS 89 (%24), *E. coli* 42 (%11.3), *Enterococcus sp.* 25 (%6.7), *P. aeruginosa* 22 (%5.9) ve *A. baumannii* 21 (%5.6) olarak belirlemişlerdir.

S. aureus' lar cerrahi alan infeksiyonlarından en sık izole edilen bakterilerdir ve bunu KNS ler ve enterokoklar izlemektedir.¹³⁵ Bu çalışmada da yara yeri kültürlerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmalar arasında *S. aureus*' lar %15 ile ilk sırada ve onu %10 ile enterokoklar, %4 ile KNS' ler izlemektedir. Bulgularımız önceki çalışma verilerini destekler niteliktedir.

YBÜ' lerinde gelişen infeksiyonların çoğunun nedeni dirençli bakterilerdir. Yapılan çalışmalarda YBÜ' nde meydana gelen infeksiyonların %10-20' sinin çoklu dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir.¹²⁷ Dirençli suşların ortaya çıkmasında uygulanan antibiyotik politikasının rolü büyüktür.

Antimikrobik ilaçların aşırı ve kontrolsüz kullanımı direncin çok daha kolay ortaya çıkmasına neden olmaktadır. YBÜ’ sinde yatan hastalarda gelişen infeksiyonlarda çoğu kez empirik antibiyotik tedavisine gerek duyulması ve bu amaçla da geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanılması dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna yol açmaktadır.^{136,137} Ayrıca, YBÜ’ de hastaların genel durumunun daha ağır olması, altta yatan hastalıkların varlığı, hastanede daha uzun süre yatış, yatan hastalarda endojen ve dirençli bakteri taşıyıcılığı, sık olarak çeşitli girişimlerin yapılması dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olmaktadır.¹²⁷

YBÜ ‘ lerden izole edilen Gram pozitif bakterilerde antibiyotiklere direnç yüksek oranlarda görülmektedir. Bu çalışmada metisiline direnç oranı KNS’ de %86.8, *S. aureus*’ da %77.7 olarak saptandı. Yılmaz ve ark.⁵⁴ YBÜ’ lerinde yaptıkları çalışmada hastane infeksiyon etkeni olan suşların tümünü metisiline dirençli bulmuşlardır. Starnes ve ark.¹²⁷ cerrahi YBÜ’ deki hastane infeksiyonlarını inceledikleri çalışmada kandan izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnç oranı %50 olarak saptanmıştır. Türkiye’ de yapılan çalışmalarda Eşel ve ark.¹²⁸ YBÜ’ lerinde HI etkeni KNS’ de %73, *S. aureus*’ da %66 metisilin direnci saptamışlardır. Çetin ve ark.⁵² YBÜ’ sinden gelen kültürlerden izole edilen KNS’ lerde metisilin direncini %64, *S. aureus*’ da %69 olarak bulmuşlardır. Özer ve ark.¹³⁷ YBÜ’ de yaptıkları çalışmada metisilin dirençli *S. aureus* oranını %85 olarak bildirmişlerdir. Kiremitçi ve ark.¹⁰⁸ reanimasyon ünitelerinde *S. aureus* izolatlarının %81.7’ sini, KNS izolatlarının %88.4’ ünü metisiline dirençli bulmuşlardır. Göktaş ve ark.⁷³ yine YBÜ’ lerinde yaptıkları çalışmada *S. aureus* izolatlarının %90.3’ ünü, KNS izolatlarının %81.8’ ini metisiline dirençli bulmuşlardır. Çok çeşitli çalışmalarda bu iki bakteri grubunun %60- %100 oranında metisiline direnç gösterdikleri bildirilmiştir.¹³⁸

Metisiline intrinsek heterojen direnç gösteren stafilokok suşları, beta-laktam dışı antibiyotiklere de (eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, sülfonamidler, fluorokinolonlar, aminoglikozidler) sıklıkla çoklu direnç göstermektedir. Bu durum özellikle stafilokoklara bağlı nozokomiyal infeksiyonlarda ciddi sorunlara neden olmaktadır.¹³⁹

YBÜ' lerinde yapılan çalışmalarda Özkalp ve ark.¹⁴⁰ MRSA' larda eritromisine %58.6, trimetoprim-sulfametoksazole %37.6, Kaleli ve ark.¹⁴¹ MRSA' larda trimetoprim sulfametoksazole %44 direnç bulunduğunu bildirmektedir. Cuevas ve ark.¹⁴² 1986' dan 2002' ye kadar hastane infeksiyonu etkeni *S. aureus* ve KNS' da antibiyotik direncine bakmışlar; 1986 ve 2002' de metisilin direncini *S. aureus* suşlarında %1.5 ve %31.2, KNS suşlarında %32.5 ve %61.3; eritromisin direncini *S. aureus*' da %7 ve %31.7, KNS' da %41.1 ve %63; gentamisin direncini *S. aureus*' da %5.2 ve %16.9, KNS' da %25.4 ve %27.8; siprofloksasin direncini *S. aureus*' da %0.6 ve %33.9, KNS' da %1.1 ve %44.9 olarak bildirmişlerdir. Durmaz ve ark.¹⁴³ nozokomiyal ve toplum kaynaklı infeksiyonlarda *S. aureus*' un çeşitli antibiyotiklere direncini incelemişler; MRSA oranını %31.3, MRSA' larda diğer antibiyotiklere direnci eritromisin için %71, klindamisin için %54, gentamisin için %52, trimetoprim-sulfametoksazol için %44.5, siprofloksasin için %36 olarak saptamışlardır. Gönlgür ve ark.¹⁴⁴ 1999 ile 2002 yılları arasında *S. aureus* suşlarını incelemişler ve metisiline %76.9, eritromisine %61.9, tetrasikline %56.6, gentamisine %50.7, ofloksasine %42, trimetoprim-sulfametoksazole %10.2 oranında direnç bulmuşlardır. Köksal ve Samastı¹⁴⁵ çalışmalarında kan kültürlerinden izole edilen MRSA' larda eritromisine %75, siprofloksasine %82, gentamisine %98, tetrasikline %85, trimetoprim-sulfametoksazole %37; metisiline dirençli KNS' da eritromisine %77, siprofloksasine %66, gentamisine %89, tetrasikline %59, trimetoprim sulfametoksazole %62 oranında direnç saptamışlardır. Yine çalışmamıza benzer çalışmalarda Akkurt ve ark.¹²¹ YBÜ'

