

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR YILLIK YOĞUN BAKIM ENFEKSİYONLARINDAN ELDE
EDİLEN İZOLATLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

Kadriye UZUN
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

VAN-2013

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR YILLIK YOĞUN BAKIM ENFEKSİYONLARINDAN ELDE EDİLEN
İZOLATLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

Kadriye UZUN
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

/ / 2013

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde yardımcı olan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ'a çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hüseyin Güdücüoğlu ve Uzm Dr. Muhammed Güzel Kurtoğlu'na, Sağlık Bilimleri Enstitü Sekreteri Lale ÖZYURT hanımefendi ve Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve manevi desteğini esirgemeyen eşime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Tablolar Listesi	VI
Şekiller Listesi	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Sınıflandırma	2
2.2.3. Hastane enfeksiyon türleri	2
2.2.3.1 Ventilatör ilişkili pnömoniler	2
2.2.3.2 Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonları	3
2.2.6. Hastane kökenli bakteriyemi ve kateter enfeksiyonları	4
2.3. Antimikrobiyal ilaçlar	4
2.3.1. Beta-Laktam antibiyotikler	4
2.3.1.1. Penisilinler	5
2.3.1.2. Sefalosporinler	5
2.3.1.3. Monobaktam ve karbapenemler	6
2.3.1.4. Aminoglikozidler	6
2.3.1.5. Kloramfenikol	6
2.3.1.6. Makrolidler ve streptograminler	7
2.3.1.7. Kinolonlar	7
2.3.1.8. Glikopetidler	7
2.3.1.9. Linkozamidler	8
2.4. Mikroorganizmalarda antibiyotik direnç mekanizmaları	8
2.5. Yoğun bakım ünitesinde direnç sorunu	10
2.5.1. YBÜ’de direnç nedeniyle sorun yaratan bakteriler	10
2.5.1.1. Acinetobacter spp	11
2.5.1.2. Klebsiella spp	12

2.5.1.3. Enterobacter spp	13
2.5.1.4. Staphylococcus aureus:	13
2.5.1.5. Enterokoklar	14
2.6. YBÜ’de Antibiyotik Kullanımı	15
2.6.1. YBÜ’de kullanılan antibiyotikler ve direnç durumu	23
2.6.2. Gram-negatif çomaklarda direnç durumu	22
2.6.3. Gram-pozitif koklarda direnç durumu	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gereç	25
3.2. Yöntem	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	52

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Çalışmada elde edilen etkenlerin sayı ve yüzde oranları	29
Tablo 2. Gram negatif mikroorganizmaların duyarlılık sonuçları	32
Tablo 3. Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları	33
Tablo 4. Kandida kültür duyarlılık sonuçları	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

		Sayfa
Şekil 1.	Kan, BAL ve idrar materyallerinde üreme gözlenen etkenler	30
Şekil 2.	Kan kültüründen elde edilen izolatlar	30
Şekil 3.	BAL kültüründen elde edilen izolatlar	31
Şekil 4.	İdrar kültüründen elde edilen izolatlar	31
Şekil 5.	Asinetobakter'e karşı elde edilen duyarlılık sonuçları	32
Şekil 6.	Stafilokok türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları	34
Şekil 7.	Kandida duyarlılık sonuçları	35
Şekil 8.	Pseudomonas türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları	35
Şekil 9.	E.Coli'ye karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları	36
Şekil 10.	Klebsiella'ya karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları	36
Şekil 11.	Enterokok türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları	36

1. GİRİŞ

Modern tıbbın kaçınılmaz bir gereksinimi olan yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane kökenli enfeksiyonun en sık görüldüğü ve mortalitesinin en fazla olduğu bölümlerdir. Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) hastane kökenli enfeksiyonun ölümlere %0.7-10.1 oranında, hastanelerde meydana gelen ölümlere ise %0.1-%4.4 oranında katkıda bulunduğunu bildirmiştir (Niederman ve ark, 2005). Nozokomiyal bakteriyemi ve pnömoni YBÜ'inde ölüm riskini 2-3 kat artırmaktadır. YBÜ'lerinde nozokomiyal enfeksiyone geçiren hatalarda kaba mortalite oranı %10-80 arasında değişmektedir.

YBÜ'lerindeki enfeksiyonların etkenleri toplum veya hastane kökenli olabileceği gibi, değişik nedenlerden YBÜ'lerine yatan hastalarda YBÜ kaynaklı da olabilir. YBÜ kökenli enfeksiyonlar hastaların yatışında olmayan veya herhangi bir enfeksiyonun kuluçka döneminde bulunmayan hastalarda yatıştan 48 saat sonra başlayan enfeksiyonlardır. YBÜ'sinde gelişen enfeksiyonlar endojen (hastanın kendi florasının neden olduğu) veya ekzojen (çevre veya diğer hastalardan edinilen) kaynaklı olabilir (Niederman ve ark, 2005).

Mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter gibi invaziv girişimler ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı YBÜ'de dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının önemli nedenlerindendir. Antibiyotik tedavisinde ulusal ve uluslararası kılavuzlar, lokal veriler, mikrobik etken ve direnç profili ve antibiyotik kullanım prensipleri önemli etkenlerdir. Uygun ve yeterli antibiyotik kullanımı için lokal antibiyotik direnç profilinin bilinmesi hem ampirik antimikrobiyal tedavinin seçimi hem de direnç oranlarını azaltmak için gerekmektedir (Aksaray ve ark, 2000; Hanberger ve ark, 2001; Harmanci ve ark, 2002).

Bu çalışmada göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesinde enfeksiyona neden olan etken patojenlerin belirlenmesi ve antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hastane enfeksiyonları hastaneye başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan, hastaların hastaneye başvurularından 48-72 saat sonra gelişen veya hastanede gelişmesine rağmen, bazen hasta taburcu olduktan 48 saat içinde ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır. Hastane enfeksiyonları içinde yoğun bakım enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömoniler yer almaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni endotrakeal entübasyon sonrası 48 saat içinde gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (Niederman ve ark, 2005).

2.2. Sınıflandırma

2.2.3. Hastane enfeksiyonu türleri

2.2.3.1. Ventilatör ilişkili pnömoniler

Ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) YB ünitelerinin en sık görülen, mortalitesi en yüksek hastane kökenli enfeksiyonlarıdır. Mekanik ventilasyon pnömoni riskini yedi kat arttırmaktadır. VİP olguları hastane kökenli enfeksiyonların yaklaşık %10-20'sini oluşturur Hastalarda VİP geliştiğinde mortalite % 15-50 arasında değişmektedir. VİP tanısı oldukça zordur. Genellikle klinik semptomlar ile tanıya gidilmektedir. Yoğun bakıma yatırılmış bir hastada yeni gelişmiş ya da ilerlemiş radyografik akciğer infiltrasyonu varlığında; ateş, lökositoz, oksijenasyonda azalma ve pürülan sekresyon varsa VİP düşünülmelidir. Ancak benzer tabloyu taklit edebilecek akciğer kontüzyonu, pulmoner hemoraji, ARDS, atelektazi, kimyasal aspirasyon, radyasyon pnömonitisi, pulmoner emboli gibi durumlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Gürdoğan ve ark, 1999). VİP'in seyri sırasında bakteriyemi oranı % 25'den az görülmekle birlikte kanda üretilecek bakterinin pnömoni etkeni olma olasılığı son derece yüksektir. Endotrakeal aspirat, bronko alveolar lavaj ve korunmuş fırça yöntemi ile alınan materyallerin incelenmesi tanı koymada yardımcı yöntemlerdir. YBÜ'de yatan hastalarda, yatışın ilk dört günü içinde gelişen pnömonilerde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi bakteriler etken olup bu

enfeksiyonların prognozu daha iyi ve antibiyotik duyarlılığı yüksektir. Dördüncü günden sonra oluşan VİP'lerde etkenler genellikle dirençli bakterilerdir (Akova, 1993). Genel olarak % 60-80 gram negatif bakteriler pnömoni etkeni olarak saptanmaktadır. En sık *pseudomonas*, *klebsiella*, *E. coli* etken olarak görülür. Gram pozitif bakteriler içinde en sık etken *S. aureus*'tur. Hastane kökenli pnömoni için başlıca risk faktörleri; torasik, torako-abdominal girişimleri, ileri yaş, bilinç bozukluğu, immünosupresyon, profilaktik amaçlı antasit veya H₂ reseptör blokeri kullanımı, entübasyon, trakeostomi, yoğun bakımda yatma olarak sıralanabilir (Chastre ve ark, 1995). Hastane kökenli pnömoni tanısının konulması kadar tedavisi de önemlidir. Çoğu kere etken izole edilmeden önce antimikrobiyal tedavinin ampirik olarak başlama zorunluluğu vardır. Ampirik tedavi hastanın yattığı hastanenin özelliklerine göre kullanılmalıdır. *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'un sıklıkla etken olması nedeniyle verilecek ampirik tedavinin bu iki bakteriyi kapsayacak şekilde verilmesi gerekmektedir.

2.2.3.2. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları hastane kökenli enfeksiyonlar içerisinde sıklık açısından birinci sırada yer alır. Hastane kökenli enfeksiyonların %40- 60'ından sorumludur. YB ünitelerinde pnömonilerle beraber en sık görülen iki enfeksiyondan biridir. Hastaların yaklaşık %80'inde üretral kateter kullanımı geri kalanlarda sistoskopi ve diğer ürolojik girişimler sorumlu tutulmuştur (Finegold, 1991). Hastane kökenli enfeksiyona yol açan risk faktörleri; kateterizasyon süresi, drenaj torbasının kolonizasyonu, antibiyotik kullanımı, diyabet, kadın cinsiyette olma, cerrahi girişim veya idrar ölçümü dışı nedenlerle kateter konulması, kreatinin yüksekliği ve kateter bakımında aksama olarak sıralanabilir (Clarke ve ark, 1991; Leblecioğlu, 1993; Dökmetaş ve ark, 1995). Üriner kateterli hastalarda ilk 30 gün içinde çoğunlukla bakteriüri gelişmektedir. Etken mikroorganizmaların çoğu hastanın kendi barsak florasından köken almakla birlikte hastane ortamından da kolonize olarak enfeksiyona yol açabilmektedir (Korten, 1996). Hastanede gelişen gram-negatif bakteriyeminin en sık nedeni üriner kateterizasyondur (Henderson, 1995). Kısa süreli kateterizasyonda gelişen enfeksiyonlar sıklıkla tek bir patojen tarafından

oluşturulurken, uzun süreli olanlarda polimikrobiyal etiyoloji etkindir. *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *proteus mirabilis* ve *pseudomonas aeruginosa* kısa süreli kateterizasyonlarda; *providencia stuartii*, *p. mirabilis*, *E. coli*, *morgenella morganii* ise uzun süreli kateterizasyonlarda sık rastlanan etkenlerdir (Stamm, 1991).

2.2.3.3. Hastane kökenli bakteriyemi ve kateter enfeksiyonları

Hastaneye yatırılan hastaların %50-60'ına infüzyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu oran YBÜ'lerde daha yüksek oranlara çıkmaktadır. YBÜ'de gelişen bakteriyemilerin % 40'ından kateterler sorumlu tutulmuştur. Hastane kökenli bakteriyemilerin de VIP olguları gibi mortalitesi yüksek olup hastanede kazanılan enfeksiyonlara bağlı ölümlerin en önemli nedenlerdendirler (Çetin ve ark, 1987; Cunha ve Shea, 1996). Hastane kökenli bakteriler primer ve sekonder bakteriyemi olarak iki gruba ayrılırlar: Primer bakteriyemi; aynı mikroorganizma ile vücudun başka bir anatomik bölgesinde lokalize enfeksiyon odağı olmaksızın kan kültürü pozitifliğinin olmasıdır. İntravasküler katetere bağlı bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak sınıflandırılırlar. Sekonder bakteriyemi; aynı mikroorganizma ile vücudun başka bir anatomik bölgesinde sınırlandırılmış enfeksiyonu takiben gelişen bakteriyemi olarak tanımlanır. Postoperatif yara enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, üriner enfeksiyonlar ve pnömoniye bağlı bakteriyemiler sekonder bakteriyemidir. Bakteriyemilerin üçte birini sekonder bakteriyemiler oluşturur (Bakır, 2003). Vasküler kateter enfeksiyonlarına sıklıkla *S. aureus*, koagulaz-negatif *stafilokoklar* ve *Enterokoklar* neden olur ayrıca *klebsiella*, *enterobacter* ve *pseudomonas* enfeksiyonları da sık görülür. Son yıllarda *candida* türleri ilk on patojen arasında görülmeye başlanmıştır. Sekonder bakteriyemilerde en sık rastlanan etkenler gram negatif basiller olup, bakteriyeminin üçte ikisinden sorumludur (Tuğrul ve Çakar, 2003).

2.3. Antimikrobiyal İlaçlar

2.3.1. Beta-laktam antibiyotikler

Antibakteriyel ilaçlar arasında en eski ve en geniş aile olan beta-laktam antibiyotiklerin ortak özelliği, kimyasal yapılarında beta-laktam halkasının

bulunmasıdır. 1928 yılında Alexander Fleming'in çalışma yaptığı *Staphylococcus* bakterilerinin bulunduğu petriye tesadüfen düşen *Penicillium notatum* küf, bakterilerin üremesini durdurmuş ve oluşturduğu madde olan penisilin betalaktamların atası olarak kabul edilmiştir. Beta-laktamlar, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibakteriyel ilaçlardır. Günümüzde elliden fazla lisanslı beta-laktam türevidir ve bunlar kimyasal yapıları bakımından penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar. Bu gruplar yapılarında sırası ile 6-aminopenisilanik asit (6-APA), dihidrotyazın, monosiklik beta-laktam halkası ve bisiklik beta-laktam halkası moleküllerinin varlığı sebebi ile ayrılırlar (Öztürk, 1998; Özgüven ve Dizer, 2002).

2.3.1.1. Penisilinler

Sir Alexander Fleming tarafından bulunan penisilin, 1939'dan itibaren Florey, Chain ve Abraham klinik deneyler ile farmakolojik özelliklerini belirlemiş, 1941 yılından sonra da seri üretimi ile klinik kullanımı başlamıştır (Chambers, 1998). Bütün penisilinlerde ortak yapı 6-aminopenisilanik asit (6-APA)'dır. Bu yapıya yan zincirlerin bağlanması ile penisilin türevleri oluşturulur. Penisilinler, bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarına etki ederek bakterinin ölmesine neden olurlar. Peptidoglikan hücre duvarında transpeptidasyonu engelleyerek peptidoglikan tabakanın oluşmasını önler. Doğal penisilinler gram pozitif bakterilerde en etkili gruptur. Günümüzde stafilokoklar pratik olarak bu grup ilaçlara dirençli kabul edilmektedir. Gram negatif çomaklar ise doğal penisilinlere dirençlidirler (Başaran, 1998). Aminopenisilinler (ampisillin, amoksisilin gibi) doğal penisilinlerden farklı olarak *E.coli*, *P.mirabilis*, *salmonella* ve *shigella* infeksiyonlarına karşı etkilidirler (Chambers, 1998; Başaran, 1998).

