

Nozokomiyal Gram-Negatif Mikroorganizmalar: 10 Yılda Ne Değişti?

Nosocomial Gram-Negative Microorganisms: What Changed Over a 10-Year Period?

Murat DİZBAY¹, Derya TOZLU KETEN¹, Dilek ARMAN¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada 10 yıllık ara ile hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ocak-Temmuz 1998 ile Ocak-Aralık 2008 sürveyans verileri karşılaştırılmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakteriler değişik kliniklerde yatan hastaların örneklerinden izole edilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından, ateş ve ilaç çizelgelerinden ve hastayı izleyen doktorlardan öğrenilmiştir. Değerlendirme sonucunda sadece nozokomiyal enfeksiyon tanısı alan hastaların izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları 1998 yılında agar dilüsyon yöntemiyle, 2008 yılında ise disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 1998 yılında izole edilen 251 adet, 2008 yılında izole edilen 888 adet gram-negatif bakteri yer almıştır. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla 1998 yılında *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella spp.* iken, 2008 yılında ise *A. baumannii*, *E. coli*, *Pseudomonas spp.* ve *Klebsiella spp.* olmuştur. 1998 ve 2008 yılları arasında izole edilen etkenlerin sıklığı karşılaştırıldığında *Acinetobacter türlerindeki* artış, *Pseudomonas spp.* ve *E. coli*'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 1998 yılında izole edilen mikroorganizmaların %42'si yoğun bakım ünitesi izolatu olup, bu oran 2008 yılında %70'tir. Çalışmamızda 1998 yılında en sık görülen nozokomiyal enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonu iken, 2008 yılında pnömoniler ilk sırada yer almıştır. Duyarlılık test sonuçlarında 1998 ve 2008 yılları arasında özellikle *Acinetobacter türlerinde* sık kullanılan antibiyotiklere karşı anlamlı direnç artışı gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda 10 yıllık süre içinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sıklığında anlamlı bir artış olmuştur. Bu süre içinde yoğun bakım ünitesi yatak sayısının artışı enfeksiyon tipleri ve nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinin sıklığının yanı sıra direnç oranlarında da belirgin artışa neden olmuştur. Yeni çıkanlar dahil antibiyotiklere direncin hızla gelişmesi bu mikroorganizmalarla mücadelede antibiyotiklerin akılcı kullanımını ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını zorunlu hale getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç direnci, Bakteriye

SUMMARY

Nosocomial Gram-Negative Microorganisms: What Changed Over a 10-Year Period?

Murat DIZBAY¹, Derya TOZLU KETEN¹, Dilek ARMAN¹¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

Introduction: In this study, the changes in the epidemiology and resistance profiles among nosocomial gram-negative microorganisms over a 10-year period were compared.

Materials and Methods: The surveillance data accumulated in Gazi University Hospital during the periods January-July 1998 and January-December 2008 were compared. Nosocomial gram-negative microorganisms were obtained from the clinical specimens of the patients. The clinical and laboratory data of the patients were obtained from patient files, fever and drug charts and clinicians. Only the isolates related to nosocomial infections were included in the study. Antimicrobial susceptibility tests were performed by agar dilution method in 1998 and by disk diffusion test in 2008.

Results: 251 gram-negative microorganisms isolated in 1998 and 888 isolated in 2008 were included in the study. The most frequently isolated microorganisms were *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella spp.* in 1998 and *A. baumannii*, *E. coli*, *Pseudomonas spp.* and *Klebsiella spp.* in 2008. An increase in the frequency of *Acinetobacter* isolates and a decrease in *Pseudomonas* and *E. coli* isolates were found to be statistically significant between 1998 and 2008. The percentages of gram-negative microorganisms isolated from intensive care units were 42% and 70% in 1998 and 2008, respectively. The most frequently seen nosocomial infection type was urinary tract infection in 1998 and pneumonia in 2008. Antimicrobial susceptibility test results revealed a statistically significant increase in resistance rates among the gram-negative microorganisms, especially in the *Acinetobacter* species, between 1998 and 2008.

Conclusion: The frequency of *Acinetobacter* infections significantly increased over the study period. An increasing number of intensive care unit beds in our hospital resulted in changes in the frequency of nosocomial pathogens and nosocomial infection types, as well as a remarkable increase in resistance rates to antibiotics. The rapid development of antibiotic resistance among the gram-negative microorganisms, including to new antibiotics, necessitates the application of proper infection control measures and rational antibiotic use.