den izole edilen *S. aureus* suşlarının tamamını metisilin, gentamisin ve eritromisine dirençli; klindamisin ve trimetoprim sulfametoksazole direnç oranlarını ise sırasıyla %97, %14 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada KNS suşları için en yüksek direnç oranlarını gentamisin %79, eritromisin %74, klindamisin %69, trimetoprim sulfametoksazol %64 olarak belirlemişlerdir. Sesli Çetin ve ark.¹³⁴ cerrahi YBÜ' den izole ettikleri MRSA suşlarında en yüksek direnç oranlarını sırasıyla siprofloksasin %74, tetrasiklin %72, gentamisin %56, eritromisin %46, trimetoprim sulfametoksazol %15, klindamisin %13 ve kloramfenikol %5 olarak; MRKNS suşlarında ise eritromisin %70, siprofloksasin %59, tetrasiklin %50, klindamisin %48, gentamisin %39, trimetoprim sulfametoksazol %33 ve kloramfenikol %13 olarak bildirmişlerdir. Gülhan ve ark.¹⁴⁶ çalışmalarında *S. aureus* suşlarında en yüksek direnç oranları sırasıyla gentamisin %61, levofloksasin %61 ve trimetoprim sulfametoksazol %8 olarak; KNS suşlarında ise gentamisin %17-81, trimetoprim sulfametoksazol %42-92 ve levofloksasin %8-48 oranlarında dirençli bildirilmiştir. Öksüz ve Gürler¹⁴⁷ çalışmalarında MRSA' larda direnç oranlarını eritromisin %59, klindamisin %51 ve tigesikline %2 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada MRKNS suşlarında eritromisine %90, klindamisine %76, teikoplanine %5 ve tigesikline %3 oranlarında direnç bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.⁵⁴ YBÜ' de yaptıkları çalışmada hastane infeksiyonu etkeni olan KNS ve *S.aureus* suşlarının en yüksek direnç oranlarını KNS' ler için metisilin %100, eritromisin %92, klindamisin %83 ve TMP %42 ; *S. aureus* için metisilin %100 , eritromisin %92, klindamisin %92, levofloksasin %92 ve trimetoprim sulfametoksazol %33 olarak belirlemişlerdir. Ertürk ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmada KNS' larde en yüksek direnç oranlarını sırasıyla eritromisin %74, siprofloksasin %59, gentamisin %53, TMP %40, tetrasiklin %35 olarak bildirmiş, aynı çalışmada *S. aureus*

suşlarının en yüksek direnç oranları tetrasiklin %63, eritromisin %53, gentamisin %53, siprofloksasin %47 ve TMP %16 olarak bildirilmiştir.

Avrupa ülkelerinde, Türkiye dahil izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarında çeşitli antimikrobiyallere ortalama direnç oranları siprofloksasin %89.5, eritromisin %82.6, klindamisin %73.5, gentamisin %71.7, tetrasiklin %57.2, rifampin %44.4, TMP %23 ve kloramfenikol %9.4 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁸ Bizim çalışmamızda KNS' ler için en yüksek direnç oranları metisilin %86.8 ' den sonra sırasıyla eritromisin %78.9, siprofloksasin %65.7, klindamisin %63.1, gentamisin %57.8, levofloksasin %55.2, tetrasiklin %50, TMP %44.7; *S. aureus* suşları için en yüksek direnç oranları metisilin %77' den sonra siprofloksasin %72.2, eritromisin %66.6, levofloksasin %66.6, gentamisin %66.6, klindamisin %50, tetrasiklin %50 ve TMP %22.2 olarak belirlendi. Çalışmalarda da görüldüğü gibi metisiline dirençli stafilokok suşlarında aminoglikozidler, glikopeptidler, kinolonlar, tetrasiklinler, linkozamidler gibi birçok antibiyotiğe karşı artan seviyelerde bir direnç vardır. Bu durum çok ilaca dirençli stafilokokların tedavisinde zorluk ortaya çıkarmaktadır.¹⁴⁶

Enterokoklar, hastane infeksiyonlarında *S. aureus*' dan sonra en sık görülen ikinci etken olarak bildirilmektedir.¹⁴⁹ Enterokokların her tür nozokomiyal infeksiyonlardan izolasyon sıklığı giderek artmaktadır. Enterokoklarda birçok antimikrobiyal ajana karşı intrensek ve kazanılmış tipte direnç gözlenmesi bu bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açmaktadır.¹⁴⁹

Bu çalışmada 16 enterokok suşunda ampisiline %81.2, levofloksasine %68.7 oranında direnç saptanmıştır. Enterokoklarda penisilin ve kinolon grubu antibiyotiklerle ilgili yapılan çalışmalarda Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ yoğun bakım birimlerinden izole ettikleri 31 enterokok suşunda levofloksasine %93, penisiline %96 oranında direnç bildirmişlerdir. Ertürk ve ark.¹¹¹ YBÜ'lerinde yaptıkları çalışmada 12 enterokok suşunda

penisiline %100, ampisiline %67 oranında direnç bildirmişleridir. Yılmaz ve ark.⁵⁴ YBÜ'lerinden izole ettikleri 25 enterokok suşunda direnç oranlarını ampisilin %64 ve levofloksasin için %84 olarak belirlemişleridir. Yapılan çalışmalar enterokokların bu antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç gösterdiğini desteklemektedir.

Enterokoklarda ayrıca aminoglikozidlere karşı görülen direnç, beta-laktamlar ile arasındaki sinerjistik etkinin ortadan kalkmasına yol açması nedeniyle tedavide olumsuzluklara sebep olmaktadır.¹⁵¹ Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında çeşitli çalışmalarda yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) için %8-65, yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) için ise %18-57 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.¹⁵² Hoşgör ve ark.¹⁵¹ bu oranları sırasıyla %30 ve %28 olarak bulmuşlardır. Ertürk ve ark.¹¹¹ bu oranları sırasıyla %25 ve %50 olarak; Meriç ve ark.¹⁵³ ise %20 ve %33 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada bu oranlar verilerle uyumlu olarak sırasıyla YDGD %31.2 ve YDSD %43.2 olarak bulundu.

Özellikle YBÜ gibi özel hasta gruplarının tedavi gördüğü birimlerde çoğul dirençli bakterilerin izolasyon sıklığının artması direnç mekanizmalarına dayanıklı antimikrobiyal ajanların klinik kullanıma girmesi gerekliliğini göstermiştir.¹⁵⁴

Vankomisin ve teikoplanin, yalnız Gram pozitif bakterilere etkili olan glikopeptid sınıfı antibiyotiklerdir. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı sentezi inhibisyonu ve bakterisidal etki gösterirler. Metisiline dirençli ve çoğul dirençli stafilokok infeksiyonlarında glikopeptitler ilk seçenek olarak rağbet görmektedir.^{155,156} Fakat önce Japonya, takiben Amerika, İngiltere ve Yunanistan gibi birçok ülkede son yıllarda stafilokoklarda özellikle *S. aureus* suşlarında vankomisine azalmış duyarlılık (VISA) veya direnç gösteren (VRSA) suşların bildirilmesi bunun dünyayı ilgilendiren bir problem olduğunu göstermiştir.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰

Öte yandan teikoplanin direncinin vankomisine göre daha çabuk geliştiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.¹⁶¹ Dünyada stafilokoklarda teikoplanin direncinin saptanmasına yönelik çalışmaların sonuçları teikoplanine direnç oranlarının artmakta olduğunu göstermektedir.¹⁶²⁻¹⁶⁵

Bu çalışmada stafilokok suşlarının hiçbirinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Türkiye’ de YBÜ’ de yapılan benzer çalışmalarda da stafilokok suşlarında glikopeptid direnci saptanmamıştır.^{121,138,166-170}

Bununla birlikte Gülay ve ark.¹⁷¹ Dokuz Eylül Üniversitesi’ nde yaptıkları çalışmada 95 MRSA suşunda 5 (%5.3) oranında VISA bildirmişlerdir. Sancak ve ark.¹⁶⁰ 2005 yılında yaptıkları çalışmada 256 MRSA izolatının 46’ sında (%17.9) vankomisine azalmış duyarlılık saptamışlardır. Yine Gazi Üniversitesi’ nde¹⁷² yapılan başka bir çalışmada 120 MRSA izolatından 1’ i (%0.8) VISA olarak bildirilmiştir.

Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda Öngen ve ark.¹⁷³ yaptıkları çalışmada *S. aureus* suşlarında %1, KNS suşlarında %3 oranında teikoplanine orta dirençli suş bildirmişlerdir. Gür ve Turan¹⁷⁴ yaptıkları çalışmada stafilokok suşlarında %6 oranında teikoplanine direnç bildirmişlerdir. Güleroğlu ve ark.¹⁷⁵ inceledikleri 145 stafilokok suşunda teikoplanine biri MRSA, diğeri MRKNS olmak üzere 2 suş (%1) dirençli bildirmişlerdir. Yine Öksüz ve Gürler¹⁴⁷ çalışmalarında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri stafilokok suşlarında MRSA’ larda teikoplanin direnci görülmezken 59 MRKNS suşundan 3 (%5) tanesini teikoplanine dirençli bildirmişlerdir.

Glikopeptidler enterokoklara karşı halen en etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizden ve dünyadan giderek artan oranlarda vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar bildirilmiştir.¹⁷⁶⁻¹⁸²

ABD ulusal sürveyans raporlarında yoğun bakım infeksiyonlarına neden olan enterokoklardaki vankomisin direnç oranları 1996’ da %10.4 iken, 2002 yılında %28.5

olarak bildirilmiştir. Vankomisin dirençli enterokokların bu hızlı artışı vankomisin ve safalosporinlerin aşırı kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁷⁹

İlk olarak Fransa¹⁸³ ve İngiltere' den¹⁸¹ rapor edilen VRE Türkiye' de 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden Vural ve ark.¹⁸² tarafından izole edilmiştir. Takip eden yıllarda ülkemizdeki diğer merkezlerden de VRE bildirimleri olmuştur.^{176,184,185}

Özseven ve ark.¹⁸⁶ çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri hastane infeksiyonu etkeni olup olmadığı bilinmeyen 380 enterokok suşundan 1 tanesinde (%0.3) vankomisin ve 1 tanesinde teikoplanine karşı direnç bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde son yıllarda yapılan çalışmalarda Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri 31 enterokok suşundan 4' ünü (%12) vankomisine ve 4 ' ünü (%12) teikoplanine dirençli bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.⁵⁴ YBÜ'lerinde yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri hastane infeksiyonu etkeni olduğu bilinen 6 enterokok suşunun 3' ünü (%50) vankomisine dirençli bildirmişlerdir. Ülkemizden bildirilen birçok çalışmanın verileriyle benzer olarak çalışmamızda 16 enterokok suşunun 2' si (%3.2) vankomisine dirençli ve 1' i (%1.6) teikoplanine dirençli ve 1' i (%1.6) teikoplanine orta dirençli bulundu.

Bununla birlikte Gülsoy ve ark.¹⁸⁷ YBÜ'lerinden izole ettikleri 98 enterokok suşunun, Ertürk ve ark.¹¹¹ YBÜ'lerinden izole ettikleri 12 enterokok suşunun tamamını vankomisin ve teikoplanine duyarlı bildirmişlerdir.

Metisiline dirençli stafilokoklar ve vankomisine dirençli enterokoklara bağlı infeksiyonların tüm dünyada artan oranlarda görülmeye başlanmasıyla dirençli kökenlerin glikopeptidlere ve diğer antimikrobilyallere minimal inhibitör konsantrasyonlarında belirgin yükselmeler tespit edilmiştir. Bu sorunlar yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Bu yüzden son yıllarda geniş Gram pozitif

etkinliğe sahip tigesiklin, linezolid gibi ajanlar kullanıma girmiştir. Bunların yanında en son olarak daptomisin ülkemizde Sağlık Bakanlığı'ndan Ağustos 2010 tarihi itibarıyla kullanım onayı almıştır.^{188,189}

Tigesiklin, geniş spektruma sahip, tetrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Tigesiklin, bakterilerde 30S ribozomal alt üniteye A bölgesine bağlanarak aminoasil transfer RNA'nın ribozom içine girişini önler. Böylece protein sentezinde zincir uzaması engellenmiş olur, protein sentezinin sonlanmasıyla bakteriyel üreme durur. Direnç gelişimindeki önemli mekanizma aktarılabılır tetrasiklin direnç genlerinin (tet) antibiyotiği dışarı atan efluks pompa proteinlerinin yapımını sağlaması ve ribozomal korumadır.^{147,190} Sürveyans çalışmalarında klinik suşlar arasında glisilsikline doğal dirençli kökene rastlanmamıştır, ancak tedavide yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte direnç gelişiminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir.¹⁹¹

Bu çalışmada KNS ve *S. aureus* suşlarının tamamı tigesikline duyarlı bulundu. Benzer şekilde Altındış ve ark.¹⁵⁴ kan kültürlerinden izole ettikleri 19 MRSA suşunun tamamını tigesikline duyarlı bildirmişlerdir. Hope ve ark.¹⁹² yaptıkları çalışmada bakteriyemilerden izole edilen MRSA ve MRKNS suşlarının tamamının tigesikline duyarlı olduğunu ve tigesiklinin mükemmel etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Waites ve ark.¹⁹³ tigesiklinin duyarlılık yüzdesini stafilocoklar için %100 olarak bildirmişlerdir.

Bununla birlikte Öksüz ve Gürler¹⁴⁷ yaptıkları çalışmada klinik örneklerden izole ettikleri 49 MRSA suşunda 1 (%2), 59 MRKNS suşunda ise 2 (%3) suşta tigesiklin direnci bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada YBÜ'lerinden izole edilen 260 stafilocok suşunda tigesikline %3.1 oranında direnç saptanmıştır.¹⁹⁴ Kaya ve ark.¹⁹⁵ 60 MRSA suşundan sadece birinin tigesiklin MİK değerinin duyarlılık sınırı üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Kresken ve ark.¹⁹⁶ toplam

2610 Gram pozitif ve Gram negatif suş içerisinde 1 KNS suşunu tigesikline dirençli bulmuştur.

Çalışmamızda 18 enterokok suşunun tamamı tigesikline duyarlı bulundu. Benzer şekilde Türkiye’ de Altındış ve ark.¹⁵⁴ kan kültürlerinden izole ettikleri enterokok suşlarında tigesikline direnç bildirmemişlerdir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada¹⁹⁷ kan dolaşımı örneklerinden izole edilen suşlarda enterokokların tamamını tigesikline duyarlı bulunmuştur. Karaoğlan ve ark.¹⁹⁸ çeşitli klinik ve YBÜ’lerden izole ettikleri 60 VRE suşuna tigesiklin aktivitesini değerlendirmiş ve suşların tamamını tigesikline duyarlı bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gales ve Jones¹⁹⁹, Souli ve ark.²⁰⁰ yaptıkları çalışmalarda VRE suşlarının tamamının tigesikline duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan literatür taramalarında tigesikline dirençli enterokok suşuna raslanmamıştır.