2.3.1.2. Sefalosporinler

İlk sefalosporin 1945 yılında *cephalosporium acremonium* isimli mantardan elde edilmiştir. Sefalosporinlerin ortak kimyasal özelliği altı üyeli dihidrotyazın halkası ve buna bağlı dört üyeli beta-laktam halkasıdır. Sefalosporinler bakterisidal

etkilidir. Penisilinlere benzer olarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Antibakteriyel etki spektrumları bakımından birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kusak olmak üzere dört kısımda incelenirler. Birinci kusak sefalosporinler gram pozitif koklara en etkili grupken, üçüncü kusak sefalosporinler gram negatiflere 1. ve 2. kusaktan daha etkilidir. Fakat gram negatiflere en etkili olan 4. kusak sefalosporinlerdir. 4. kusak sefalosporinler özellikle genis spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten susların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Leblecioğlu, 2003).

2.3.1.3. Monobaktam ve karbapenemler

Monosiklik beta-laktam halkasından olusurlar. Monobaktamlar içerisinde klinikte en sık kullanılan aztreonamdır. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Aztreonam yalnızca gram negatif bakteriler üzerine bakterisidal etki yapan bir antibiyotiktir. Gram pozitifler ve anaerob bakteriler aztreonama karşı dirençlidir (Doğanay, 2003). Beta-laktamlar içerisinde spektrumu en genis olan grup karbapenemlerdir. Gram pozitif ve gram negatif aeroblar ile anaerob bakterilerin çoğuna etkilidir. Tıbbi kullanıma girmesi 1970 yılından sonradır. Hücre duvarı sentezini durdurarak bakterisidal etki gösterir (Çakır, 2003).

2.3.1.4. Aminoglikozidler

İlk aminoglikozid, *streptomyces* mantarından elde edilen streptomisin'dir. Basta *E.coli* olmak üzere gram negatif aerobik bakterilere karşı etkili bir antibiyotik grubudur. Aminoglikozidler, hücredeki protein sentezini bozarak ve mRNA'daki genetik bilginin doğru okunmasını engelleyerek hızlı bakterisidal etki gösterir. Streptomisin 30S alt birimine bağlanırken diğer aminoglikozidler hem 30S hem de 60S alt birimine bağlanır (Topçu, 2003).

2.3.1.5. Kloramfenikol

Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anerob bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca *rickettsia*'lara karşı da etkili bir antibiyotiktir. Genis spektrumlu

antibiyotiklerin ilk örneğidir. Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesine bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Özellikle penisiline alerjik hastaların tedavisinde kullanılırlar (Ayaz, 2003).

2.3.1.6. Makrolidler ve streptograminler

Makrolidler en yaygın kullanılan antibiyotigi eritromisindir. Makrolidler bakterinin 50S ribozom alt ünitesine bağlanarak, t-RNA bağlanmasını engellerler, böylece protein sentezi gerçekleşemez. Bakteriyostatik ve bakteriyosidal etki gösterirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (Öztürk, 1998). Kinopristin ve dalfopristin streptogramin ailesine dahil semisentetik antibiyotiklerdir. Tek baslarına sınırlı antibakteriyel etkiye sahip olmalarına karşın birlikte oluşturdıkları sinerji sayesinde aktiviteleri artar. Birlikte kullanımı da %30 kinopristin, %70 dalfopristin şeklinde olur. Ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak, protein sentezini inhibe ederler. Gram pozitif bakterilerde bakterisidal etki gösterirler (Topçu, 2003).

2.3.1.7. Kinolonlar

Bu grubun ilk üyesi 1960'lı yıllarda ortaya çıkan nalidiksik asittir. Nalidiksik asit sadece gram negatif aerobik basillere etkili, idrarda yüksek yoğunluklara ulaşabilen ve bu yüzden idrar yolu infeksiyonlarında sık kullanılan antibakteriyel ajandır. Kinolonlar antibiyotik değildir, tamamen sentetik olarak üretilen kimyasallardır. DNA sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Bu gruptaki ajanların hepsi *enterobacteriaceae* ailesinin yaptığı infeksiyonlara çok iyi etkinlik gösterirler. Ayrıca gram negatif koklara (*neisseria* ve *morexella*) da etkilidirler. Siprofloksasin idrar yolu infeksiyonlarına karşı oldukça sık kullanılan bir kinolondur (Midilli, 1998).

2.3.1.8. Glikopetidler

Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeni ile glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Klinikte en sık kullanılan glikopeptid antibiyotik vankomisinidir. Özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) tedavisinde kullanılır.

Hücre duvarındaki peptidoglikan tabakanın oluşumunu engelleyerek bakterisidal etki gösterirler. Gram negatif bakterilerin lipid membranından geçemedikleri için bu bakterilere etkili değildirler. Dirençli gram pozitif bakterilerin yapmış olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Vankomisin ve teikoplanin oral kullanıma uygun değildir ve bu nedenle damar içi kullanılır (Çetinkaya ve Ünal, 2003).

2.3.1.9. Linkozamidler

Yaklaşık 25 yıldır kullanımda olan linkozamidlerin ilk üyeleri linkomisin ve klindamisinidir. Bu grup antibiyotiklerin antibakteriyel etkisi gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerob mikroorganizmalar ile sınırlıdır. Penisilin duyarlı olan hastalarda kullanılırlar. Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanıp, protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler (Kılıç, 2003).

2.4. Mikroorganizmalarda antibiyotik direnç mekanizmaları

Antibiyotik direnci, bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi veya antibiyotige duyarlı suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Kazanılmış antibiyotik direnci ya mikroorganizma kromozomunda oluşan mutasyonlarla ya da dirençli bir mikroorganizmanın direnç genini duyarlı mikroorganizmalara aktarması ile ortaya çıkmaktadır (Gold ve Moellering, 1996). Antibiyotiklerin kullanılmaya başlandığı yıllardan bugüne, yaygın ve bilinçsiz kullanımları sonucu dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve tüm dünyada hızla yayılmıştır. Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immün sistemi bozulmuş hastaların sayısında artma olması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Toplum kaynaklı infeksiyon etkenlerinden *streptococcus pneumoniae*, *moraxella catarrhalis*, *haemophilus influenzae*, *shigella spp.*, *neisseria gonorrhoeae*, *escherichia coli* en çok direnç sorunu yasanan mikroorganizmalardır (Aksaray ve ark, 2000). Mikroorganizmalar genel olarak antimikrobik ajanlarına üç yoldan direnç geliştirebilirler:

1. Antibiyotigin hedef bölgeye ulasmasını engelleyerek (ya içeri girmesini engelleyerek ya da dışarı atılımını hızlandırarak),
2. Hedef noktayı degistirerek,
3. Antimikrobik ajanı bakteri tarafından sentezlenen enzim ile etkisizlestirerek (Gür, 2003).

Bir bakteri, bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanarak farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere karşı direnç kazanabilmektedir. Bir mikroorganizma yapısı nedeni ile bazı antibiyotiklere dogal dirençlidir. Örneğin; gram negatif bakteriler vankomisin ve metisiline, enterokoklar ise sefalosporinlere duvar yapıları nedeni ile dogal dirençlidir (Gür, 1996).

Beta-laktamaz enzimleri ile beta-laktam antibiyotiginin inaktive edilmesi bu antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin en sık olarak kullandığı mekanizmadır ve tanımlanan beta-laktamazların sayısı günümüzde 300'ü aşmıştır. Gram pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz üreten en önemli türler, *staphylococcus* türleridir. Tüm dünya'da stafilokokların %80-90'ı penisiline dirençli hale gelmiştir ve dirençten bu enzimler sorumludur. Gram negatif bakterilerde ise beta-laktamaz enzimleri çok daha yaygın ve çeşitlidir. Bunu nedeni ise, birçokunun plazmit kontrolünde olması ve direnç genlerini duyarlı bakterilere geçirebilmesidir. Son yıllarda klinikte *enterobacteriaceae* ile ilgili en önemli sorun, kromozom kontrolündeki grup bir beta-laktamazlar ve plazmit kontrolündeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL=ESBL)'dır. Plazmit kontrolündeki, GSBL olarak isimlendirilen enzimler, sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kusak beta-laktamlara direnç oluşturmakta, buna rağmen sefoksitin, sefotetan ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı kalmaktadırlar. Bu enzimler özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* suslarında yaygındır.

Bazen bir bakteride birden çok GSBL bulunabilir. Bazı GSBL' ler MİK degerlerinde fazla yükselmeye yol açmadıklarından rutin duyarlılık testlerinde gözden kaçabilmektedir. Bu suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde sorunlar yaşanabileceğinden, GSBL üreten suşların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve

klinisyene bildirilmesi gerekmektedir. GSBL içerdigi saptanan bakteriler, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol,) dışında tüm sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmelidir. GSBL'leri kodlayan plazmitler çoğu kez amikasin ve netilmisin gibi aminoglikozidlere direnç genlerini de taşıdıklarından bu izolatlar ilaçlara çoklu direnç göstermektedir. Bir antibiyotige dirençli olan mikroorganizma çoğu kez birden fazla ilaca karşıda direnç göstermektedir. Bunun sonucunda tedavi başarısız olabildiği gibi, hasta daha geniş spektrumlu, daha toksik ve daha pahalı ilaçlar kullanmak zorunda kalmaktadır. Maddi ve manevi zararlara yol açan bu olayın engellenmesi için, antibiyotiklerin uygun zamanda, uygun doz ve sürede kullanılması ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir (Archibald ve ark, 1997; Vahapoğlu, 1998)

2.5. Yoğun bakım ünitesinde direnç sorunu

Antibiyotik direnci son yıllarda ürkütücü bir hızla artmaktadır. Bu durum en fazla, dirençli nozokomiyal patojenlerin hastadan hastaya geçebildiği YBÜ'de sorun oluşturmaktadır. YBÜ'de antibiyotik direnç artışına, geniş spektrumlu paranteral antibiyotiklerin tek başlarına aşırı kullanılması önemli katkıda bulunmuştur. Mekanik ventilasyon uygulanan ve kısa süre önce antibiyotik kullanılmış hastalarda gelişen hastane kökenli pnömoni genellikle birden çok antibiyotiğe dirençli ve gram-negatif enterik çomaklara bağlıdır. İki ventilatörle ilişkili pnömoni çalışmasında, daha önce antibiyotik kullanmış olan hastalar arasındaki VİP vakalarında %48-65 arasında *P.aeruginosa*, *serratiamarcescens* veya *Acinetobacter spp.* sorumlu bulunmuştur. Buna karşılık daha önce antibiyotik kullanmayan VİP vakalarının üçte birine yakın bölümünden *S.aureus* (genellikle metisiline duyarlı) sorumludur. Antibiyotiklere karşı direnç prevalansındaki artış kritik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde çok önemli bir sorundur (Akalın, 2000).

2.5.1. YBÜ'de direnç nedeniyle sorun yaratan bakteriler

Pseudomonas aeruginosa: *P.aeruginosa* hastanede nozokomiyal pnömonilerin %16-31'inden sorumludur. Dünyanın her yerinde, *P.aeruginosa*'da beta laktamlara karşı direnç artmakta olup, direnç kromozomal betalaktamazların

depresyonu ile ilgilidir. Plazmid tarafından kodlanan beta-laktamazlar ortaya çıkabilir, fakat gram negatif enterik çomaklara göre daha seyrek görülür. *P.aeruginosa*'da plazmid aracılığı ile saptanan beta-laktamazlar da [TEM-1,LCR-1,NPS-1,OXA-1,OXA-2,OXA-3,OXA-5,OXA-6,CARB-4,PSE-1 (*P.aeruginosa*'da en sık görülen tip), PSE-2,PSE-3VE PSE-4] tanımlanmıştır. Ayrıca 8 adet genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimlerden PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'de saptanmış olup daha sonra Ankara ve İstanbul'da yapılan iki çalışmada aynı suş izole edilmiştir. PER-1 üreten *P.aeruginosa* suşlarının özelliği seftazidime yüksek direnç (MİK=1-4 Mcg/ml) ve piperasilin için düşük MİK değerlerini (MİK=8-16 Mcg/ml) göstermeleridir. *P.aeruginosa*'nın beta-laktamlara karşı direncinin ortaya çıkması, MİK'in antibiotik konsantrasyonu oranı ile bağlantılıdır. Antibiotiğin sub inhibitör konsantrasyonları dirençli suşların ortaya çıkmasına olanak verebilir. Bu nedenle *P.aeruginosa* infeksiyonlarında klinik başarısızlık ve dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını önlemek için bir *anti-pseudomonas* beta-laktam ile aminoglikozid içeren kombine tedavi yapılmalıdır. Özel durumlarda aminoglikozid yerine siprofloksasin kullanılabilir. Tedavide monoterapinin yeri yoktur (Bahoric, 1991; Akça, 1996).

2.5.1.1. Acinetobacter spp.

Acinetobacter spp. mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki pnömonilerin %4-15'inden sorumludur. *Acinetobacter* türlerinin edinilmesindeki risk faktörleri arasında trakeostomi ya da endotrakeal entübasyon, YBÜ'de yatış, uzun süreli mekanik ventilasyon, invaziv aletler ve kısa süre önce antibiyotik kullanımıdır. YBÜ hastalarının gastrointestinal sistemi çoğul dirençli *A.baumannii* bakımından önemli bir epidemiyolojik rezervuar olabilir. Direnç beta-laktamaz oluşturulması (plazmidler yada kromozomlar aracılığıyla) penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler ve hücre duvarı geçirgenliğinin azalması gibi çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. *Acinetobacter* suşlarının %98'e varan oranlarda sefalosporinaz oluşturduğu saptanmıştır. *Acinetobacter* türlerinin oluşturduğu grup1 beta-laktamazlar (sefalosporinazlar), beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit ya da sulbaktam) tarafından zayıf olarak inhibe edilir. *Acinetobacter* suşları da genişlemiş spektrumlu

beta-laktamaz (OXA-21 ve PER-1 gibi) üretebilmektedir. Bu suşlarda PER-1 enzimi yalnız genişlemiş spektrumlu beta-laktamlara değil aynı zamanda sefoperazon/sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına da direnç gösterebilmektedir. OXA enzimlerinin özelliği ise beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmamalarıdır. Karbapenemler en etkin antimikrobiklerdir fakat seçtirici baskısına bağlı olarak karbapenemlere karşı direnç gelişebilir. Sefalosporine karşı dirençli *klebsiella pneumoniae*'ye karşı tek başına karbapenem tedavisi uygulandıktan sonra karbapenemlere karşı dirençli *Acinetobacter baumannii* suşları ortaya çıkmıştır. Aminoglikozitlerin etkinliği değişkendir (%30-70 duyarlılık). *A.baumannii* aminoglikozidlerin çoğuna duyarlı olmaya eğilimlidir. Ancak amikasinin inaktive edebilen APH(3')-VI enzimi ile direnç geliştirebilir. Aminoglikozidlere karşı gelişen direncin bir diğer mekanizmasında geçirgenliğin azalmasıdır. Florokinolonların *Acinetobacter* türlerine karşı etkinliği değişkendir ve %30-97 arasında direnç oranları bildirilmiştir (Bush ve ark, 1995; Bostic ve ark, 1998).