Key Words: Drug resistance, Bacterial

GİRİŞ

Nozokomiyal infeksiyonlar tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dirençli mikroorganizmaların etken olduğu morbidite ve mortalite oranları çok yüksek olan ve tedavileri çok güç infeksiyonlardır^[1]. Son yıllarda gram-pozitif bakterilerde artış saptanmasına rağmen, pek çok merkezde nozokomiyal infeksiyonların en sık etkeni halen gram-negatif bakterilerdir^[2]. Gram-negatif bakteriler özellikle kritik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır^[3]. *Enterobacteriaceae*'nin (özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri) yanı sıra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi nonfermenter gram-negatif mikroorganizmalar en sık izole edilen etkenler olup, tedavide sık kullanılan antibiyotiklere gelişen direnç nedeniyle klinik uygulamada sorunlar yaşanmaktadır^[4]. Hastanede gelişen infeksiyonların sıklığının ve özelliklerinin değerlendirilmesi iyi

bir surveyansla mümkündür. Düzenli bir surveyansla etkin infeksiyon kontrol programlarının geliştirilmesi mümkün olabileceği gibi, ampirik antibiyotik seçimi için de veri sağlanmış olacaktır^[5]. Çalışmamızda infeksiyon kontrol politikalarının belirlenmesi, eğitim çalışmalarına ve antimikrobiyal direnç durumlarının ortaya konmasına temel oluşturması amacıyla 2008 yılında nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları 1998 yılında merkezimizde yapılan çalışma ile kıyaslanarak sunulmuştur^[6].

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ocak-Temmuz 1998 ile Ocak-Aralık 2008 verileri karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarından izole edilmiştir.

1998 yılında yaptığımız çalışmadan farklı olarak 2008 yılında yeni açılan iç hastalıkları yoğun bakım ünitesi (YBÜ), göğüs hastalıkları YBÜ, nöroloji YBÜ, transplantasyon ünitesi, dahiliye-hematoloji ve onkoloji klinikleri çalışmada yer almıştır. Gram-negatif bakteriler yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edildikten sonra hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından, ateş ve ilaç çizelgelerinden ve hastayı izleyen doktorlardan öğrenilmiştir. Değerlendirme sonucunda sadece nozokomiyal infeksiyon tanısı alan hastaların izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. Nozokomiyal infeksiyon tanısı için "Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)" tanımları kullanılmıştır^[7]. Rutin laboratuvar da endotrakeal aspirat, kan, idrar, yara, apse, beyin omurilik sıvısı (BOS), plevral sıvı ve periton sıvı örneklerinden klasik yöntemle izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları 1998 yılında agar dilüsyon yöntemiyle; 2008 yılında ise disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. 1998 yılında imipenem etken maddesi sağlanamadığı için çalışmada yer alamamıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterleri esas alınmıştır.

İstatistiksel analiz için ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak 1998 yılında 251 adet, 2008 yılında ise 888 adet gram-negatif bakteri izole edilmiştir. Nozokomiyal infeksiyon etkeni gram-negatif mikroorganizmalar arasında YBÜ izolatlarının oranı 1998 yılında %42 olup, bu oran 2008 yılında %70 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). 1998 yılında hastanemizde 33 adet yoğun bakım ya-tağı mevcutken, 2008 yılında bu sayı 109'a çıkmıştır.

Gram-negatif mikroorganizmaların izole edilme sıklıklarına bakıldığında, 1998 yılında *E. coli* (%31.9) ilk sırada izole edilmiş olup bunu sırasıyla *Pseudomonas* spp. (%29.9), *A. baumannii* (%18.3) ve *Klebsiella* spp. (%13.1) izlemiştir, 2008 yılında ise sıklık sırası *A. baumannii* (%35.2), *E. coli* (%22), *Pseudomonas* spp. (%19.4) ve *Klebsiella* spp. (%11.8) şeklinde saptanmıştır. 1998 ve 2008 yılları arasında izole edilen mikroorganizmaların sıklığı karşılaştırıldığında *Acinetobacter* ($p < 0.001$) türlerindeki artış, *Pseudomonas* spp. ($p < 0.001$) ve *E. coli*'deki ($p = 0.002$) azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinin sıklığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. İzole edilen mikroorganizmaların sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gram-negatif mikroorganizmaların 1998 yılında en sık izole edildiği nozokomiyal infeksiyonlar sırası-

Tablo 1. İzole edilen gram-negatif etkenlerin 1998 ve 2008 yıllarındaki dağılımı

	1998		2008	
	Sayı	%	Sayı	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	46	18.3	313	35.2
<i>Escherichia coli</i>	80	31.9	196	22
<i>Pseudomonas</i> spp.	75	29.9	172	19.4
<i>Klebsiella</i> spp.	33	13.1	105	11.8
<i>Enterobacter</i> spp.	10	4	40	4.5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.4	25	2.9
<i>Citrobacter</i> spp.	-	-	10	1.1
<i>Proteus</i> spp.	3	1.2	9	1
<i>Serratia</i> spp.	-	-	9	1
<i>Burkholderia</i> spp.	1	0.4	5	0.6
<i>C. violescens</i>	2	0.8	-	-
<i>Morganella</i> spp.	-	-	4	0.5
Toplam	251	100	888	100

la üriner sistem infeksiyonları (%45), pnömoniler (%29.5), cerrahi alan infeksiyonları (%17.5), kan dolaşımı infeksiyonları (%4.4) ve diğerleri (%3.6) iken, 2008 yılında pnömoniler (%46.3), kan dolaşımı infeksiyonları (%20.2), idrar yolu infeksiyonları (%19.6), cerrahi alan infeksiyonları (%7.3) ve diğerleri (%6.6) şeklinde gözlenmiştir (Tablo 2).