Linezolid, oksazolidinonların günümüzde klinik kullanımda olan tek üyesidir. Gram pozitif bakterilere ve mikobakterilere oldukça etkili olan linezolid etki mekanizması yönünden diğer protein sentez inhibitörlerinden farklıdır; ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak, 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önler. Bu nedenle linezolide in-vitro direnç gelişimi güçtür. Direnç gelişimi, 23S ribozomal RNA’ yı kodlayan genlerde tek nükleotid değişikliği şeklindedir. Dirençli klinik suşlarda benzer nokta mutasyonları görülmüştür.^{201,202}

Bu çalışmada KNS ve *S. aureus* suşlarında linezolid direncine raslanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ çalışmalarında YBÜ’ lerinden izole ettikleri 72 MRKNS, 8 MRSA suşunun tamamının linezolidde duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Ertürk ve ark.¹¹¹ çalışmalarında yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri 68 KNS, 19 *S. aureus* suşunun linezolide duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir. Yine yurdumuzda yapılan çalışmalarda çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRKNS ve MRSA suşlarında linezolid direnci bildirilmemiştir.²⁰³⁻²⁰⁶ Yurt dışında yapılan²⁰⁷⁻²¹²

çeşitli çalışmalarda da MRSA ve MRKNS suşlarında linezolide direnç saptanmazken 2001’ de ilk olarak Tsiodras ve ark.²¹³ tarafından yayınlanan linezolid direncinden sonra literatür taramalarında nadirde olsa linezolide dirençli suşlar bildirmiştir.²¹⁴⁻²¹⁶

Çalışmamızda enterokok suşlarının tamamı linezolide duyarlı bulundu. Benzer şekilde Ertürk ve ark.¹¹¹ YBÜ’ lerinde yaptıkları çalışmada, yine Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ YBÜ’ lerinde yaptıkları çalışmada enterokok suşlarında linezolide direnç saptamamışlardır. Dilek ve ark.²¹⁷ çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 50 enterokok suşunun tamamını linezolide duyarlı bildirmişlerdir. Yazgı ve ark.²¹⁸ rektal sürüntü örneklerinden izole ettikleri 13 vankomisine dirençli enterokok suşunun tamamını linezolide duyarlı bildirmişlerdir.

Bununla birlikte Özseven ve ark.¹⁸⁶ yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 380 enterokok suşunda 14 suşu (%4) linezolide dirençli bildirmişlerdir. Aral ve ark.²¹⁹ çeşitli klinik örneklerden izole edip tiplendirdikleri enterokok türlerinde toplamda %2.5 oranında direnç bildirmişlerdir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda da linezolide direnç bildirimleri olmuştur.^{177,183}

Daptomisin, Gram pozitif bakterilere etkili olan, insanda kullanılan ilk lipopeptid antibiyotiktir. Daptomisin, duyarlı bakterilerin sitoplazmik membranına, molekülün hidrofobik ucuna kalsiyum iyon ilişkili ekleme yolu ile irreversibl olarak bağlanır ve membran depolarizasyonuna neden olur.Hücre lizisi olmadan hücre ölümü, ilacın güçlü bakterisidal etkisine bağlıdır. Daptomisin, Gram negatif bakterilerin dış membranına penetre olamaz. Daptomisine, VISA suşlarındakine benzer şekilde, bakteri hücre duvarı kalınlaşmasının fiziksel bariyer oluşturması şeklinde veya diğer mekanizmalarla direnç gelişebilir.²²⁰

Bu çalışmada metisiline dirençli stafilokok suşlarının tamamı daptomisine duyarlı bulundu. Benzer çalışmalarda Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ YBÜ’ lerinde yaptıkları

çalışmada 100 KNS ve 20 *S. aureus* suşunun tamamını daptomisine duyarlı bildirmişlerdir. Öksüz ve Gürler¹⁴⁷ klinik örneklerden izole ettikleri 49 MRSA ve 59 MRKNS suşunda daptomisine direnç saptamamışlardır. Yine Türkiye’ de yapılan çalışmalarda Çelikkilek ve ark.²²¹ çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 24’ ü YBÜ kökenli 67 MRSA suşunun tamamını daptomisine duyarlı olarak değerlendirmişlerdir. Bozkurt ve ark.¹⁸⁸ 226 metisilin dirençli *S.aureus* suşunun tamamını daptomisine duyarlı olarak bildirmişlerdir. Sader ve ark.²²² tarafından 10 Avrupa ülkesi, Türkiye ve İsrail’ den 23 merkezin katıldığı SENTRY Programı ile 4640 Gram pozitif suşun mikrodilüsyon yöntemi ile duyarlılıkları araştırılmıştır. Çalışmaya İsviçre’ den, Birleşik Krallık’ tan, İrlanda’ dan alınan metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının tamamı daptomisine duyarlı bulunmuştur. Bell ve ark.²²³ Avustralya’ dan yedi ve Yeni Zelanda’ dan üç laboratuvarın tanımladığı toplam 872 *S. aureus* ve 60 KNS suşunun daptomisin duyarlılığını araştırmışlar ve suşların tamamını daptomisine duyarlı bildirmişlerdir.

Bununla birlikte ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda daptomisine %0.4 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir.¹⁹⁴ Gales ve ark.²²⁴ SENTRY Antimicrobial Surveillance Programı kapsamında Ocak 2005-Eylül 2008 tarihleri arasında Brezilya’ daki hastanelerden izole edilen 2218 *S. aureus* ve 812 KNS suşunun daptomisin duyarlılığını %99-%100 arasında bildirmişlerdir.

Çalışmamızda enterokok suşlarında da daptomisin direncine raslanmadı. Benzer şekilde Şamlıoğlu ve ark.¹⁵⁰ YBÜ’ lerinde çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 31 enterokok suşunun tamamını daptomisine duyarlı bildirmişlerdir. Yine Bell ve ark.²²³ çalışmalarında 113 enterokok türünün (%6.2’ si vankomisine dirençli) tamamı daptomisine duyarlı bulmuşlardır. Piper ve ark.²²⁵ çalışmalarında 38 vankomisine dirençli enterokok suşunun tamamının daptomisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Canton ve ark.²²⁶ çalışmalarında daptomisin vankomisine dirençli enterokok suşlarında dahi çok etkili bir ajan olduğunu göstermişlerdir.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda daptomisine direnç oranlarının tüm Gram pozitif koklar için çok düşük olduğu bildirilmiştir.²²⁷

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada hastane infeksiyonu etkeni olarak yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram pozitif kokların oranı ve antibiyotiklere direnci giderek artmaktadır.

Antibiyotik tedavisine başlamadan önce etkenlerin ve bunların duyarlılık paternlerinin bilinmesi, mümkün olduğunca kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedaviye başlanması her merkez için tedavide fayda sağlayacaktır.

Gram pozitif koklarda birçok antibiyotiğe karşı görülen çoklu direnç, bu infeksiyonlarda kullanılacak tedavi alternatiflerini de kısıtlamaktadır.

Metisiline dirençli suşlar, diğer antibiyotiklere karşı da yüksek oranlarda direnç göstermektedir. Metisiline ve diğer antibiyotiklere çoklu direnç gösteren suşların olması, bu infeksiyonların tedavilerinde glikopeptid antibiyotik kullanımını, bu da bugün için stafilokok ve enterokoklarda tehlikeli boyutlarda olmayan vankomisin direncini artıracak kaygısı yaratmaktadır. Bu iki bakteri cinsi için vankomisin ve teikoplanin direnci sürekli takip edilmelidir.