2.5.1.2. Klebsiella spp.

Klebsiella spp. nozokomiyal pnömonilerden %6-8 arasında sorumlu olan gram-negatif çomaklardır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç yüksek orandadır. *Klebsiella* türlerinin seftazidime karşı direnç hızı zaman içinde çarpıcı şekilde artmıştır. Seftazidime direnç %20-22 oranında saptanırken %73 oranında gentamisin/tobramisine ve %52 oranında florokinolonlara karşı çapraz direnç saptanmıştır. Geniş sipektrumlu beta-laktamaz oluşturan *K.pneumoniae*'ye bağlı çeşitli salgınlarda seftazidim monoterapisinin yoğun uygulanmasıyla direnç gelişimi bağıntılı bulunmuştur. Yoğun seftazidim kullanımı bırakıldığında salgınlar sona ermiş ve sınırlandırıldığında da azalmıştır. Ağır hastane kökenli infeksiyonlarda seftazidim kullanımının azaltılıp piperasilin-tazobaktam kullanımına ağırlık verilmesi ile bu eğilim tersine dönmüştür. Kromozomal beta-laktamazların aksine üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *K.pneumoniae* plazmid aracılığı ile direnç oluşturmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan *K pneumoniae* suşlarında, sefalosporinlere in vitro duyarlılık saptansa bile tedavide bu ajanları

kullanmamak gerekir. Karbapenemler suşların çoğuna karşı etkinliklerini sürdürmektedir (Hiramatsu, 1997; Chenoweth ve Lynch, 1997).

2.5.1.3. Enterobacter spp.

Enterobacter spp., son yıllarda, büyük ölçüde antibiyotik kullanımının (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler) seçtirici baskısına bağlı olarak önemli bir nozokomiyal patojen şeklinde ortaya çıkmıştır. *Enterobacter spp.* Nozokomiyal pnömonilerin %7-12'sinden sorumludur. Beta-laktamlara direnç (kromozomal, indüklenebilir beta-laktamazlara bağlı) son 10 yılda çarpıcı ölçüde artmıştır. Günümüzde *enterobacter spp.* üçüncü kuşak sefalosporinlere %20-40 arasında dirençlidir. *Enterobacter* türlerine bağlı pnömoni tedavisinde direnç potansiyeli nedeniyle tek başına sefalosporin kullanımından in vitro duyarlılık testlerine bakılmaksızın kaçınılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu yeni bir sefalosporin olan sefepim çoğul dirençli *enterobacter* türlerine karşı etkinse vede klinik sonuçlar iyi olsada direnç gelişimindeki rolü bilinmemektedir. Tedavi sırasında direnç gelişebilir. Florokinolonlar ya da kotrimoksazol genellikle tek başlarına çoğu zaman etkilidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere ek olarak karbapenemleri hidrolize edebilen IMI-lenzimi ilk olarak *enterobacter cloacae* suşunda tanımlanmıştır. Karbapenem direnci seyrek görülmekte olup *enterobacter spp.*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler rahatlıkla kullanılabilir (Clarke ve ark, 1991).

2.5.1.4. Staphylococcus aureus

Hastane kökenli pnömonilerin %15-25'inden *S.aureus* suşları sorumludur. *S.aureus*'un metisilin direncine (MRSA) PBP'lerdeki değişiklikler yol açar ve tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç kazandırır. Hastanede *S.aureus* suşlarının %15-70'i metisiline direnç kazanmıştır. *S.aureus* ya burun veya solunum yolunda kolonizasyo şeklinde taşıyıcı olarak bulunabilir yada hastalık olarak karşımıza çıkabilir. *S.aureus* enfeksiyonuna yol açan risk faktörleri; kısa süre önce nöroşirürjikal operasyon, kafa travması, kortikosteroid kullanımı, yanıklar, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, YBÜ'de uzun süreli yatış, intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon ve trakeostomidir. MRSA ile enfeksiyona

yatkınlaştırıcı faktörler; önceden beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı, burun taşıyıcılığı ya da tıp personelinin bulaşmasıdır. *MRSA* infeksiyonlarında ilk seçilecek ajan vankomisin veya teikoplanindir, çünkü bu suşlar tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir. 1997 yılında Japonya ve ABD’den *MRSA* suşlarında az sayıda da olsa, vankomisine duyarlılık azalması ve MİK değerlerinden belirgin yükselme bildirilmiştir. Normal şartlar altında hastane etkeni olan *MRSA*, birçok hastanede endemiler meydana getirmektedir. Ancak Amerika’da yapılan çalışmalarda, toplumdan edinilen *MRSA*’lar olduğu ve bu hastaların bazı yüksek risk taşıyan intravenöz ilaç bağımlısı hastalar olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek risk grubunda olmayan ve sağlıklı olan 4 çocuğun toplumdan edinilen *MRSA* etkenli infeksiyonlar nedeniyle kaybedildiğini içeren olgular bildirilmiştir. Bu hastaların tümü daha önceden ampirik olarak sefalosporin kullanmaları dikkati çekici bulunmuş. Vankomisine duyarlılık azalması ilk olarak 1996 yılında saptanmıştır. Daha sonra Fransa, Japonya ve ABD’de vankomisin dirençli *S.aureus* suşlarının üretildiği bildirilmiştir. Direnç mekanizması açısından bakteri hücre duvarındaki değişiklikler olduğu saptanmıştır. Özellikle bu suşlara etkin tedavi henüz geliştirilmemiştir. Ancak antibiyotik kullanımının azaltılması ve infeksiyon kontrolünün iyileştirilmesi önerilmektedir (Danel ve ark, 1995; Flaherty ve Weinstein, 1996; Goetz ve Yu, 1997).

2.5.1.5. Enterokoklar

Enterokoklar (örneğin *enterococcus faecalis*, *enterococcus faecium*) hastanede yatan erişkin hastalarda ensik bakteriyemi nedenleri arasında üçüncü sırada olup, hastanede üriner sistem, pelvik, intraabdominal ve yara infeksiyonlarının sık görülen nedenlerindendir. Aminoglikozidlere karşı edinilmiş yüksek düzeyde direnç ilk olarak 1970 ‘lerde bildirilmiştir. 1989 ortalarında ampisiline karşı direnç saptanmış, beta-laktamazlar ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Beta-laktamaz oluşturan suşlar genellikle aminopenisilin+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına duyarlıdır. *Enterokoklar* sefalosporinlere karşı doğal olarak dirençlidir. Vankomisine yüksek derecede dirençli enterokoklar (VRE) ilk olarak 1986’da saptanmıştır ve o zamandan beri de giderek yayılmaktadır.

1989 yılından bu yana ABD’de vankomisine dirençli enterokok etkenli infeksiyonlarla sık olarak karşılaşmaktadır. Ancak etkin tedavi ajanlarının bulunamaması direnç oluşturan genlerin diğer bakterilere (özellikle *S.aureus*) geçmesi açısından kaygı vericidir. VRE edinilmesindeki risk faktörleri altta yatan ağır hastalık, düşkünlük, YBÜ’de yatış, uzun süren tedavi ve önceden sefalosporinler, vankomisin ya da birden çok antibiyotik kullanılmasıdır. Vankomisinin serbestçe kullanılması VRE yayılımını çarpıcı ölçüde arttırmıştır. 1993’e gelindiğinde ABD’de YBÜ’deki hastalardan elde edilen enterokok suşlarının %14’ü VRE idi. Son 8 yıl içinde aminoglikozidlere vankomisine ve ampiciline karşı çoğul direnç gösteren enterokok suşları bildirilmiştir. Bu suşların yol açtığı infeksiyonlar için şu anda hiçbir tedavi seçeneği yoktur (Gold ve Moellering, 1996).

2.6. YBÜ’de Antibiyotik Kullanımı

YBÜ’de yatmakta olan hastalarda antibiyotik kullanımı diğer servislerde yatan hastalardaki tedavi yaklaşımlarından farklılık gösterir ve antibiyoterapiye yoğun bakımda daha çabuk başlanılmalıdır. Etken patojenin ilk tedaviyle kuşatılması yaşamsal önem taşır. Yaşamı tehdit eden bir infeksiyon geliştiğini gösteren bulgular varsa, klinik mikrobiyolojik tanı hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Sepsis, menenjit, pnömoni ve primer bakteriyemide tedavi acilen başlanılmalıdır. Sonuç olarak, YBÜ hekimi ve infeksiyon hastalıkları konsültan hekimi hastayı beraber değerlendirip gerektiğinde ampirik tedaviye hemen başlamalıdır. Antimikrobiyal tedavinin gerekli kültürler (kan kültürü, trakeal aspirat, idrar, kateter, infekte dekübitüs ülserinden alınabilecek derin doku veya en azından debridman kültürü vb.) alındıktan sonra başlanmasına dikkat edilmelidir (Hancock, 1996).

Yaşamı tehdit eden durumlarda, hekimler tedavide oldukça geniş spektrumlu antimikrobik tedavi başlamayı tercih ederler. Başlanan ampirik tedavinin spektrumu bazen olası infeksiyon etkenini içermeyebilir. Bazı patojenler hemen hemen hiç belirgin klinik sendromlara yol açmaz (örneğin *E.faecalis* hemen hemen hiç pnömoni ya da menenjite neden olmaz). Ayrıca vankomisine dirençli *E. faecalis*, *MRSA*, amikasin dirençli *P.aeruginosa* gibi çoğu yaygın bakteri için evrensel olarak ve her zaman aktif tek bir ajan sözkonusu değildir. Ancak akla gelen tüm olasılıkları

kapsaması için fazla sayıda ajanı tedaviye eklemek mantıklı ve pratik bir yol değildir. Tedaviye eklenen her bir ajan beraberinde istenmeyen ilaç etkileşimleri, süperinfeksiyonları ve maliyet artışında getirmektedir. Özellikle fungemi gelişiminde çoğul antimikrobik tedavilerin rolü kesin olarak bilinmektedir. Acil ampirik tedavi başlanması gereken hasta grubu iyi belirlenmelidir. Burada hızlı laboratuvar hizmeti YBÜ'nün her zaman yardımında olmalıdır. Klinik mikrobiyolojik destek verecek laboratuvarın alınan örneklerle ilgili sonuçları hasta kliniği temelinde değerlendirme yetkisi ve tecrübesinde olması kaçınılmaz bir gerçektir (Itokazu ve ark, 1996; Kunin, 1997).

Hastanın klinik durumu iki veya üç antibiyotiğin kullanımını gerektirebilir. ampirik antimikrobik tedavi kararı ,belirli bir hastanede yaygın olarak kendini gösteren flora hakkında ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında bilgi sahibi olmayı gerektirir. örnek olarak MRSA'nın endemik veya epidemik olduğubir YBÜ'de stafilokoksik bir infeksiyon şüphesinde başlanması gereken ampirik tedavi glikopeptidlerden biri olmalıdır (Lambert ve ark, 1990).

YBÜ'de klinik durumu iyi olmayan hastaların tedavisinde başlanacak antimikrobik ajanın seçimi kadar uygun dozda başlanması ve uygun süre verilmeside önemlidir. Ayrıca başlanacak ajanın farmakodinamik etkinliğine dikkat edilmelidir. Özellikle aminoglikozid, florokinolonlar gibi etkisi konsantrasyona bağlı olan ajanların, beta-laktamlar ve vankomisin gibi hızlı bakteri ölümüne neden ajanların seçiminde bu özellikleri önem kazanmalıdır. Bir hastada yaşamı tehdit eden bir bakteriyel infeksiyon olduğunda birçok uzman belirli patojenlerin kombine rejimlerle optimal olarak tedavi edilebileceğine inanmaktadır. Bu nedenle ampirik yada sipesifik rejimleri planlarken hekimlerin tek bir patojene karşı birkaç ajan seçmeleri gerekebilir. Karbapenemler, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanik asid, sefepim, siprofloksasin, ofloksasin gibi güçlü ajanların bulunmasıyla tek bir bakteriye karşı yapılan kombine tedavi daha fazla tartışılan bir konu haline gelmiştir. Monoterapi hastanın infeksiyon etkeni kanıtlanmış ise düşünülmelidir. Etkin bir tedavi için, kombine tedavi gram negatif enterik çomaklar *P.aeruginosa*'yı, *S.aureus* ve enterokokları kapsamalıdır. Bazı durumlarda kombine

tedavi gerekliliği kanıtlanmıştır, daha önce belirtildiği gibi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında, sinerjistik bir aminoglikozid ve anti *Pseudomonasa* aktiviteli bir beta-laktamla kombine edildiğinde, monoterapiden daha iyi bir yanıt alınmaktadır. Bu nedenle *P.aeruginosa*‘dan şüphelenilen herhangi bir yaşamı tehdit eden durum karşısında, hastanın nştropenik olup olmadığına bakılmaksızın, mutlaka kombine tedavi kullanılmalıdır (Maki, 1989; Lynch, 1993; Mouton ve Beuscart, 1994).

Hekimin kullanılan ilacın farmakokinetiğini de dşşşnmesi gerekmektedir. Tedavi dozlarında değişiklik yapılması gerektiğini bilmelidir. Hastalarda genellikle bşbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, değişmiş dağılım hacimleri ve hipoalbuminemiden bir veya birkaçı sşzkonusudur ve bundan dolayı ilaē dozlarının dikkatli ayarlanması gerekmektedir. Örneğin, 10 L sıvı resşsıtasyonu sonucu hastada dağılım hacmi artmışsa, yşklenen doz dahada artırılabilir. Hastada hipotansiyondan dolayı akut tubuler nekroz gelişirse, daha sonraki doz aralıklarının ayarlanması gerekir (Nordmann ve ark, 1993).

Antimikrobik ajanlar birēok istenmeyen etki ve toksisitenin kaynağı olabilmektedir. Bu istenmeyen etki ve toksisiteler hastanın almakta olduğu diğer ilaēlardan kaynaklananların şzerine eklenmiş olabilir veya bunlarla birlikte gşrşlebilir. Antimikrobik ajan seēimi spesifik bir hastada toksisite gelişebileceği ihtimali ile birlikte ancak bu hastanın bu toksisiteyi ne derece tolere edebileceği olasılığına gşe de belirlenir. Örneğin beta-laktamların aminoglikozidlerden genellikle daha az ciddi toksisiteleri vardır, bu nedenle hastada hipotansiyondan dolayı ağır bşbrek yetmezliği şriner obstrşksiyon, daha önce nefrotoksik ajanlara maruz kalma veya diabetes mellitus varsa, gram-negatif ēomak infeksiyonu tedavisinde tercih edilirler (Özsşt, 1996).

Antimikrobik tedavi rejimlerine karar verirken klinisyen konak florasındaki değişikliklerinin hastalık sonucunu olumsuz etkileyebileceğinide bilmelidir. Kştş klinik gidişi ve şlşmş önlemek iēin kombine rejimlerin gerekli olabileceği doğru olsa da, mşmkşn olduğu kadar kısa sşrede hastaya verilen antibiyotik sayısını azaltmak, potansiyel toksisite sayısını, zararlı ilaē etkileşimini ve konak florasındaki değişimlerinde azalma sağlayacaktır. Antibiyotik baskısı mantar ve antibiyotiklere

dirençli bakteri kolonizasyonuna yol açarak *candida*, *aspergillus*, dirençli *pseudomonas spp.*, *enterokok*, çoğul dirençli gram negatif çomak yada *clostridium difficile*'den dolayı yaşamı tehdit eden süperinfeksiyonlara zemin hazırlar (Reed, 1991).

Özellikle kritik durumda olan hastalarda antibiyotik düzeylerinin izlenmesinin büyük önemine ek olarak toksisiteden kaçınmayı amaçlayan bir izlemin, farmakokinetik parametrelerin tahmininin güç olduğu bir hasta popülasyonunda özel bir yeri vardır. Bu özellikle hemofiltrasyon veya diyaliz gibi işlemlerden geçen ve böbrek, karaciğer fonksiyonları değişiklik gösteren hastalar için düşünülmelidir (Roder ve ark, 1993).

Özellikle beta-laktam ve florokinolonlar gibi geniş spektrumlu ajanlar olmak üzere kritik durumdaki hastaların tedavisi için birçok yeni antibiyotik yoğun bakımda kullanıma girmektedir. Son yıllarda klinik kullanıma giren ajanlardan her birinin antimikrobik spektrum, toksisite profili ve farmakokinetik konularında kendine özgü özellikleri vardır. Bu ilaçların her biri birçok eski alternatifinden daha pahalıdır. Yeni bir antibiyotiğin klinik uygulamaya sokulup sokulmaması konusunda karar verirken, hekimlerin YBÜ'sinde ne kadar fazla sayıda antibiyotik kullanılırsa o kadar fazla hata ortaya çıkacağını bilmeleri gerekmektedir. Her bir antibiyotiğin kullanım özelliklerini hatırlamak zor olabilir. Bu yüzden hekim ve hemşirenin tanımadıkları antibiyotikler kullanıyorlarsa hata olasılığı çok fazla olacaktır. Antibiyotiğin kan-beyin bariyerini geçip geçmediği, daha önce serebrovasküler atak geçirmiş bir hastada kullanılıp kullanılmayacağı, H₂ reseptör blokerleri, sükralfat, proton pompa inhibitörleri ile uyumlu olup olmadığı, karaciğer veya böbrek yetmezliği durumunda dozunun azaltılıp azaltılmayacağı infüzyon hızının ne kadar olması gerektiği gibi konuları hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir. Bu nedenle YBÜ'de kullanılan antibiyotik sayısını, mümkün olduğu kadar sınırlamak iyi olacaktır. Başlanacak tedavinin hastanın infeksiyon etkenine etkili, bakterisid olması, direnç gelişiminin zor olması ve ucuz olmasına dikkat edilmelidir (Saltoğlu, 2000).

2.6.1. YBÜ’de kullanılan antibiyotikler ve direnç durumu

Penisilinler: Birçok gram negatif bakterinin ampisiline karşı gösterdiği dirence bir beta-laktamaz geni olan TEM-1’in kazanılması yol açmaktadır. Bu gen bir plazmid üzerinde yer almaktadır ve *escherichia coli*’deki ampisiline karşı direncin %60’ından sorumludur. SHV-1 öncelikle *klebsiella* türlerinde bulunan ikinci bir beta laktamaz genidir. TEM-1 ve SHV-1 oluşturan bakteriler beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmiş penisilinlere (örneğin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanikasit, tikarsilin-klavulanikasit, piperasilin-tazobaktam) duyarlı kalır (Sieradzki ve Tomasz, 1997).

Sefalosporinler: 1970 ‘lerde bazı gram-negatif çomakların tedavi sırasında sefalosporinlere karşı direnç geliştirdikleri fark edilmiştir. *Enterobacter spp.*, *citrobacter freundii*, *S.marcescens* ya da *p.aeruginosa*’nın yol açtığı infeksiyonlarda %10-20 arasında bakteriyolojik başarısızlık gözlenmiştir. Tedavi sırasında direnç gelişmesine tip1 kromozomal sefalosporinazlar yol açar. Sefalosporinlerle karşılaşmamış suşlar in vitro testlerde duyarlı gözükür. Sefalosporinlerin varlığında bu bakteriler tek bir mutasyona uğrayabilir ve konstitütif olarak yüksek düzeyde beta-laktamaz oluşturabilirler, bunun sonucunda başlangıçta duyarlı olan bakterilerde tedavi sırasında direnç gelişimi indüklenebilir. Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oluşturan gram-negatif enterik çomaklar (özellikle *K.pneumoniae*) son 10 yılda çarpıcı bir biçimde artmıştır. Direnç TEM-1 beta-laktamaz genindeki nokta mutasyonlarının bir sonucudur. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinazlar genellikle beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. Ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam bu suşlara karşı genellikle oldukça etkilidir. TEM-6 ve SHV-1 genlerinin kombinasyonlarından oluşan ve hem sefalosporinlere hem de beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere karşı direnç kazandıran plazmidler kısa süre önce bildirilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çoğu antibiyotik sınıfına karşı direnç kazandıran plazmidler üzerinde kodlanmıştır. Bu tip suşların ortaya çıkmasıyla ilgili risk faktörleri hastanenin yatak sayısının fazla olması, hastanede yatış süresinin uzaması, YBÜ ve diğer servislerde daha önce antibiyoterapi görmesidir. Belli bir antibiyotik sınıfının

aşırı kullanımı bu antibiyotik sınıfına karşı direnç gelişimine yol açabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin (özellikle seftazidim) aşırı kullanımı plazmid aracılı genişlemiş spektrumlu betalaktamazlara, gram negatif enterik çomaklara ya da *P.aeruginosa* 'nın indüklenebilir beta-laktamaz oluşturan suşlarının ortaya çıkmasına bağlı direnç gelişimine yol açabilir. Plazmidlerle ilişkili genişlemiş spektrumlu sefalosporinazların sayısı seftazidimin kullanıma girmesinden sonra çarpıcı ölçüde artmıştır. Seftazidime dirençli *enterobacter* spp. ve *K.pneumoniae* suşlarında son yıllarda doğrusal bir artışı işaret etmektedir. Beta-laktamaz oluşturan gram-negatif enterik çomakların yol açtığı epidemik infeksiyonlar anti-pseudomonal penisilinlere ya da karbapenemlere geçilerek önlenabilir (Spencer, 1994; Spencer, 1996).

Karbapenemler: Karbapenemlerin ilk üyeleri imipenem/silastatin ve meropenem dir. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri ya da penisilinleri hidrolize edebilen bir çok beta-laktamaz tarafından parçalanmaya dayanıklıdır. Kabapenem monoterapisi ağır nozokomiyal infeksiyonlar ya da pnömonilerde yüksek yanıt hızları (%56-80 arasında) sağlar, fakat *P.aeruginosa* etken ise, kabul edilmeyecek kadar yüksek bir klinik başarısızlık gözlenebilir. Monoterapi bazı patojenlerde uygun değildir (özellikle *P.aeruginosa* ve *acinetobacter* spp.) ve antibiyotik direnç gelişimini hızlandırabilir. Karbapenemlere karşı direnç sorunu da giderek büyümektedir. Karbapenem direnci kromozomal beta-laktamazlara, karbapenemazlara geçirgenlikte ya da penisilin bağlayan proteinlere bağlanma afinitesinde değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir. *S.marcescens* *K.peumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia*, *bacterodies fragilis* ve diğer bakterilerde, karbapenemlere karşı direnç kazandıran plazmidler tarafından kodlanan metallokarbapenamazlar saptanmıştır. Karbapenemlerin aşırı kullanımı diğer beta-laktamlara dirençli olabilen çoğul dirençli patojenlerin (örneğin *S.maltophilia*, *B.cepacia* ya da *Acinetobacter* spp.) seçilmesine yol açabilir. Karbapenemler, *Enterobacter* spp., *P.aeruginosa* ve diğer gram-negatif çomaklarda ve diğer beta-laktam antibiyotiklere direnç sağlayan, fakat karbapenemleri etkilemeyen beta laktamazların oluşturulmasını uyarabilir (Trilla, 1996).

Glikopeptidler: Gram pozitif koklar, özellikle *S.aureus*, son yıllarda ensık karşılaşılan YBÜ patojenleri arasında olup direnç sorunu nedeniyle de tedavi giderek zorlaşmaktadır. Glikopeptidler hemen tüm gram-pozitif koklara etkili ajanlardır. Gram negatif çomak etkinlikleri yoktur. Glkopeptidlerden klinik kullanımda olanlar vankomisin ve teikoplanindir. Günümüzde önemli bir direnç sorunu olmamakla birlikte daha önce belirtildiği gibi stafilokoklarda vankomisin MİK değerlerinde artış sözkonusudur. Günümüzde direnç sorunu nedeniyle stafilokok infeksiyonlarında çoğu YBÜ’de ampirik tedavide ilk seçenek ajanlardır. Ancak enterokok direnci konusunda çok dikkatli olmak gerekir (Vahapoğlu ve ark, 1995).

Florokinolonlar: Florokinolonlar gram-negatif çomaklara karşı mükemmel etkinlik yelpazesine ve gram pozitif koklara karşı orta derecede etkinliğe sahiptir. Florokinolonlar beta-laktamazlardan etkilenmediklerinden beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili olabilir. Florokinolonlara karşı hızla direnç gelişebilir ve bu antibiyotik sınıfının etkinliğini azaltabilir, bu direnç DNA girazı ve bakteri hücre duvarı geçirgenliğini ya da her ikisini birden etkileyen mutasyonlara bağılı olabilir. DNA girazı değıştiren kromozomal mutasyonlar sadece kinolonlara direnç kazandırabilir, fakat bakterilerin hücre duvarı proteinlerdeki değışiklikler birçok antibiyotiğe karşı (beta-laktamlar dahil) direnç kazandırabilir. Direncin ortaya çıkmasındaki risk faktörleri daha önce florokinolon tedavisi görmüş olmak, *P.aeruginosa* infeksiyonlarında monoterapi ve uzun süreli profilaksidir. Florokinolonlara karşı direnç önce *P.aeruginosa* ve *S. aureus*’ta bildirilmiştir. Birçok merkezde *P.aeruginosa* ya da *S.aureus* suşlarının %30-50’si florokinolonlara dirençlidir. Gram negatif enterik çomaklarda direnç florokinolonların kullanıma girmesini izleyen ilk 3 yılda çok seyrek görülmüş, fakat son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır. *P.aeruginosa*’da siprofloksasine karşı direnç nozokomiyal suşlarda daha hızlı artmaktadır. Beta laktam antibiyotiklerle kolaylıkla tedavi edilebilecek infeksiyonlarda aşırı florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır (Vahapoğlu ve ark, 1997).

Yeni Antibiyotikler: Henüz ülkemizde bulunmayan ancak yurtdışındaki birçok merkezde prelinik araştırmaları yapılmış ve hatta bazı ülkelerde kullanılmakta olan iki antibiyotik grubu bulunmaktadır. Bu ajanlar streptograminler ve oksazolidinonlardır. Streptograminler, ribozomun 50S alt birimine etki ederek protein sentezini inhibe ederler. Grup A streptograminler peptidil transferaz katalitik merkezinin donör P bölgesine ve akseptör A bölgesine substratın bağlanmasını inhibe ederler. Bu da elongasyon basamağını önler. Grup B streptograminler indirekt olarak peptid zincir oluşumunu etkiler ve donör bölgesinden inkomplet peptidlerin salınımına neden olur. Etki spektrumu olan *S.pneumoniae*, *streptococcus pyogenes*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *streptococcus hemolyticus* ve *listeria monocytogenes* için MİK değeri 1 mg/L olarak belirlenmiştir. Beta laktamlara, makrolidlere, florokinolonlara ve glikopeptid antibiyotiklere dirençli olanlar da dahil olmak üzere gram-pozitif koklar, kinupristin/dalfopristin (Q/D)'ye duyarlıdır. Q/D penisilin ve makrolidlere duyarlı ve dirençli pnömokoklara etkilidir. Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar ve streptokoklar da Q/D'ye duyarlı olarak bulunmuşlardır. *Enterokoklar*, Q/D'ye değişken duyarlılık gösterir. *E.faecalis*'in duyarlılığının az olmasına karşın *E.faecium* duyarlıdır. Vankomisin dirençli *E.faecium* 'a da in vitro etkili bulunmuştur. Linezolid, oksazolidon grubundan bir antibiyotiktir. Özellikle gram-pozitif bakteriler üzerine etkilidir. Penisilin ve sefalosporine dirençli *S.pneumoniae*, *MRSA* ve *VRE* infeksiyonlarında etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Vankomisinle kıyaslandığında oral biyoyararlanımı %100 olduğu için hastaların tedavilerini ayaktan alması büyük rahatlık sağlayacaktır. Bazı çalışmalarda etkinlik açısından vankomisine eş değer olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda ise bakteriyostatik olduğu dikkat çekilmektedir. Bir diğer oksazolidinon olan eperezolid hakkında yeterli çalışma henüz yoktur. (Wishart ve Riley, 1976; Yang ve Wu, 1990; Vila ve ark, 1997).

2.6.2. Gram-negatif çomaklarda direnç durumu

Gram negatif enterik çomak infeksiyonlarına YBÜ'lerinde sık olarak karşılaşılmaktadır. Bu infeksiyonları tedavi etmek amacıyla sık olarak antibiyotik kullanılmakta ve uzun süreli tedaviler yapılmaktadır. Ancak bu infeksiyonlar ile

mücadele ederken antibiyotik direnci gibi önemli bir noktayı detaylı olarak ele almak gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan "Ulusal Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Sistemi" (NNIS) çalışmasında YBÜ'den izole edilen *pseudomonas aeruginosa* 'ların %27.3'ü florokinolonlara dirençli (1995'den 1999'a direnç oranı %55'lik artış göstermiştir), %17.7'si imipenem'e dirençli bulunmuştur. Bu direnç oranları diğer etkenler ve antibiyotikler arasında da vardır (Cardo ve ark, 2001).

ABD'de 1996-1999 yılları arasında 23 hastanede gerçekleştirilen bir başka çalışmada (ICARE) yüksek direnç oranlarına dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada 1997-1998 yılları ile 1998-1999 yılları arasında YBÜ'den izole edilen siprofloksasine dirençli *P.aeruginosa* prevalansının arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak YBÜ dışı kliniklerde siprofloksasine dirençli *escherichia coli* ve *P. aeruginosa* prevalansının arttığı da saptanmıştır.

Gram negatif çomaklar arasında direnç oranlarının artmasının en önemli nedenlerinden biri antibiyotik kullanımıdır. Bunu ortaya koyan ilk çalışmalardan biri Chow ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacter spp.*'lerin ortaya çıkışı gösterilmiştir. Kırkışık merkezde yapılan bir çalışmada 35000 gram negatif çomak izolatu değerlendirilmiş ve birçok antibiyotiğin etkinliğinde %6 oranında düşme saptanmıştır (Chow ve ark, 1991; Fridkin ve ark, 2002; Jones, 2003).