Glikopeptid antibiyotiklerin yanısıra Gram pozitif kokların tamamının duyarlı olduğu tigesiklin, linezolid ve daptomisin düşük minimal inhibitör konsantrasyon değerlerinde bile etkinlikleri nedeniyle bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda kullanılacak iyi birer tedavi alternatifi olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ulusoy S. Dirençli Gram pozitif kok enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi. *ANKEM Dergisi*, 2001, 15: 407-415.
2. Witte W. Antibiotic resistance in Gram positive bacteria: Epidemiological aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 44(Topic A): 1-9.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley SJ et al. Bad bugs no drugs: No ESCAPE; an update from the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1): 1-12.
4. Tekeli E. Yoğun bakım enfeksiyonlarının dünü, bugünü, yarını (değişen profili). *Yoğun Bakım Dergisi*, 2002, 2(Ek 1): 9-13.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (ed). *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1996: 1-20.
6. Uzun Ö. Hastane İnfeksiyonları: Tanımlar. İçinde: Doganay M, Ünal S (editörler). *Hastane İnfeksiyonları*, 1. Baskı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 35-57.
7. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care unit. *The Lancet*, 2003, 361: 2068-2077.
8. House of Commons Committee of Public Accounts. The management and control of hospital acquired infections in acute NHS trusts in England. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm1999900/cmselect/cmpubacc/306/30603.htm>. 22 Kasım 2011.
9. Korten V, Akgün Y. *Hastane İnfeksiyonları ve İnfeksiyon Kontrolü*, 6. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 401-409.

10. Öncül O. Hastane Kaynaklı Bakteriye Enfeksiyonlar. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 575-604.
11. Haşçelik G. *Hastane İnfeksiyonları*, 3. Baskı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 109-124.
12. Şardan YÇ. Hastane İnfeksiyonları: Tanımlar, Sürveyans, Epidemilere Yaklaşım. İçinde Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 6. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 545-564.
13. Akalın E. Kalite göstergesi olarak hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2001, 4: 169-171.
14. Ünal S. Hastane İnfeksiyonları: Neredeyiz? *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2004, 8: 129-131.
15. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2003, 24 (5): 362-386.
16. Karden U. Hastane İnfeksiyonları. İçinde Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, 2002: 401-409.
17. Uzun Ö. Hastane İnfeksiyonlarının Tanımları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 1997, 1(1): 8-20.
18. Koca Ö. Hastanelerde Kullanılan Bazı Kumaşlar Üzerinde Sık Görülen Nozokomial İnfeksiyon Etkenlerinin Canlı Kalma Sürelerinin Araştırılması.

- Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2011.
19. La Force FM. The Control of Infections in Hospitala: 1750 to 1950. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 2nd ed. Baltimore, Wiliams & Wilkins, 1993: 1-12.
 20. Ehrenkranz NJ, Meakins JL. Surgical Infections. In: Bennett JV, Brachman PS (eds). *Hospital Infections*, 3rd ed. Boston, Little, Brown and Company, 1992: 685-710.
 21. Namal A. Tıp etiği cephesinden bakışla hastane infeksiyonları. *Aktüel Tıp Dergisi*, 2011, 6: 29.
 22. Töreci K. Hastane infeksiyon kontrolünün tarihçesi; dünyadaki durumu ve Türkiye' deki durumu. İçinde Doğanay M, Ünal S (editörler). *Hastane İnfeksiyonları*, Ankara, Bilimsel Tıp Kitabevi, 2003: 17-33.
 23. Haley RW. The Development of Infection Surveillance and Control Programs. In: Benett JV, Brachman PS (eds). *Hospital Infections*, 3rd ed. Boston, Little, Brown and Company; 1992: 63-77.
 24. Yılmaz GR, Çevik MA, Çetinkaya ŞY. Hastane infeksiyonlarının sürveyansı ve Amerika Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi: I. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2002, 6: 55-71.
 25. Willke A, Gündeş SG. Türkiye de infeksiyon kontrol programları ve uygulamaları. *Aktüel Tıp Dergisi*, 2001, 6: 1.
 26. Arman D. Türkiye' de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 1997, 1: 144-147.
 27. Hayran M. Başlangıçtan bugüne NosoLİNE projesi. *Hastane İnfeksiyonlar Dergisi*, 2000, 4: 173-174.

28. İncecik S. Yoğun Bakım Ünitesi Hastane infeksiyonları ve Antibiyotiklere Direnç. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2002.
29. Neely AN, Orloff MM. Survival of some medical important fungi on hospital fabrics and plastics. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39(9): 3360-3361.
30. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hastane İnfeksiyonları: 2005 Yılı Sonuçları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2006, 5(3): 159-165.
31. Ertek M, Kadanalı A, Yazgı H, Altoparlak Ü, Taşyaran MA . Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hastane İnfeksiyonları. *Klinik Dergisi*, 2004, 17(1): 44-46.
32. Kadanalı A, Özkurt Z, Erol S, Aktaş E, Altoparlak Ü, Çelebi F. Atatürk Üniversitesi Hastanelerinde 2003 Yılı Hastane İnfeksiyonları. *ANKEM Dergisi*, 2004, 18(3): 149-152.
33. Erol S, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Parlak M. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2001 Yılında Gözlenen Hastane İnfeksiyonları. *Hastane infeksiyonları Dergisi*, 2003, 7: 153-156.
34. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1997, 9(6): 36-39.
35. Tugrul S, Çakar N. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon kontrolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2003, 7: 11-20.
36. Saçar S, Toprak KS, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı 3 Yıllık Analiz. *İnfeksiyon Dergisi*, 2008, 22(1): 15-21.

37. Palabıyıkoglu İ. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonlarında patogenezi. Türkiye Klinikleri *International Journal of Current Biological and Medical Science*, 2006, 2(46): 11-22.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *Medicine Meets Virtual Reality*, 1992, 41: 783-787.
39. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting . *American Journal of Infection Control*, 2008, 36: 309-332.
40. Biberoglu K. Yoğun bakım enfeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora Dergisi*, 1997, 2: 79-84.
41. Kollef MH. Ventilator associated pneumonia: a multivariate analysis. *Journal of American Medical Association*, 1993, 270: 1965-1970.
42. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *American Journal of Medicine*, 1992; 92: 161-166.
43. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long term prospective analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2001, 45: 710-719.
44. Mc Cusker ME, Perisse AR, Roghman MC. Severity of illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit patients. *American Journal of Infection Control*, 2002; 30: 139-144.
45. Campbell WN. Infections complicating traumatic injury. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (eds). *Clinical Infectious Diseases*, 1st ed. New York, Oxford University Press Inc, 1999: 795-800.

46. İnan D, Saba R, Keskin S, Öngüt G, Ögünç D, Günseren F, Mamıkoglu L. Akdeniz Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı: Alet Kullanım ve Alet İlişkili İnfeksiyon Oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2004, 8: 50-56.
47. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and NNIS System. Nosocomial infections in coronary care units in the US. *American Journal of Cardiology*, 1998, 82: 789-793.
48. Öztürk C, Delialioğlu N, Aslan G, Kılınç HG. Üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. *Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2001, 16(2): 7-11.
49. Chandrasekar PH, Krause JA, Mathews MF. Nosocomial infections among patients in different ICUs within the same hospital. *Critical Care Medicine*, 1986, 14: 508-510.
50. Janis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *American Journal of Medicine*, 1991, 91: 185-191.
51. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyün K. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' nde hastane infeksiyonlarının sürveyansı. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2007, 7(4): 452-457.
52. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007, 14(2): 69-73.

53. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an internationalinternational multicentre cohort study. *Intensive Care of Medicine*, 2002, 28: 108-121.
54. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Dergisi*, 2010, 24(1): 12-19.
55. Ding JG, Sun QF, Li KC et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infectious Disease*, 2009, 9: 115.
56. Akalın H. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları: Risk faktörleri ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2001, 5: 5-16.
57. Aygün G. Hastane kökenli pnömonide mikrobiyolojik tanı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2005, 9: 73-81.
58. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Epidemiology of intensive care unit (ICU) acquired infections in a 14 month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* , 2006, 50: 1192-1197.
59. Uzun Ö. İnvaziv fungal enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi. İçinde: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Fungal İnfeksiyonlar*, 2. Baskı. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 21-26.
60. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Journal of American Medical Association*, 1994, 271: 1598-1608.

61. Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System: secular trends in epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *Journal of Infection Disease*, 1993, 167: 1247-1251.
62. Vincent J, Bihari D, Suter P et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *Journal of American Medical Association*, 1995, 274(8): 639-644.
63. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical Care Medicine*, 1999, 27: 887-892.
64. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2000, 21: 510-515.
65. Orucu M, Geyik MF. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen infeksiyonlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008, 1: 40-43.
66. Özdemir K. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Yaşlı Ve Erişkin Hastalarda Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonların Sıklığı ve Etkileyen Risk Faktörleri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2010.
67. Şardan YÇ, Aşçıoğlu S, Büke Ç ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonlarının prevalansı: Çok merkezli bir nokta prevalans çalışması. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2006, 10: 33.

68. Meriç M, Wilke A, Çağlayan Ç, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University hospital. *Journal of Infection Disease*, 2005, 58: 297-302.
69. Yapar N, Uysal Ü, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with candida species in Turkish University Hospital. *Mycoses*, 2006, 49: 134-138.
70. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study, *Journal of American Medical Association*, 2009, 302(21): 2323-2329.
71. Akın A, Esmaoğlu ÇA, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2011,33(1): 7-16.
72. Alp E, Güven M, Yıldız O. Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci. *Flora Dergisi*, 2004, 9(2): 125-131.
73. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Dergisi*, 2010, 8(1): 13 -17.
74. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks*, 2007, 55(2): 153-159.
75. Semiannual Report, Aggregated Data from the Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, December 1999. <http://www.jstor.org/stable/10.1086/501572>. 13 Aralık 2011.

76. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. *ANKEM Dergisi*, 2009, 23(Ek 2): 136-142.
77. Ulusoy S. Dirençli Gram pozitif kok enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi. *ANKEM Dergisi*, 2001, 15: 407-415.
78. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Clinical infectious Diseases*, 1997, 11: 813-849.
79. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilgan PH. Emergence of vancomycin-resistance in coagulase-negative staphylococci. *New England Journal of Medicine*, 1987,316: 927-931.
80. Mulligan ME, Leisure KAM, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *American Journal of Medicine*, 1993, 94: 313-328.
81. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* infection. *BMJ Case Reports*,1993, 307: 1049-1052.
82. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*, 1996, 52(suppl 2): 50-54.
83. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Houvinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *Journal of Infectious Diseases*, 1990, 161: 41-44.
84. Daschner FN, Krepec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 1995, 14(Suppl 1): 12-17.

85. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases*, 1995,171: 1646-1648.
86. Bouza E. New therapeutic choices for infections caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009, 15: 44-52.
87. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *American Journal of Medicine*, 1991, 91(Suppl 3B): 725-728.
88. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 11: 851-865.
89. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 23: 760-766.
90. Henning K, Brown AE. Vancomycin-resistant Enterococci. *Infect Medicine*, 1997, 12: 179.
91. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 173: 909- 913.
92. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin- susceptible *E. faecium*. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 22: 663-670.
93. Murray BE. Beta-lactamase producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36: 2355-2359.

94. Wang JL. *Expert Opinion and Pharmacotherapy*, 2009, 10: 785-96.
<http://www.docstoc.com/docs/93369681/Treatment-and-control-of-vancomycin-resistant-enterococci>.
95. Geisel R, Schmitz Fj, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich X. Emergence of hetero-vancomycin-intermediate resistant bacterias within the Düsseldorf area. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 43: 846-852.
96. Gürler N. Pnömonok infeksiyelerinde mikrobiyoloji ve direnç. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22(Ek 2): 238-251.
97. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklere izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2010, 24: 7-11.
98. Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Klinik örneklere izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22: 1-6.
99. Erdem H. An update on invasive pneumococcal antibiotic resistance in Turkey, 2008. *Journal of Chemotherapy*, 2008, 20: 697-701.
100. Ekşi F, Gayyurhan ED. Klinik örneklere izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22: 53-58.
101. Somer A. Çocukluk çağı pnömonok infeksiyonlarında klinik ve tedavi. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22(Ek 2): 252-257.
102. Özkuyumcu C. *Hacettepe mikrobiyoloji serisi-1. Klinik bakteriyoloji kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 23-50.
103. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.

104. Özkütük N. Antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. <http://www.klimik.org.tr/klimikData/Book/4/982011123547-7.pdf> 13 Ocak 2011.
105. Çoban YA. Mik mikrodilüsyon ve makrodilüsyon hazırlanması ve ekimi. <http://www.klimik.org.tr/klimikData/Book/2/982011115220-19.pdf>. 13 Ocak 2011.
106. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units, *Intensive Care of Medicine*, 1994, 20(Suppl 3): 1-4
107. Çetin ES, Aynalı A, Demirci S, Aşçı S, Arıdoğan BC. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen hastane infeksiyonu etkenleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2009, 62(1): 13-17.
108. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri. *İnfeksiyon Dergisi*, 2006, 20(1): 37-40.
109. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dünder İH. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora Dergisi*, 2000, 5(4): 229-237.
110. Ak O, Batırel A, Özer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. *Medical Science Monitor*, 2011, 17(5): 29-34.
111. Ertürk A , Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2012, 26(1): 1-9.

112. Erol S, Kürşat H, Özkurt Z, Parlak M, Taşyaran MA. Reanimasyon ünitemizdeki hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2000, 4: 97-100.
113. Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri' nde Hastane İnfeksiyonları: 1998 yılı sonuçları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2000, 4: 156-159.
114. Taşyaran MA, Ertek M, Çelebi S, Harbigil A, Kızılıoğlu G. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri' nde Hastane İnfeksiyonları: 1999 yılı sonuçları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2001, 5: 38-42.
115. Kadanalı A, Kızılkaya M, Doğan N, Çelebi S, Kürşat H, Parlak M. Reanimasyon Ünitemizde 2002 Hastane İnfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2004, 8: 252-255.
116. Köksal İ. Yoğun bakımda Gram pozitif bakteri sorunu. *ANKEM Dergisi*, 2009, 23(Ek 2): 143-147.
117. Otkun M, Akata F, Teker B. Trakya Üniversitesi Hastanesinde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi*, 1997, 11(1): 23-27.
118. Görenek L, Beşirbellioğlu B, Gül C, Tabak F, Hacıbektaşoğlu A. GATA Eğitim Hastanesinde hastane infeksiyonu insidansı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 1997, 1(1): 97-100.
119. Mamıkoğlu L, Günseren F, Özçelik FT ve ark. Akdeniz Üniversite Hastanesinde hastane infeksiyonları: 1994-1995. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 1998, 2(1): 42-45.
120. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*, 2011, 18(1): 27-32.