2.6.3. Gram-pozitif koklarda direnç durumu

ABD'deki "NNIS"sistemine bağlı hastanelerdeki YBÜ'lerde bakteriyemi etkenleri arasında ilk üç sırayı *koagülaz-negatif stafilokoklar* (KNS) (%33.5), *S.aureus* (%13.4) ve enterokoklar (%12.8) almaktadır. Nozokomiyal pnömonilerde en sık etkenler sıralamasında *S.aureus* ve *P.aeruginosa* (%17.4) ilk sırayı paylaşırken, cerrahi alan infeksiyonlarında da ilk üç sırada enterokoklar, KNS ve *S.aureus* yer almaktadır.

S. aureus penisilinlere yakın zamana kadar duyarlı idi, ancak inaktive edici enzimlerin (örn.beta –laktamazlar) üretilmesi sonucu penisilin direnci gelişti.1960'lı yıllarda Londra 'da ilk kez metisiline dirençli suşlar izole edildi. 1970'in sonlarına doğru stafilokoklarda metisilin direnci tüm dünyaya yayılmaya başladı ve 1975'de ABD hastanelerinde %2.4 oranında iken 1991'de bu oran %29'lara kadar çıkmıştır. Avrupa YBÜ infeksiyonları prevalansı çalışmasında (EPIC) ortalama MRSA oranı %59.6 iken en yüksek oran %81 ile İtalya'da saptanmıştır (NNIS, 1999; Neuhauser ve ark, 2003).

Stafilokoklarda glikopeptid duyarlılığı: *S.aureus*, vankomisine ve teikoplanine karşı duyarlıdır. *Stafilokoklarda* glikopeptidlere karşı duyarlık azalması nadir de olsa bildirilmiştir. Vankomisine orta duyarlı *S.aureus* ilk kez 1996 yılında Japonya'dan bildirilmiştir. Stafilokoklarda vankomisin direnci ise ilk kez 2002'de bildirilmiştir. Butür direnç gösteren bakterilerin henüz olgu bazında bildirilmiş olması antibiyotik direnci ile mücadelede olumlu bir gelişmedir (Hiramatsu ve ark, 1997; CDC, 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalında 2008-2009 yılları arasında solunum yetmezliği tanısıyla mekanik ventilatöre bağlanarak takip edilen hastalardan alınan kan, bronkoalveolar lavaj ve idrar kültür sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilerek yapılmıştır.

3.2. Yöntem

Çalışmaya alınan hastalar 48 saatten daha uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalardı. Hastalardan yatışlarının ilk gününde ve yatış süreleri içinde ateş şikâyeti olduğunda trakeal aspirat, kan ve idrar örnekleri alındı. Alınan klinik materyallerin kültür işlemleri ve kültürde üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Alınan kan kültürleri, BACTEC 9240 kan kültür sisteminde (Becton-Dickinson, USA) değerlendirildi. Üreme saptanan örnekler gram boyama ile değerlendirildi. İzole edilen mikroorganizmalar klasik yöntemlerle tanımlandı, tanımlanan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine uygun olarak Kirby - Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı.

3.2.1. Bakteri İzolasyonu

3.2.1.1. Alınan materyaller cinsine göre incelenecek olursa;

1. Bronkoalveolar lavaj ve idrar usulüne uygun olarak alınıp %5 Koyun Kanlı Brain Heart İnfüzyon Agar, Eozin Metilen Blue (EMB) Agar ve Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyerlerine ekildi. 18-24 saat 37°C de inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojisi, mikroskopik ve biyokimyasal özellikleri göz önünde bulundurularak bunlardan gram negatif mikroorganizmalar ve stafilokoklar; Sceptör (Becton Dickinson-USA)'un

identifikasyon panellerine alındı. Mikroorganizmanın identifikasyonu ve MIC değerleriyle birlikte antimikrobiyal hassasiyet testi sonuçları bu panellerde tespit edildi.

2. Kan usulüne uygun olarak ve sterilizasyon-dezenfeksiyon kurallarına uyularak Bactec 9240 (Becton Dickinson-USA) ve Bac T Alert (Organon Teknika-USA) kan kültür sistemlerine ait şişelere alındı. Üreme pozitif olarak okunan şişelerden alınan materyaller, %5 Koyun Kanlı Brain Heart İnfüzyon Agar, Eozin Metilen Blue (EMB) Agar ve Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyerlerine ekildi. Buralarda üreyen bakterilere yukarıda anlatılan işlemler uygulanarak identifikasyon ve antimikrobiyal hassasiyet testleri yapıldı.

3.2.1.2. Disk difüzyon yöntemi

Bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığı Kirby–Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M2-A9 önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton agarda yapıldı (Spencer, 1996). Steril, tek kullanımlık, 15 cm çaplı petri plaklarına 4 mm yükseklikte besiyeri olacak şekilde Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) döküldü ve kullanılıncaya kadar buzdolabında +4°C’de bekletildi. Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspanse edildi. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı. Plakların kurumasından sonra üretici firmalardan sağlanan antibiyotik diskleri plaklara apliedi.

Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri; piperasilin 100 µg, tikarsilin 75 µg, seftazidim 30 µg, gentamisin 10 µg, piperasilin-tazobaktam 100 µg/10 µg, tikarsilin/klavulonat 85 µg, tetrasiklin 30 µg, doksisiklin 30 µg, siprofloksasin 5 µg, levofloksasin 5 µg, tigesiklin 15 µg (Oxoid, İngiltere), ampisilin/sulbaktam 20 µg/10 µg, sefepim 30 µg, sefotaksim 30 µg, seftriakson 5 µg, imipenem 10 µg, meropenem 10 µg, tobramisin 10 µg, amikasin 30 µg, trimetoprim/sulfametaksazol 1.25 /23.75 µg, aztreonam 30 µg, rifampisin 30 µg, polimiksin B 300 µg ve kolistin 10 µg

(Bioanalyse, Türkiye) idi. Her *acinetobacter* kökeni için çapı 15 cm olan iki petri kutusu kullanıldı. Petri kutularının her birine 12 antibiyotik diski kenardan 15 mm, birbirinden 25–30 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. Petri kutuları 35–37°C’de, 18–24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü. Elde edilen sonuçlar CLSI kriterlerine göre Tablo 2’te belirtildiği şekilde duyarlı (S), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) olarak yorumlandı.

3.3. İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

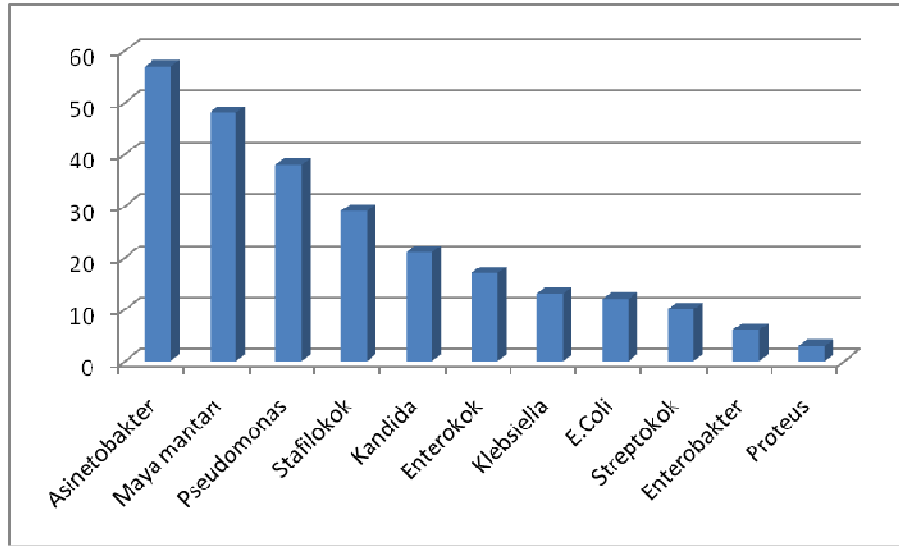
3. BULGULAR

Bu çalışma, Ocak 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Yoğun Bakım Bilim Dalında mekanik ventilatöre bağlı hastalardan alınan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu süre içerisinde toplam 125 hastadan toplam 375 sonuç elde edildi. Bu susların 126'sı idrar, 110'u BAL ve 135'i kan olan örneklerden elde edildi. İzole edilen etkenler Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastalardan alınan materyallerin 254'ünde üreme gözlenmiştir. Tablo 2'de gram negatif mikroorganizmaların, Tablo 3'de gram pozitif mikroorganizmaların ve Tablo 4'de kandida'nın duyarlılık sonuçları gösterilmiştir.

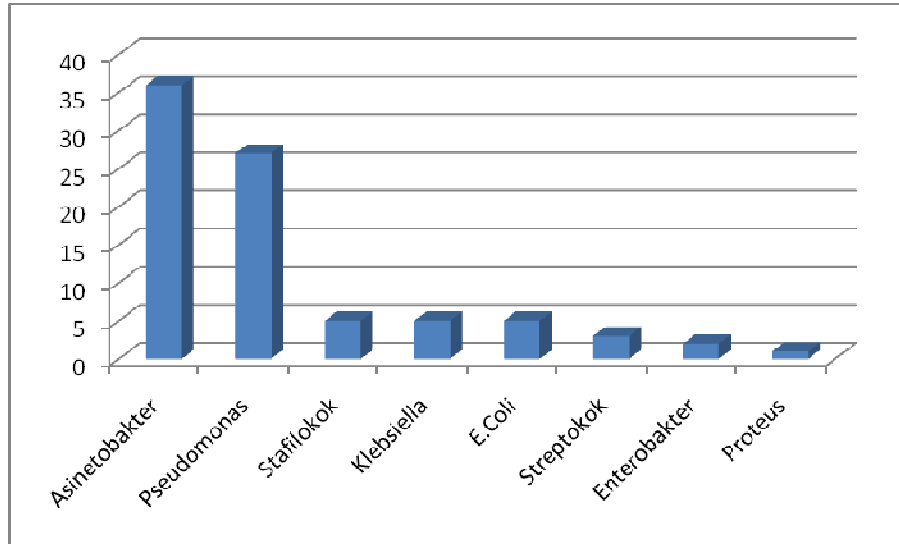
Şekil 1'de tüm örneklerde, Şekil 2 kan, Şekil 3 BAL ve Şekil 4 idrar kültür sonuçlarını göstermektedir. Şekil 5, 6, 7, 8, 9 ve 10'da kültürlerde elde edilen izolatlara göre antibiyotik duyarlılık sonuçları verilmektedir.

Tablo 1. Çalışmada elde edilen etkenlerin sayı ve yüzde oranları

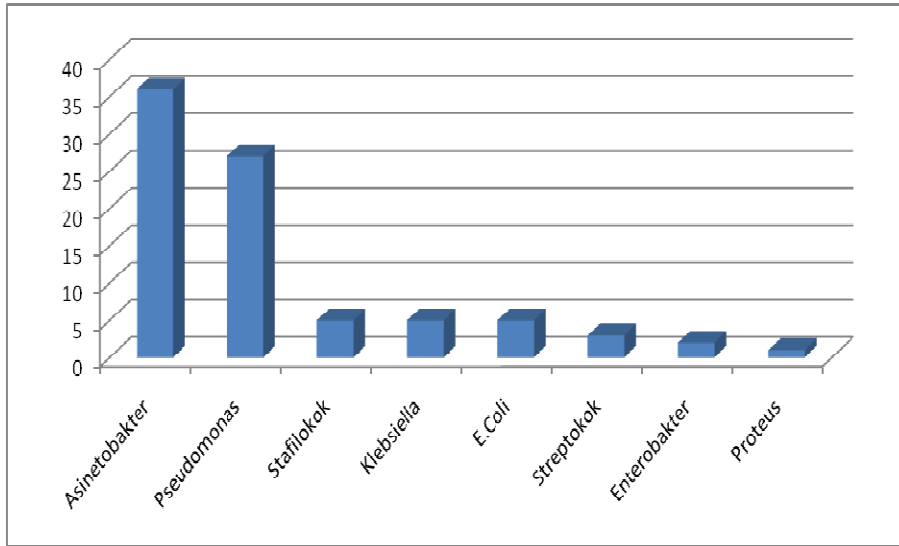
Sıra	Etken	Toplam		Kan		BAL		İdrar	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	<i>Stafilokok</i>	29	11.4	24	22.6	5	6	-	
2	<i>Enterokok</i>	17	6.7	14	13.2	-		3	4.7
3	<i>Klebsiella</i>	13	5.1	6	5.6	5	6	2	3.1
4	<i>Asinetobakter</i>	57	22	17	16	36	42.9	4	6.3
5	<i>Pseudomonas</i>	38	15	10	9.4	27	32.1	1	1.6
6	<i>Kandida</i>	21	8.3	8	7.5	-		13	2.0
7	<i>Maya mantarı</i>	48	18.9	12	11.3	-		36	56.3
8	<i>Enterobakter</i>	6	2.4	3	2.8	2	2.4	1	1.6
9	<i>Proteus</i>	3	1.6	2	1.9	1	1.2	-	
10	<i>E. Coli</i>	12	4.7	5	4.7	5	6	2	3.1
11	<i>Streptokok</i>	10	3.9	5	4.7	3	3.6	2	3.1
	Toplam	254	100	106		84		64	



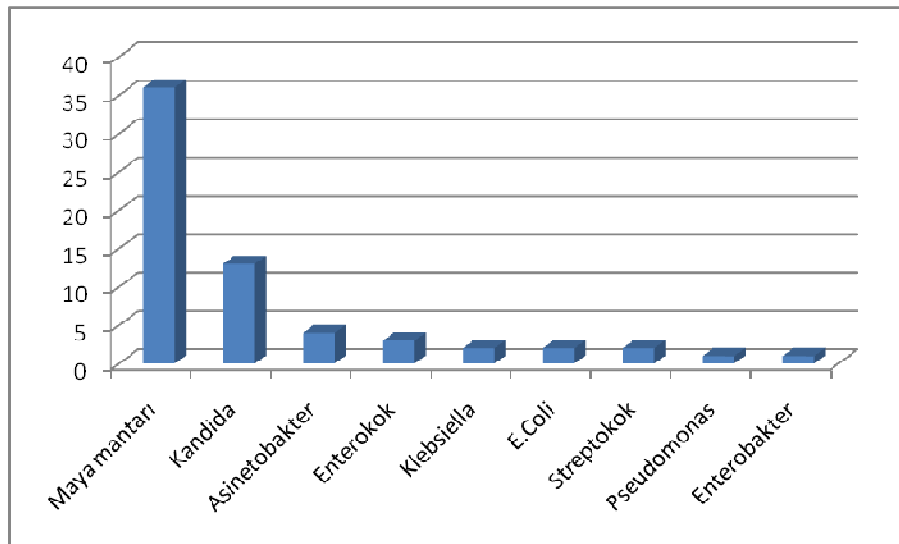
Şekil 1. Kan, BAL ve idrar materyallerinde üreme gözlenen etkenler



Şekil 2. Kan kültüründen elde edilen izolatlar



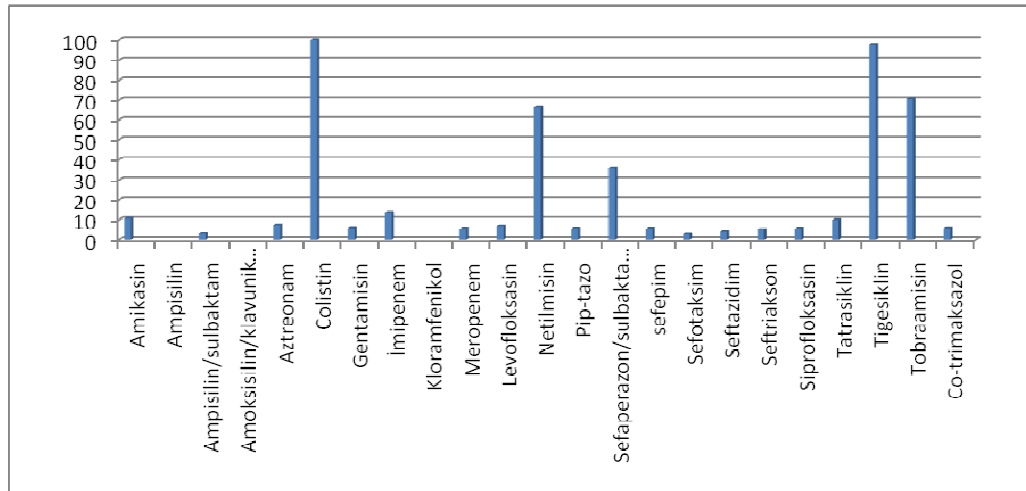
Şekil 3. BAL kültüründen elde edilen izolatlar



Şekil 4. İdrar kültüründen elde edilen izolatlar

Tablo 2. Gram negatif mikroorganizmaların duyarlılık sonuçları

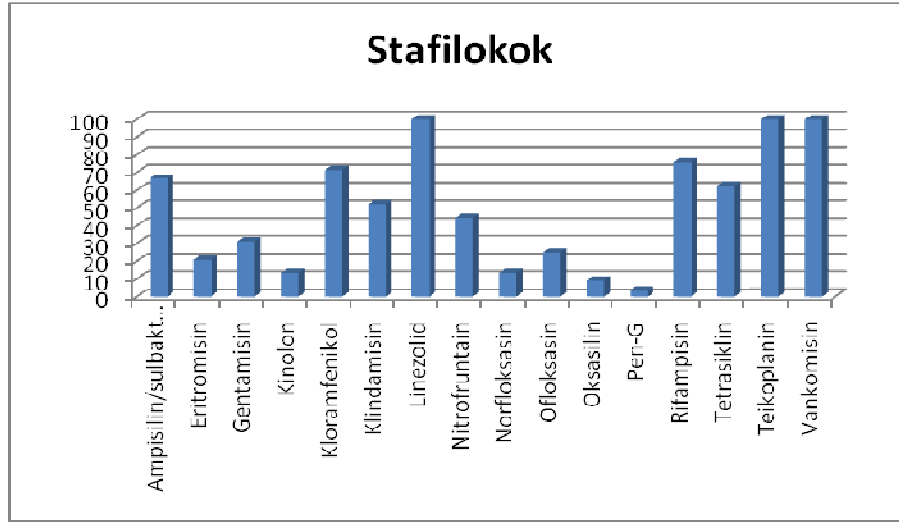
Antibiyotik	<i>Asinetobakter</i>			<i>Psödomonas</i>			<i>Klebsiella</i>			<i>E. Coli</i>		
Hassasiyet, %	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Amikasin	10.7	89.3	-	92.1	7.9	-	66.3	33.3	-	90.9	-	9.1
Ampisilin								100	-		100	
Ampisilin/sulbaktam	2.9	97.1	-						-			
Amoksisilin/klavunik asit							-	100	-	25	75	-
Aztreonam	7.3	92.7	-	72.2	26.7	11.1	8.3	91.7		45.5	54.5	
Colistin	100	-	-	100					-			
Gentamisin	5.8	90.4	3.8	83.3	11.2	5.5	45.5	54.5		54.5	45.5	
İmipenem	13.5	86.5	-	86.8	10.6	2.6	-	100	-	100	-	-
Kloramfenikol				-	86.7	13.3	16.6	83.4	-	90.9	9.1	
Meropenem	5.5	94.5	-	93.3	6.7	-			-			
Levofloksasin	6.8	93.2	-	86.1	13.9	-			-			
Netilmisin	66.7	24.4	8.9	82.6	12.1	4.3	75	25	-	100	-	-
Piperasilin/Tazobaktam	5.5	94.5	-	86.8	10.6	2.6	91.7	8.3	-	63.6	18.2	18.2
Sefaperazon/sulbaktam	35.7	47.6	16.7	83.3	16.7		80	10	10	80	20	-
Sefepim	5.5	94.5	-	81.6	13.1	5.3			-			
Sefotaksim	2.6	97.4	-	37.9	62.1	-		100	-	42.9	57.1	-
Seftazidim	3.9	92.2	3.9	76.3	13.2	10.5	9	91	-	50	50	
Seftriakson	5.2	94.8	-	66.7	33.3	-			-			
Siprofloksasin	5.5	94.5	-	81.6	10.5	7.9	16.6	83.4	-	27.3	72.7	
Tetrasiklin	10	90	-				25	75	-	37.5	62.5	
Tigesiklin	97.4	-	2.6						-			
Tobramisin	70.7	29.3	-	81.8	13.7	4.5	14.2	83.8	-			
Trimetoprim/sulfametaksazol	5.7	90.5	3.8	11.8	98.2	-	8.3	91.7	-	18.2	81.8	



Şekil 5. Asinetobakter'e karşı elde edilen duyarlılık sonuçları

Tablo 3. Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları

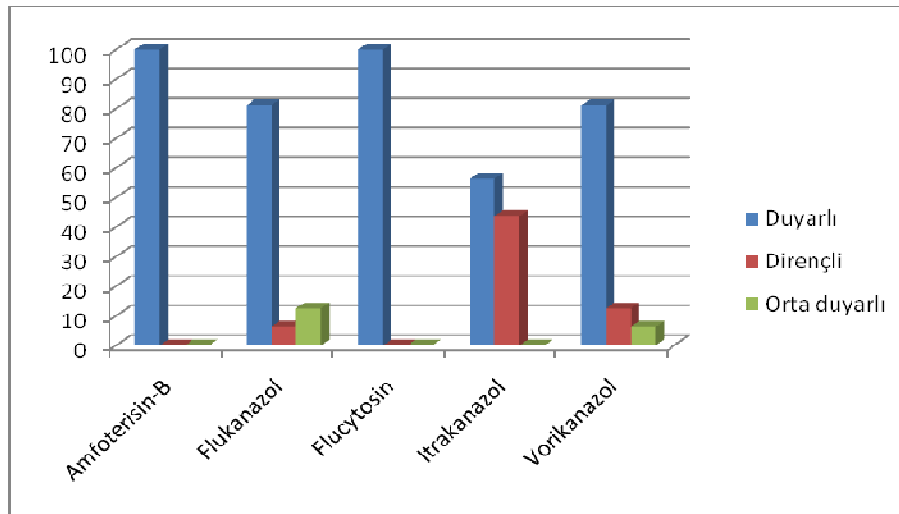
Antibiyotik	<i>Stafilokok</i>			<i>Enterokok</i>			<i>Streptokok</i>		
Hassasiyet, %	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Ampisilin/sulbaktam	66.7	33.3	-					100	
Ampisilin					100			100	
Aztreonam								100	
Eritromisin	20.6	76	3.4	7.1	92.9				
Fusidik asit		100							
Gentamisin	31	69		31.3	68.7		66.6	33.4	
İmipenem							100		
Kinolon	13.3	86.7		21.4	78.6				
Kloramfenikol	71.4	28.6		50	50				
Klindamisin	52	48							
Linezolid	100			100					
Levofloksasin							40	60	
Meropenem							100		
Nitrofrontain	44.4	55.6		60	40				
Norfloksasin	13.3	86.7							
Ofloksasin	25	75							
Oksasilin	9.1	80.9							
Piperasilin/tazobaktam							50	40	10
Penisilin-G	3.4	96.6		6.6	93.4				
Rifampisin	76	24		23	77				
Sefazolin								100	
Sefepim								100	
Sefotaksim							40	60	
Seftazidim								100	
Sefuroksim								100	
Seftriakson								100	
Siprofloksasin							33.3	66.7	
Tetrasiklin	62.5	37.5		62.5	37.5		60	40	
Teikoplanin	100			100					
Trimetoprim/sulfametaksazol	42.9	47.1					37.5	62.5	
Vankomisin	100			100			100		



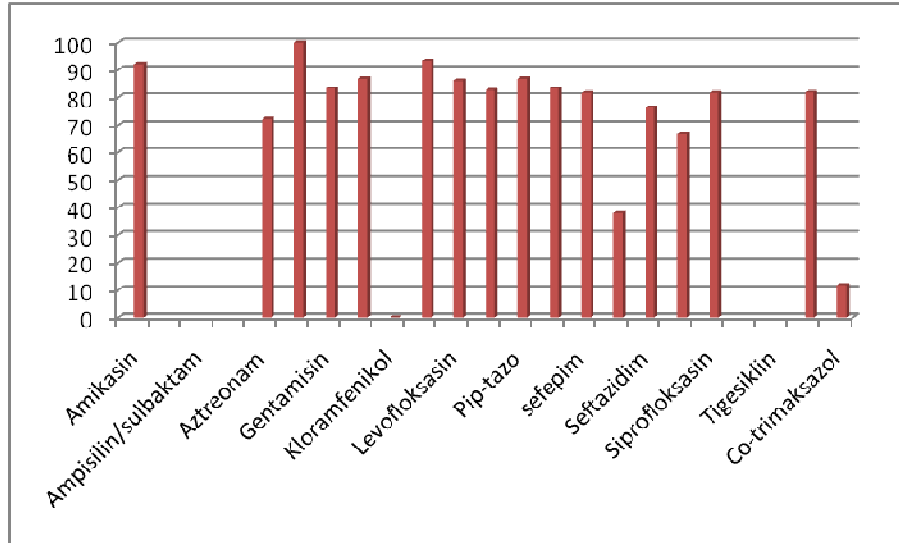
Şekil 6. *Stafilokok* türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları

Tablo 4. *Kandida* kültür duyarlılık sonuçları

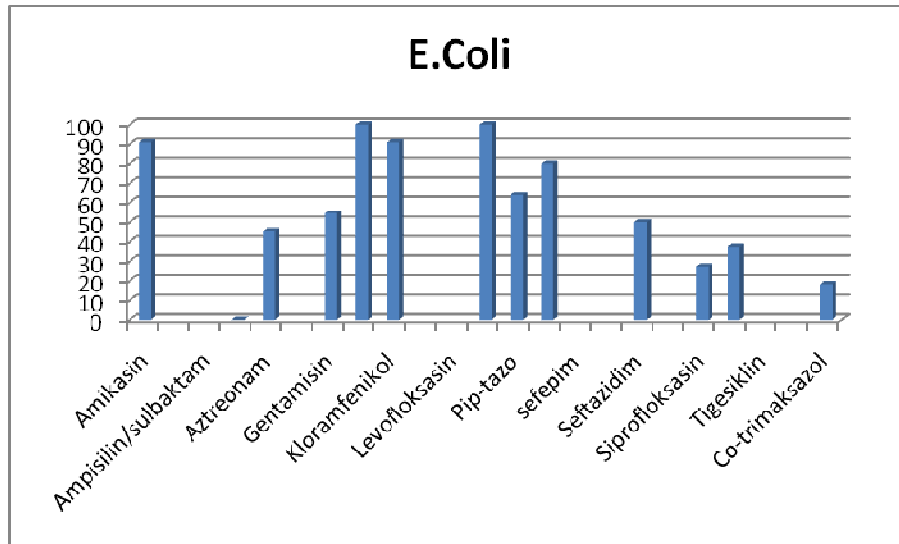
Antibiyotik	<i>Kandida</i>		
Hassasiyet, %	0	1	2
Amfoterisin-B	100	-	-
Flukanazol	81.2	6.3	12.5
Flucytosin	100	-	-
Itraknazol	56.3	43.7	-
Vorikanazol	81.2	12.5	6.3



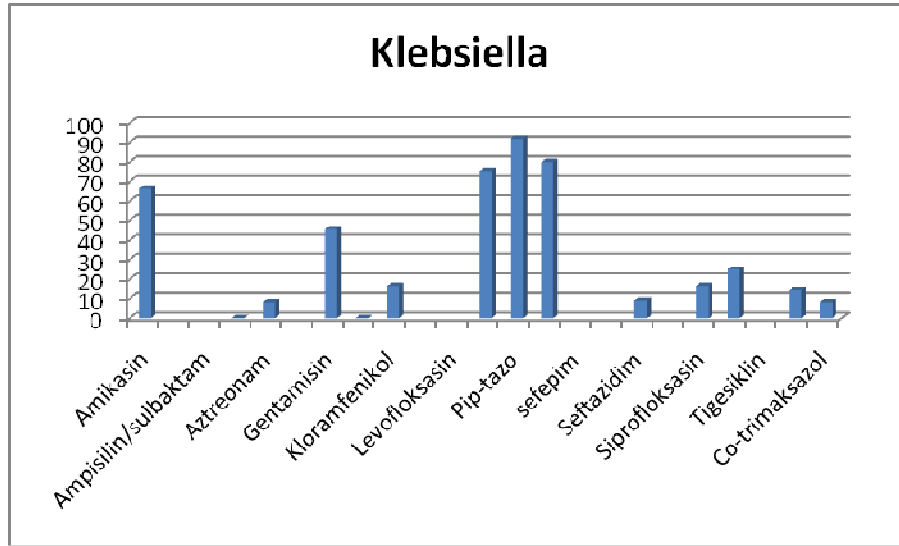
Şekil 7. *Kandida* duyarlılık sonuçları



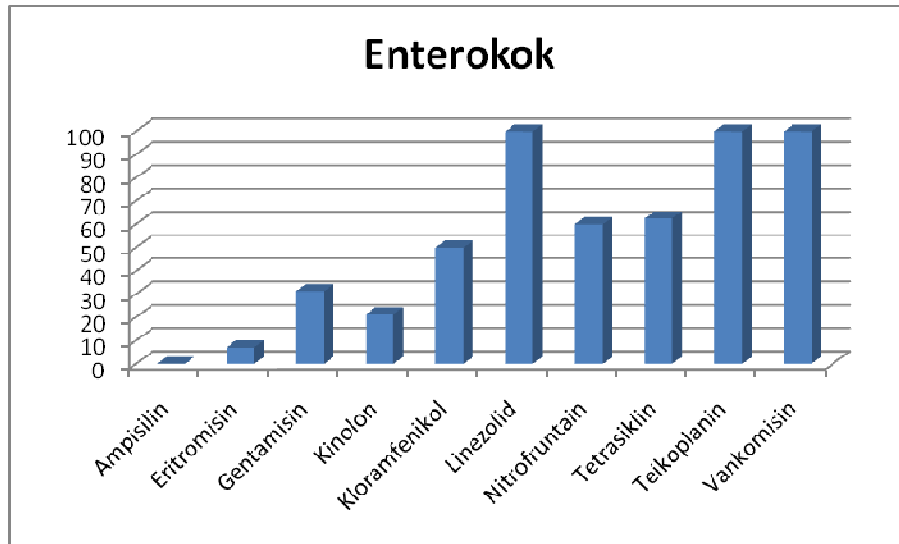
Şekil 8. *Pseudomonas* türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları



Şekil 9. *E.coli*'ye karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları



Şekil 10. *Klebsiella*'ya karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları



Şekil 11. *Enterokok* türlerine karşı elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yoğun bakım üniteleri hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HKİ) için yüksek riskli olup HKİ'lerin %20-25'i YBÜ'de gelişmektedir. YBÜ'deki hastalarda HKİ gelişme riski hastanelerin diğer kısımlarından 5-7 kat daha fazladır (Vincent ve ark, 1995). Mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter uygulanması gibi invaziv girişimler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı YBÜ'de dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının önemli nedenlerindendir (Harmancı ve ark, 2002). Antibiyotik direnci tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi yoğun bakımlarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir. Bu direncin oluşmasında en başta gelen problem antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı gelmektedir. Bu nedenle dirençli mikroorganizmalar ile oluşan ventilatör ilişkili Pnömoni (VIP) yoğun bakımlarda hastane kökenli enfeksiyonları açısından önemli mortaliteye (%35-50) sahiptir. Yüksek mortalite nedenleri arasında, yüksek riskli ve potansiyel çoklu antibiyotik dirençli *pseudomonas* ya da *acinetobacter* türleri ile meydana gelen bakteriyemiler ve uygunsuz antibiyotik tedavisi yer almaktadır (Rumbak, 2005). VIP'ten sorumlu mikorganizmalar öncelikle bakteriyel patojenler, daha nadir olarak viral ya da fungal patojenler olmakla beraber polimikrobiyal olabilir. En sık rastlanılan bakteriyel patojenler %75'e varan oranlarla aerobik gram negatif basillerdir (Kollef, 2005). Uysal ve ark. (Uysal ve ark, 2006) solunumsal yoğun bakım ünitesinde gelişen VIP olgularının BAL sıvından alınan kültürlerin %78'inde *acinetobacter* ve *pseudomonas* izole edildiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda alınan kültürlerin tümünde %37 oranında *acinetobakter* ve *pseudomonas* üremiş olup, her iki mikorganizma BAL kültür sonuçlarının %75'inde üremiştir. Bu sonuçlar Uysal ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu idi.

Esen ve ark. (Esen ve ark, 2004) 56 yoğun bakımda bir günlük nokta prevalans çalışması yaparak %28 oranında alt solunum yolu, %23.3'ünde kan ve %15.7'sinde idrar yolu enfeksiyonu en sık enfeksiyonu olup, bu enfeksiyonlarda izole edilen mikroorganizmalar arasında en sık *pseudomonas aeruginosa* (%20.8), *stafilokok aureus* (%18.2), *acinetobakter türleri* (%18.2) ve *klebsiella* (%16.1) idi.

Bizim çalışmada ise *asinetobakter*, *psödomonas*, *maya mantarları* ve *stafilokok* ilk 4 sırada en sık görülen mikroorganizmalar idi.

Leblecioğlu ve ark. (2002)'nın çalışmasında ise çok merkezli olarak yapılan yoğun bakımlarda en sık izole edilen mikroorganizmalar *Pseudomonas* türleri (% 28.2), *E. coli* (%19.2) ve *klebsiella* türleri (%19.1) idi. Bizim çalışmada ise en sık görülen mikroorganizma *Asinetobakter* ve *Pseudomoas* türleri idi. *E. coli* ve *Klebsiella* daha az sıklıkla gözlendi.

Her ne kadar yapılan çalışmalarda gram negatif bakteriler sıklıkla görülmesine rağmen son yıllarda YBÜ'lerinde izole edilen bakteri popülasyonunda gram negatif bakteriler ile birlikte *S. aureus* sıklığında da artma gözlenmektedir. Bir çalışmada *stafilokok aureus* %21.9, *pseudomonas aeruginoza* %9.7, *E.Coli* %6.5, *asinetobakter* %8.1, *enterokok* %10.9, *KNS* %44.9 ve *maya mantarları* %9.3 bulunmuştur (İnan, 2002). Trouillet ve ark. (Trouillet ve ark, 1998) çalışmasında *P. aeruginosa* sıklığı %15.9 ve *S. aureus* sıklığı %21.3 olarak bildirilmiştir. EPIC çalışmasında ise yoğun bakım enfeksiyonlarında en sık %30 oranında *S. aureus* ve *enterobacterceae* izole edilmiştir (Vincent ve ark, 1995). Rello ve ark (Rello ve ark, 2003) çalışmalarında *S. aureus* %15.9, *P. aeruginosa* %33.9 ve *A. baumannii* %12.6 oranında izole edilmiştir. Namıduru ve ark'nın (Namıduru ve ark, 2004) ventilatörle ilişkili pnömonili (VİP) hastalarda yapmış oldukları çalışmada *S. aureus* (%30) ile birlikte *P. aeruginosa* (%33.9) etken olarak üretilmiştir. Sevinç ve ark (Sevinç ve ark, 2001) çalışmasında ise HKP'lerde en sık %36 *P. aeruginosa*, %22.8 *acinetobacter* ve 3. sıklıkta %16.8 *S. aureus* üretilmiştir. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada VİP'li hastalarda %36 oranında *P. aeruginosa*, ikinci sıklıkta ise %19 oranında *S. aureus* etken olarak izole edilmiştir (Uzel ve ark, 1999). Bizim çalışmamızda tüm kültürlerde birinci sırada %22 oranla *asinetobakter*, ikinci sırada *maya mantarları* (%18.9), üçüncü olarak *pseudomonas* (%15) ve dördüncü sırada *stafilokok* (%11.4) yer aldığı gözlendi.

Acinetobacter tarafından oluşturulan HKİ sayısı son yıllarda arttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (Villers ve ark, 1998). Bunun sebebi yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli suşların ortaya çıkmasıdır (Aksaray ve ark,

2000). *Acinetobacter* türleri dış kaynaklı olduğu için sıklıkları değişmektedir. SENTRY Kuzey Amerika Antibiyotik Çalışma grubu solunum yolu enfeksiyonlarının %2.6-9.3'ünü *acinetobacter* enfeksiyonlarının oluşturduğunu bildirmişlerdir (Gales ve ark, 2001). Avrupa'da ise tüm bakteriyemilerin %2.6'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Fluit, 2001). İspanyada 40 YBÜ'de yapılan çalışmada VIP'li olguların %6.7'sinde *acinetobacter* neden olarak gösterilmiştir (Alvarez ve ark, 2002). Son yıllarda nazokomiyal enfeksiyonların en sık nedenleri arasında yer almakla birlikte YBÜ enfeksiyonlarının yaklaşık olarak %20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (Corbella ve ark, 2000). Bizim çalışmada da *asinetobakter* en sık görülen mikroorganizma idi.

Antibiyotik direnç oranlarına göre çalışmamızda elde edilen veriler şöyle idi; Asinetobakter türlerinde en duyarlı antibiyotikler colistin (%100), tigecyclin (%97), netilmisin (%66.7) ve tobramisin (%70.7) idi. İmipenem direnci %86.5, meropenem direnci %94.5, Amikasin direnci %89.3 idi. *Pseudomonas* türlerinde ise en duyarlı antibiyotikler amikasin, colistin, meropenem ve levofloksasin idi. Dirençli antibiyotiklerin başında ise sefotaksim ve kloramfenikol geliyordu. *Klebsiella* türlerinde ise en duyarlı antibiyotikler amikasin, pip-tazo ve sefaperazon-sulbaktam, en dirençli antibiyotik ise imipenem idi.

Yücesoy ve ark. (2000) 'nın çalışmasında imipenem duyarlılığı asinetobakter için %54.1, *E.coli* için %98.2, *Pseudomonas* için %60.2 idi. Günseren ve ark. çalışmasında ise Asinetobakter için imipenem duyarlılığı %71.2, *E.coli* için %92 ve *Pseudomonas* türleri için %68.6 idi. Aksaray ve ark. çalışmasında Asinetobakter için %55.5, *E.coli* için %99.3, *Pseudomonas* için %84.8 idi. Bizim çalışmada imipenem duyarlılığı Asinetobakter için çok düşük olup %13.5, *E.coli* için %100 ve *Pseudomonas* türleri için %86.8 idi.

Pseudomonas'ın antibiyotik direnç oranları son 20 yılda artmaktadır (Trouillet, 2005). Yapılan çalışmalarda dirençli *P. aeruginosa* sıklığı imipenem için %17.7, kinolonlar için % 27.3 ve 3. kuşak sefalosporinler (seftazidim dahil) için %26.4 olarak rapor edilmiştir (NNIS, 2001). Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Nazokomiyal Enfeksiyon Çalışma Grubunun 1994 ve 1998 verilerine göre YBÜ

hastaları arasında imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolasyonu %32 olarak bildirilmiştir (Haris ve ark, 2002). Avrupa YBÜ'lerinde ise %2 ile %37 arasında değişmektedir (Hanberger ve ark, 1999). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın imipenem direnç oranını %52 olduğu ve giderek bu direnç oranının arttığı bildirilmiştir (Aksaray ve ark, 2000). Bizim çalışmada ise bu çalışmaların aksine imipenem direnci %10.6 idi.

E. coli beta-laktam antibiyotiklere oldukça duyarlıdır. YBÜ'lerinden izole edilen ve pnömoniye neden olan suşların penisilin, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılık oranları hastanenin diğer bölümlerinden elde edilen suşlardan daha düşüktür (Harmancı ve ark, 2002). Güney Avrupa YBÜ'lerinde yapılan bir çalışmada *E. coli*'nin seftazidime direnci %9 bulunurken bu oran Avrupa'nın diğer ülkelerinde yapılan çalışmalarda %0-4 rapor edilmiştir (Hanberger ve ark, 2001). Bizim çalışmada *E.coli*'ye en duyarlı antibiyotikler Amikasin, imipenem, netilmisin ve sefaperazon-sulbaktam idi. Seftazidim direnci ise %50 idi. Dirençli antibiyotikler ise siprofloksasin (%72.7)

S. aureus insan bakteriyel patojenlerinin en virulan olanlarından biridir. *S. aureus*'da metisilin direnci tüm dünyada major problemdir. EPIC çalışmasında metisilin direnci %60 bulunmuştur (Vincent ve ark, 1995). Avrupa'daki birçok YBÜ'de metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranı %50'nin üzerindedir ve en yüksek direnç oranları Güney Avrupa ülkelerinde görülmüştür (Rubin ve ark, 1995). Ülkemizde yapılan iki çalışmada üretilen *staphylococcus* suşlarında MRSA %72.1 ve %82 rapor edilmiştir (80,85). MRSA'ların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahiptir ve çok ilaca direnç özellikleri bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. MRSA'da glikopeptid direnci yaygın görülür (Hanberger ve ark, 2001). 15000'den fazla *S. aureus* suşunun toplandığı dünya çapında çok merkezli SENTRY çalışmasında suşların hiçbirinde vankomisin direnci yok iken teikoplanin direnci sadece %0.03 rapor edilmiştir (Diekema ve ark, 2001). Bizim çalışmamızda stafilokok türlerin hepsi %100 oranında vankomisin, linezolid ve teikoplanin'e duyarlı idi.

Sonuç olarak hastane kökenli (HKP) ve ventilatör ile ilişkili pnömoniler (VIP) antibiyotik tedavisindeki gelişmelere, çok iyi destek bakım şekillerine ve koruyucu önlemlerin yaygın olarak kullanılmasına rağmen halen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. HKP'nin tanı, tedavi ve izleminde göğüs hastalıkları, yoğun bakım uzmanları, enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji uzmanları ile mikrobiyologlar, hastane epidemiyologları çok yakın işbirliği içinde olmalıdır. Bu nedenle hastane kökenli enfeksiyonları kontrol ve önlemede etkinliğin iyi bir göstergesi hastanelerde yürütülen sürveyans çalışmalarıdır. HKP en sık görülen hastane enfeksiyonudur ve aynı zamanda %20–70 arasında (ortalama %30) değişen mortalite ile enfeksiyon nedenli ölümlerin başında gelmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak hem gram (+) kok hem de gram (-) basiller arasında bakteriyel direnç endişe verici bir durumda hızla artmaktadır. Dirençli suşlar ile kolonizasyon ve enfekte olma yetersiz antibiyotik tedavisi ile birlikte fazla miktarda antibiyotik kullanılmasının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada 2008 yılı içinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Yoğun Bakım Bilim Dalında yatan hastalardan alınan kan, bronkoalveolar lavaj ve idrar kültür sonuçları ve elde edilen izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçlarını araştırdık. Yoğun bakıma yatan 125 hastadan toplam 375 kültür alındı. Bu kültürlerin 135'i kan, 126'sı idrar ve 110'u BAL örneklerinden oluşmaktaydı. Alınan bu kültürlerden 254 örnekte üreme gözlemlendi. Üreme gözlenen mikroorganizmalardan en sık olarak *asinetobakter* türleri (%22) gözlemlendi. İkinci sıklıkta özellikle idrar kültürlerinde olmak üzere maya mantarları (%18.9) idi. Bu etkenlerin direnç durumlarına bakıldığında colistin *asinetobakterler* için %100 duyarlı, tigesiklin için %97.4, tobramisin için %70.76 ve netilmisin için %66.7 idi. Gram pozitif mikroorganizmalardan *stafilokok* türleri için oksasiline direnci %80.9 olup linezolid, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 idi.

Yapılan çalışmalar ve yayınlanan kılavuzlar ile YBÜ enfeksiyon tedavisinde genel bir görüş birliği ortaya çıkmıştır. Bunlar; 1- Enfeksiyona neden olan muhtemel mikroorganizmaları kaplayacak şekilde erken olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması, 2- Kılavuzlar kullanılarak YBÜ'lerinde uygun ve gerçekçi antibiyotik kullanım politikaların sağlanması, 3- Lokal rezistans ve duyarlılık test

verilerinin belirlenmesi, 4- YBÜ'sine alınan hastaların daha önceki antibiyotik kullanma hikayesi, 5- Mikrobiyolojik verilere göre De-eskalasyon uygulanması, 6- Erken veya geç başlangıçlı enfeksiyon tanımı yapılarak uygun tedavinin başlanması, 7- Antibiyotik rotasyonlarının uygulanması ile direnç gelişiminin önlenmesidir.