121. Akkurt L, Gdl Havuz S, Uyar Y, Karadağ A, Esen Ő, Günaydın M. 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi*, 2002, 16: 14-17.
122. Namıduru M, Karaoğlan İ. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik dirençleri. *Van Tıp Dergisi*, 2003, 10(3): 72-75.
123. Palabıyıkğlu İ, Bengisun JS, Oral M, Cansızğlu F, Baran İ, Tulunay M. Reanimasyon hastalarında nozokomiyal bakteriyemi etkenleri ve kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar. *AD Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000, 1(1): 7-10.
124. Çadıatay AA, zcan PE, Güleç L et al. Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. *Medical Principles and Practice*, 2007, 16(3): 187-92.
125. Koçulu S, Karadeniz A, BaŐaran S. Yoğun bakım birimi hastalarından alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılığı, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve zet Kitabı, P 052, Trabzon 2007.
126. Grsy NC, Ersoy Y, Günal S, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi*, 2009, 23(1): 26-29.
127. Starnes MJ, Brown CV, Morales IR et al. Evolving pathogens in the surgical intensive care unit: A 6-year experience. *Journal of Critical Care*, 2008, 23(4): 507-512.
128. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clinical Microbiology and Infection*, 2003, 9(10): 1038-1044.

129. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi' nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi*, 2007, 21(3): 141-145.
130. Mitt P, Adamson V, Loivukene K. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *Journal of Hospital Infection*, 2009, 71(4): 365-370.
131. Adalati R, Yılboz Döşoğlu N, Akalın N. Hastanede yatan hastaların yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2002, 32(1-2): 35-39.
132. Güriz H, Çiftçi E, Gökdemir R, Aysev D. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesindeki yara kültürlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2001, 54(3): 231-235.
133. Zer Y, Korkmaz G, Çeliksöz C, Bayram A, Orhan G, Balcı İ. Yara örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Anadolu Tıp Dergisi*, 2002, 4(2): 76-80.
134. Çetin ES, Kaya S, Taş T, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirci M. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık durumu. *ANKEM Dergisi*, 2006, 20(2): 89-93.
135. Gül Yurtsever S, Kurultay N, Çeken N, Yurtsever Ş, Afşar İ, Şener G, Yılmaz N. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi*, 2009, 23(1): 34-38.
136. Köseoğlu Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşçelik G. Yoğun Bakım Ünitelerinde infeksiyon etkeni olan Gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 2005, 19(1): 75-80.

137. Özer B, Tatman OM, Memiş D, Oktun M. Yoğun Bakım Ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Dergisi*, 2006, 20(3): 165-170.
138. Namıduru M, Karaoğlan İ, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlan M. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu olan bakteriler ve antibiyotiklere direnç durumları. *Turkish Journal of Infection*, 2003, 17(1): 39-44.
139. Dündar V. Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonları. *Klinik Dergisi*, 2000, 13(Özel sayı): 26-27.
140. Özkalp B, Baybek H. Klinik örneklerden izole edilen S.aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Genel Tıp Dergisi*, 2003, 13(2): 65-68.
141. Kaleli Ş, Şengül M, Özen N, Akşit F. Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *İnfeksiyon Dergisi*, 1998, 12(3): 351-354.
142. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sanchez-Conde M, SanchezSomolinos M, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(11): 4240-4245.
143. Durmaz B, Durmaz R, Şahin K. Methicillin-resistance among Turkish isolates of S. aureus strains from nosocomial and community infections and their resistance patterns using various antimicrobial agents. *Journal of Hospital Infection*, 1997, 37(4): 325-329.
144. Gönügür U, Akkurt I, Özdemir L, Bakıcı MZ, İçağasıoğlu S, Gültekin F. Antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of S. aureus in a Turkish university hospital. *Acta Microbiologica Polonica*, 2003, 52(2): 143-148.
145. Köksal F, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi*, 2002, 16(1): 10-13.

- 146.** Gülhan B, Bilek H, Onur A, Gül K. Metisiline dirençli stafilokoklarda linezolid, vankomisin ve bazı antibiyotiklere direnç. *ANKEM Dergisi*, 2007, 21(4): 214-218.
- 147.** Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *ANKEM Dergisi*, 2009, 23(2): 71-77.
- 148.** Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32(Suppl 2): 114-121.
- 149.** National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998, *American Journal of Infection Control*, 1998, 26: 522-533.
- 150.** Şamlioğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı. *ANKEM Dergisi*, 2011, 25(3): 173-177.
- 151.** Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel M. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci. *İnfeksiyon Dergisi*, 1997, 11(1): 7-9.
- 152.** Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2004, 34(1): 24-28.

153. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Dergisi*, 2004, 18(3): 141-144.
154. Altındış M, Şafak B, Demirdal T, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklin duyarlılığı. *ANKEM Dergisi*, 2007, 21(3): 171-174.
155. Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington, ASM Press, 2003: 396-397.
156. Dündar V, Öztürk DD. Stafilokok infeksiyonları. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1515-1516.
157. Centers for Disease Control and Prevention: Staphylococcus aureus resistant to vancomycin, United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51: 565-567.
158. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 50(3): 383-391.
159. Miller NC, Rudoy RC. Vancomycin intermediate-resistant Staphylococcus aureus. *Orthopaedic Nursing/ National Association of Orthopaedic Nurses*, 2000, 19(6): 45-48.
160. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Çolakoglu S, Hascelik G. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin in a

- Turkish university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 56(3): 519-523.
- 161.** Cepeda J, Hayman S, Whitehouse T, et al. Teicoplanin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 52(3): 533-534.
- 162.** Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase negative methicillin resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42: 100.
- 163.** Fitch L, Johnson PA. Reduced susceptibility to teicoplanin in a methicillin resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 41: 578.
- 164.** Nourse C, Kaufmann M, Byrne M, Byrne C, Moylett E, Murphy H, Butler K. Clinical isolates of *Staphylococcus epidermitis* with reduced susceptibilities to teicoplanin in a pediatric hospital in Ireland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 42: 118.
- 165.** Sloss HJ, Klundert MAJ, Dijkshoorn L, Boven APC. Changing susceptibilities of coagulase negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 42: 787.
- 166.** Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden izole edilen en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Turkish Journal of Infection*, 2001, 15(3): 307-310.
- 167.** Küçükateş E, Kocazeybek B, Çakan H, Ayyıldız A, Karayel EN, Ordu A, Gülsoy Ö. Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen stafilokok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine in vitro etkinliğinin

- mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2002, 16(3): 325-327.
- 168.** Kurt Azalp Ö, Timurkaynak F, Kurşun E, Togan T, Arslan H. Hastane infeksiyonlarında izole edilen stafilocok suşlarında vankomisin ve teikoplanin minimal inhibitör konsantrasyon değerlerinin 7 yıl öncesi ile karşılaştırılması. *Klinik Dergisi*, 2005, 181(özel sayı): 226.
- 169.** Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Dergisi*, 2007, 21(4): 187-191.
- 170.** Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22(4): 203-208.
- 171.** Gülay Z, Atay T, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 1998, 12: 101.
- 172.** Dizbay M, Sipahi AB, Günal Ö. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında linezolid duyarlılığının saptanması ve glikopeptid direncinin araştırılması. *Klinik Dergisi*, 2005, 18(özel sayı): 230.
- 173.** Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K. Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç. *ANKEM Dergisi*, 2000, 14: 36.
- 174.** Gür D, Turan N. Teikoplanin duyarlılığı çalışma grubu: Teikoplaninin metisiline duyarlı ve dirençli stafilocoklara in vitro etkinliği. *ANKEM Dergisi*, 2000, 14: 120.

175. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 2002, 16(4): 457-462.
176. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C. Kan kültüründen izole edilen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*. *Flora Dergisi*, 2000, 5(2): 142-147.
177. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant enterococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000, 13(4): 686-707.
178. Moaddab SR, Töreci K. Enterokok suşlarında tür tayini, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç aranması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2000, 30(3-4): 77-84.
179. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control*, 2004, 32: 470-485.
180. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel M, Tokbaş A. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*' un antibiyotik direncinin araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 1995, 9(1): 12-16.
181. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet*, 1988, 1(8575-6): 57-58.
182. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Dergisi*, 1999, 13(1): 1-4.
183. Leclercg R, Derlot E, Dural J, Courvalin P. Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New England Journal of Medicine*, 1988, 319(3): 157-161.

184. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptitlere ve denendiği tüm antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Dergisi*, 1999, 13(4): 501-505.
185. Yuce A, Karaman M, Gulay Z, Yulug N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2001,33(11):803-805.
186. Özseven A, Çetin ES, Cicioğlu Andoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2011, 25(4): 256-262.
187. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıtürk S. Cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 2002, 1: 96-99.
188. Bozkurt GY, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2010, 63(3): 85-88.
189. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klinik Dergisi*, 2010, 23(2): 35-38.
190. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban D. Tigecycline: A novel glycycline antibiotic. *Expert Review of Anti- Infective Therapy*, 2006, 4(1): 9-25.
191. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001, 65(2): 232-260.
192. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteremias in the UK and Ireland, 2001-2006. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62(Suppl 2): 65-74.
193. Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro

- activity of tigecycline, a new glycylyccline antimicrobial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(10): 3479-3484.
- 194.** Irmak H, Cesur S, Şimşek H ve ark. Türkiye’ de yoğun bakım ünitelerindeki MRSA suşlarında VISA ve VRSA araştırılması, suşların çeşitli antibiyotikler için MIC değerlerinin belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı Poster S18, s.610, Bodrum 2008.
- 195.** Kaya O, Akçam FZ, Temel EN. İn-vitro activities of linezolid and tigecycline against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Microbial Drugs Resistance*, 2008, 14(2): 151-153.
- 196.** Kresken M, Leitner E, Brauers J et al: Susceptibility of common aerobic pathogens to tigecycline: results of a surveillance study in Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2009, 28(1): 83-90.
- 197.** Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 2005, 52(3): 181-186.
- 198.** Karaoğlan İ, Zer Y, Namıduru M. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigesiklin in-vitro etkinliği. *ANKEM Dergisi*, 2008, 22(3): 153-155.
- 199.** Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylyccline, GAR-936 tested against 1,203 clinical bacterial isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 2000, 36(1): 19-36.
- 200.** Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug resistant, including pan-resistant, Gram negative and Gram positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(9): 3166-3169.

- 201.** Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7): 1010-1015.
- 202.** Moellering RC. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(2): 135-142.
- 203.** Dizbay M, Sipahi AB, Günel Ö ve ark. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında glikopeptid ve linezolid direncinin araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 2007, 21(1): 23-26.
- 204.** Ertek M, Yazgı H, Aktaş E, Ayyıldız A, Parlak M. Metisiline dirençli stafilkokların linezolid ve diğer bazı antimikrobiyal ajanlara duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2003, 37(4): 235-240.
- 205.** Kılıç A, Şener K, Baysallar M, Doğancı L. Hastanemizde nozokomiyal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2005, 39(1): 137-138.
- 206.** Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S, Cilli F. In vitro activity of linezolid and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian Journal of Medical Research*, 2004, 120(6): 546-552.
- 207.** Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gómez M, Culebras E, Picazo JJ. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teikoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 48(6): 911-913.
- 208.** Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro baktericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamisin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(1): 418-420.

- 209.** Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP et al. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 46(6): 931-940.
- 210.** Jacqueline C, Caillon J, Mabecque VL et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vankomicin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51(4): 857-864.
- 211.** Muller Serieys C, Drugeon HB, Etienne J et al. Activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in French hospitals as determined by three in-vitro susceptibility testing methods. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10(3): 242-246.
- 212.** Stefani S, Mezzatesta ML, Tempera G et al. Comparative activity of linezolid against staphylococci and enterococci isolated in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*, 2002, 8(6): 368-372.
- 213.** Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 2001, 358(9277): 207-208.
- 214.** Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns: report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2005, 26(1): 13-21.
- 215.** Mutnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Annals of Pharmacotherapy*, 2003, 37(6): 769-774.
- 216.** Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus*

- aureus: 2005 status in the United States. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2006, 5: 2.
- 217.** Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bulut Y, Aşçı Toraman Z. Linezolidin MRSA ve *Enterococcus* spp. suşlarına in-vitro etkinliği. *ANKEM Dergisi*, 2007, 21(4): 211-213.
- 218.** Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkurt Z, Taşyaran MA. Vankomisine dirençli enterokoklara in-vitro linezolid etkinliği. *ANKEM Dergisi*, 2004, 18(2): 113-116.
- 219.** Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2011, 68(2): 85-92.
- 220.** Bakır M. Pediatriye yeni problemler: Yeni antibiyoterapi yaklaşımları. *ANKEM Dergisi*, 2006, 20(1): 61-64.
- 221.** Çelikkilek N, Özdem B, Gürelık FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2011, 45(3): 512-518.
- 222.** Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers 2005. *BMC Infectious Diseases*, 2007, 7: 29.
- 223.** Bell JM, Turnidge JD, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in Australia and New Zealand 2008. *Pathology*, 2010, 42(5): 470-473.

- 224.** Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program 2005-2008. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2009, 13(2): 90-98.
- 225.** Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of Grampositive bacteria. *Journal of Infectious Chemotherapy*, 2005, 11(4): 207-209.
- 226.** Canton R, Ruiz Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(6): 1126-1136.
- 227.** Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opinion and Pharmacotherapy*, 2010, 11(4): 615-625.

EKLER

EK-1.

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: SABİHA ŞENSÖZ
Doğum Tarihi	: 31.08.1986
Doğum Yeri	: ANKARA
Medeni Hali	: BEKAR
Uyruğu	: T.C
Adres	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240 Erzurum
Tel	0505 359 05 75
E-mail	sabiha_sens@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	Çorum Anadolu Lisesi (2004)
Üniversite	Atatürk Üniversitesi K.K.E.F. Biyoloji Öğretmenliği (2009)
Yüksek Lisans	Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2009-2012)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	Orta Derece (ÜDS 56.25)

EK 2.

“2010.4.1/8 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 23.09.2010

4.1/8 - Enstitümüz Tıp Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sabiha ŞENSÖZ'ün “ Yoğun Bakım Servisindeki Hastalardan İzole Edilen Çoklu Dirençli Gram Pozitif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklerin Minimal İnhibitör Konsantrasyon Değerleri ” tez konusu görüşüldü;

İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile karar verildi

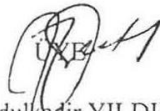


Prof. Dr. Türkan PASINLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Funda BAYINDIR
(Katılmadı)

ÜYE
(Katılmadı)
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER

ÜYE
(Katılmadı)
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK

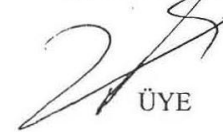


Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM

ÜYE
Prof. Dr. İsmail CEYLAN

ÜYE
Prof. Dr. H.İnci GÜL

ÜYE
Doç. Dr. Hakan USLU



Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN (Raportör)