ÖZET

Uzun K. Bir yıllık yoğun bakım enfeksiyonlarından elde edilen izolatlarda antibiyotik direnci. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2010. Yoğun bakım ünite (YBÜ)'leri, hastaların uzun süre kaldığı, uzun süre parenteral antimikrobik ajanların uygulandığı, invaziv işlemlerin yoğun uygulandığı ve oldukça yüksek tedavi maliyetine neden olan ünitelerdir. YBÜ'in enfeksiyonları, YBÜ'de yatmakta olan hastalarda görülen en sık komplikasyonlardır. Son yıllarda uygun antimikrobik tedavi politikaları, yeterli hemşire, hasta bakıcı eğitimi, izolasyon önlemlerinin iyi olması ile YBÜ enfeksiyonları daha az görülecek ve mikroorganizmalardaki direnç oranları değişecektir. Çalışmaya YBÜ'de yatan ve enfeksiyon tanısı alan 125 hastanın dosyası incelendi. Çalışmaya alınan 125 hastanın enfeksiyon durumuna göre birden fazla kültürleri alındı. Toplam olarak kan, BAL ve idrar olmak üzere 375 kültür alındı, alınan bu kültürlerin 254'ünde üreme gözlemlendi. Çalışmada elde edilen izolatların başında % 22 oranında asinetobakter türleri geliyordu. Diğer izolatlar maya mantarları %18.9, pseudomonas %15 ve stafilokok türleri %11.4 idi. İzole edilen gram negatif organizmaların en duyarlı olduğu antibiyotikler asinetobakter için colistin, tigesiklin, tobramisin ve netilmisin, pseudomonas için colistin, amikasin, imipenem, meropenem, pip-tazo ve sefaperazon-sulbaktam, klebsiella için amikasin, pip-tazo, sefaperazon-sulbaktam ve netilmisin, e.coli için amikasin, imipenem, netilmisin ve sefaperazon-sulbaktam idi. Gram pozitif mikroorganizmalar içinde satafilokok türleri için en duyarlı antibiyotikler linezolid, vankomisin ve teikoplanin idi. Bu çalışmada asinetobakter türleri en sık olup etkili antibiyotikler arasında colistin en etkili ilaç idi.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım, enfeksiyon, antibiyotik, direnç

SUMMARY

Uzun K. Annual antimicrobial resistance in bacteria isolated from critical care. Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, M. Sc. Thesis, 2010. Critical care-acquired infections are the leading cause of mortality and morbidity despite advances in antimicrobial therapy, better supportive care modalities, and the use of a wide-range of preventive measures. The aim of this study is to evaluate antimicrobial resistance and susceptibility in bacteria isolated from critical care. 125 patients diagnosed infection were investigated in critical care unit. According to infectious status, 375 sample was taken from 125 patients (blood, BAL and urinary). Microorganisms were isolated in 254 patients. The most common cause of infections were acinetobacter spp. (22%), fungus (18.9%), staphylococcus spp (11.4%), and pseudomonas spp (15%). The susceptibility of acinetobacter spp against antimicrobial agents were colistin, tobramycin, tigecyclin and netilmycin. The susceptibility of pseudomonas spp against antimicrobial agents were colistin, ampicillin, sulbactam-ceftazidime, piperacillin-tazobactam and meropenem. The susceptibility of klebsiella to antimicrobials was piperacillin-tazobactam, ampicillin, sulbactam-ceftazidime and netilmycin. The susceptibility of e. coli to antimicrobials were ampicillin, netilmycin, imipenem and sulbactam-ceftazidime. In this study, the most common isolated microorganisms was acinetobacter spp and the most effective drug was colistin.

Key words: Critical care, infection, antibiotic, resistance

KAYNAKLAR

- Akalın H (2000). Yoğun bakım birimi infeksiyonları ve konsültasyonları. Eraksoy H, Yenen OŞ (Ed). İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
- Akça O (1996). Yoğun bakımda nozokomiyal pnömoniler: Klinik yaklaşım ve prognoz. İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 1996.
- Akova M (1993). Nosokomial pnömoniler. Akalın E (Ed). Hastane İnfeksiyonları. Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları, Güneş Kitabevi, Ankara
- Aksaray S, Dokuzoguz B, Güvener E, Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S, Günaydin M, Leblebicioğlu H, Esen S, Bayar B, Willke A, Findik D, Tuncer I, Baysal B, Günseren F ve Mamikoğlu L (2000). Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother*, 45, 695-699.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, de la Cal MA, Insausti J ve Bermejo B (2002). National study of nosocomial infection surveillance in intensive care units: report of the year 2000. *Med Intensiva*, 26, 39-50.
- Archibald L, Phillips L, Monnet DMC, Gowan JE, Tenover F ve Goynes R (1997). Antimicrobial Resistance in Isolates from Inpatients and Outpatients in the United States, Increasing Importance of the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*, 24, 211-215.
- Ayaz, C (2003). Kloramfenikol ve Tiamfenikol. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara
- Bahoric A (1991). Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med*, 91(suppl), 185-191.
- Bakır M (2003). Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları. Doğanay M, Ünal S (Ed). Hastane İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara
- Basaran G (1998). Beta Laktam Antibiyotikler. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (Ed). Günümüzde Antimikrobik Tedavi. İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul,
- Bostic GD, Perri MB, Thal LA ve Zervos MJ (1998). Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug –resistant enterococci. *Diagn Mikrobiol Infect Dis*, 30, 109-112.
- Bush KC, Jacoby GA ve Mederios AA (1995). A functional classification scheme for beta–lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, 39, 1211-1233.

Cardo D, Horan T, Andrus M, Dembinski M, Edwards J, Tolson J ve Wagner D (2001). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Reports. *Am J Infect Control*, 29, 404-421.

CDC (2002). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin –United States. *MMWR*, 51, 565-567.

Centers for Disease Control and Prevention (2001). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control*, 29, 404-421.

Chambers HF (1998). Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Streptogramins. Katzung BG (Ed). Basic & Clinical Pharmacology. 7th Edition, Connecticut

Chastre J, Fagon JY ve Trouillet JL (1995). Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients intensive care units. *Clin Infect Dis*, 21, 226-237

Chenoweth C ve Lynch JP (1997). Antimicrobial resistance: Implications for managing respiratory failure. *Current Opinion Pul Med*, 3, 159-169

Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK ve Yu VL (1991). Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*, 115, 585-590.

Clarke DE, Kimekman J ve Raffin TA (1991). The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest*, 100, 213-220.

Clarke ED, Kimelman J ve Raffin TA (1991). The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest*, 100, 213-220

Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J ve Gudiol F (2000). Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 38, 4086-4095.

Cunha BA, Shea KW (1996). Fever in the intensive care unit. *Infectious Disease Clin North Am*, 10, 185-209

Çakır N (2003). Karbapenemler. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Çetin ET, Derbentli Ş, Töreci K, Tellaloğlu S, Akıncı M, Selhanoğlu M (1994). Hastane kökenli idrar yolu infeksiyonlarının incelenmesi. *ANKEM Derg*, 1, 242-246

Çetinkaya SY ve Ünal S (2003). Glikopeptidler. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE ve Livermore DM (1995). Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 35, 281-294.

Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M ve SENTRY Participants Group (2001). 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 for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*, 32, S114-S132.

Doganay M (2003). Monobaktam Antibiyotikler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Dökmetaş İ, Bakır M, Yalçın AN, Gürün A ve Bakıcı MZ (1995). Hastanede gelişen üriner sistem infeksiyonlarında predispozan faktörler, kliniklere göre dağılım, etkenler ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu. *ANKEM Derg*, 9, 38-42

Esen S ve Leblebicioğlu H (2004). Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*, 36:144-148

Finegold SM (1991). Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis*, 13, 737-742

Flaherty J ve Weinstein R (1996). Nosocomial infection caused by antibiotic – resistant organisms in the intensive –care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 17, 236-248.

Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ ve the European SENTRY Participants (2001). Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 20, 617-625.

Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP ve McGowan JE Jr (2002). Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis*, 8, 697-701.

Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS ve Verhoef J (2001). Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*, 32(suppl 2), S104-S114.

Goetz A ve Yu VL (1997). The intensive care unit: The hottest zone. *Current Opinion Infect Dis*, 10, 319-323.

Gold H ve Moellering RC Jr (1996). Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med*, 335, 1445- 1453.

Gür D (1996). Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Ed). İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul

Gür D (2003). Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Gürdoğan K, Arslan H ve Nazlıer S (1999). Ventilator ilişkili pnömoniler. *Klinik Dergisi*, 12, 58-59

Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R ve Wolff M (2001). Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect*, 48, 161-176.

Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE ve Struelens MJ (1999). Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries: French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*, 281, 67-71.

Hancock REW ve Speert DP (1996). Antibiotics for Pseudomonas and related infections. Dodge JA, Brock DJH, Wilddicome JH (Ed). Cystic Fibrosis. John Wiley & Sons INC, Current Topics, New York.

Harmanci A, Harmanci Ö ve Akova M (2002). Hospital-acquired pneumonia: challenges and options for diagnosis and treatment. *J Hosp Infect*, 51, 160-167.

Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD ve Roghmann MC (2002). Risk factors for imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 34, 340-345.

Henderson DK (1995). Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. Mandell GL, Bennett JE (Ed). Principles and Practice of Infectious Diseases. Dolin R, 4th edition, Churchill Livingstone, New York

Hiramatsu K (1997), Centers for Disease Control and Prevention. Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin. Japan:1996. MMWR, 46, 624-626.

Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997). Methicillin - resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimikrob Chemother*, 40, 135-136.

Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM ve Weinstein RA (1996). Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis*, 23, 779-784.

İnan D, Saba R, Keskin S, Ögünç D, Çiftçi C, Günseren F, Mamıkoğlu L ve Gültekin M (2002). Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2, 2, 129-135

Jones RN (2003). Global epidemiology of antimicrobial resistance among community –acquired and nosokomial pathogens: a five –year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Resp Crit Care Med*, 24, 121-134.

Kılıç S (2003). Linkozamidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Kollef MH (2005). What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*, 50, 714-721

Korten V (1996). Hastane enfeksiyonları. Willke A, Doğanay M (Ed). Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Kitabevi, İstanbul

Kunin CM (1997). Urinary tract infections. Detection, Prevention, and Management, 5th ed, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland

Lambert T, Gerbaud G, Bouvet P, Vieu JF ve Courvalin P (1990). Dissemination of amikacin resistance gene aph A6 in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 34, 1244-1248.

Leblebicioğlu H (2003). Parenteral Sefalosporinler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Leblebicioğlu H (1993). Sık görülen hastane enfeksiyonu türleri ve etkenleri. *Klinik Derg*, 6, 106-110

Leblebicioğlu H, Günaydın M, Esen S, Tuncer I, Fındık D ve Ural O (2002). Surveillance of Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemotherapy*, 14, 2, 140-146

Lynch JP (1993). Combination antibiotic therapy is appropriate for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Semin Respir Infect*, 8, 268-284.

Maki S (1989). Risk factors for nosocomial infection in intensive care: Device vs nature and goals for next decade. *Arch Intern Med*, 70, 719-732.

Midilli K (1998). Kinolonlar. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (Ed). Günümüzde Antimikrobik Tedavi. İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul,

Mouton YJ ve Beuscart CM (1994). Respiratory tract infections and resistance in the intensive care unit. *Current Opinion Infect Dis*, 7(Suppl 1), 23-29.

Namıdur M, Güngör G, Karaoğlu I ve Dikensoy O (2004). Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *J Int Med Res*, 32, 78-83.

Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G ve Quinn JP (2003). Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*, 289, 885-888.

Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, Chastre JC, Craig WA, Fagon JY, Hall J, Jacoby GA, Kollef MH, Luna CM, Mandell LA, Torres A ve Wunderink RG (2005). American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 388-416

Nordmann P, Ronco E, Nass T, Duport C, Michelbriand Y ve Labia R (1993). Characterization of extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother*, 37, 862-869.

Özgüven V ve Dizer U (2002). Antibakteriyel ilaçlar. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul

Özsüt H (1996). *İnfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonları: Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonları*, Office print, İstanbul

Öztürk R (1998). Makrolidler, Linkozamidler, Streptogramin, Kloramfenikol ve Tetrasiklinler. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (Ed). *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*. İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul,

Reed RL (1991). Antibiotic choices in surgical intensive care unit patients. *Surg Clin North Am*, 71, 765-789.

Rello J ve Diaz E (2003). Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 31, 2544-2551

Roder BL, Nielsen SL, Manussen P, Engquist A ve Frimodt-Moller N (1993). Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish University Hospital. *J Antimicrob Agents Chemother*, 32, 633-642.

Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA ve Moiduddin A (1999). The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis*, 5, 9-17.

Rumbak MJ (2005). Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Microbes Infect*, 7, 275-278

Saltoğlu N (2000). Streptograminler. Eraksoy H, Yenen OŞ (Ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul

Semiannual Report, Aggregated data from the Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, 1999

Sevinç C, Uysal Ü ve Kılınç O (2001). Clinical and bacteriological features of hospital acquired pneumonias. ERS Annual Congress abstract Book

Sieradzki K ve Tomasz A (1997). İnhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 179, 2557-2566.

Spencer RC (1994). Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med*, 20, 2-6.

Spencer RC (1996). Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 15, 281-285.

Stamm WE (1991). Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med*, 91, 65-71

Topçu AW (2003). Aminoglikozidler. Leblebicioglu H, Usluer G, Ulusoy S (Ed). Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara

Trilla A (1996). Epidemiology of nosocomial infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 15, 281-285.

Trouillet JL ve Chastre J (2005). Multiresistant pseudomonal respiratory infection in intensive care unit patients. *Clin Pulm Med*, 12, 7-15

Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC ve Gibert C (1998). Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 531-539

Tuğrul S ve Çakar N (2003). Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon kontrolü. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 7, 11-20

Uysal FE, Başoğlu ÖK, Arda B, Aydemir Ş ve Bacakoğlu F (2006). Solunumsal yoğun bakım ünitesinde gelişen gram negatif ventilatör ilişkili pnömoniler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 63, 160-168

Uzel S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H ve Dilmener M (1999). Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik*, 12, 60-64.

Vahaboglu H, Oztürk R, Aygün G, Coşkunkan F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balik I, Aydın K ve Otkun M (1997). Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*, 41, 2265-2269.

Vahaboğlu H, Hall LMC, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ ve Livermore DM (1995). Resistance to extended-lactamase in *Salmonella typhimurium* from İstanbul, Turkey. *J Med Microbiol*, 43, 294-299.

Vahapoglu H (1998). Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. Yücel A. Tabak F, Öztürk R, Mert A (Ed). Günümüzde Antimikrobik Tedavi. İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul,

Vila J, Navia M, Ruiz J ve Casals C (1997). Cloning and nucleotide sequence analysis of a gene encoding an OXA-derived beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 41, 2757-2759.

Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F ve Richet H (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Inter Med*, 129, 182-189.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC ve Hemmer M (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in the Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274, 639-644.

Wishart MW ve Riley TV (1976). Infection with *Pseudomonas maltophilia*: Hospital Outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust*, 2, 710-712.

Yang YJ, Wu PJ ve Livermore DM (1990). Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 34, 52-55.

Yücesoy M, Yulug N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S ve Çalangu S (2000). Antimicrobial resistance of gram negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. *J Chemotherapy*, 12, 4, 294-298

ÖZGEÇMİŞ

Ankara’da 1972 yılında doğdu. İlkokul, ortaokul ve Liseyi Ankara’da okudu. 1990 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesini kazandı. 1994 yılında bu fakülteden mezun oldu. 1997-2002 yıllarında serbest eczacı olarak çalıştı. 2002 yılında Bağ-Kur’da eczacı olarak çalışmaya başladı. Orta düzeyde Almanca bilmektedir. Evli ve 3 çocuk annesidir.