Duyarlılık test sonuçlarına göre 1998 yılında *A. baumannii* için en etkili üç antibiyotik meropenem, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasin iken, *P. aeruginosa* için siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam; *Klebsiella* spp. için meropenem, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam; *E. coli* için ise meropenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktam olarak saptanmıştır. 2008 yılında ise *A. baumannii* için en etkili üç antibiyotik netilmisin, sefoperazon-sulbaktam ve amikasin iken, *P. aeruginosa* için amikasin, ofloksasin ve seftazidim; *Klebsiella* spp. için amikasin, imipenem ve meropenem; *E. coli* için amikasin, imipenem ve meropenem olarak saptanmıştır. İzolatların antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Pseudomonas suşlarında 1998 ile 2008 yılları arasında amikasin, sulbaktam-sefoperazon ve siprofloksasin duyarlılıklarında; *Acinetobacter* türlerinde amikasin, seftazidim, sefepim, sulbaktam-sefoperazon, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, meropenem ve gentamisin duyarlılıklarında; *E. coli*'de seftazidim, sefepim, sulbaktam-sefoperazon ve siprofloksasin duyarlılıklarında; *Klebsiella* türlerinde ise sulbaktam-sefoperazon, siprofloksasin ve meropenem duyarlılıklarında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. *E. coli*'de piperasilin-tazobaktam duyarlılığında, *Klebsiella* türlerinde ise amikasin duyarlılığında anlamlı düzeyde artma gözlenmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hastanelerde uygulanan yanlış tedavi protokolleri nedeniyle bakteriler zaman içinde direnç kazanmakta ve infeksiyon kontrol yöntemlerine uyulmaması nedeniyle de dirençli suşlar yayılmaktadır^[2]. Direnç oranlarının ülkeler, hastaneler hatta klinikler arasında bile farklılık göstermesi nedeniyle her birimin kendi direnç oranlarını bilmesi ve infeksiyon kontrol yöntemlerini geliştirmesi gerekmektedir. Sürveyans çalışmaları ile özellikle ciddi nozokomiyal infeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik başlanması mümkün olacaktır, aynı zamanda bu veriler etkin infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda 10 yıllık süre içinde nozokomiyal gram-negatif patojenlerin sıklığında ve izole edildikleri infeksiyon tipinde farklılıklar görülmüştür. *Acinetobacter* infeksiyonlarında ve nozokomiyal pnömonilerde belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu durum hastanemizde yoğun bakım yatak sayısının artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Nitekim iki dönem arasında YBÜ izolatlarının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Pseudomonas suşlarında en önemli sorun direnç oranlarının yüksek olması ve tedavi sırasında hızlı direnç geliştirebilmesidir. Hastanemizde 1998 ve 2008 yılı verileri karşılaştırıldığında *Pseudomonas* suşlarının beta-laktam antibiyotiklerden sulbaktam-sefoperazona duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Sefoperazon-sulbaktam direnci %40.5'ten %64'e yükselmiştir. 2000 yılında hastanemizde yapılan başka bir çalışmada sefoperazon-sulbaktam direnci %23 olarak saptanmıştır^[8]. Yıllar içinde sefoperazon-sulbaktamın yoğun kullanımı nedeniyle direnç oranlarının arttığını söyleyebiliriz. Ülke-

Tablo 2. Nozokomiyal infeksiyon türleri (1998 ve 2008)

	1998		2008	
	Sayı	%	Sayı	%
Pnömoni	74	29.5	411	46.3
Üriner sistem infeksiyonları	113	45	174	19.6
Kan dolaşımı infeksiyonları	11	4.4	179	20.2
Cerrahi alan infeksiyonları	44	17.5	65	7.3
Diğerleri*	9	3.6	59	6.6
Toplam	251	100	888	100

* Santral sinir sistemi infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları, kulak burun boğaz infeksiyonları, ağız infeksiyonları, göz infeksiyonları.

Tablo 3. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram-negatif bakterilerin çalışılan antibiyotiklere duyarlılık durumları

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Escherichia coli</i>		
	1998	2008	p	1998	2008	p	1998	2008	p	1998	2008	p
	(n= 74)	(n= 172)		(n= 46)	(n= 313)		(n= 33)	(n= 105)		(n= 80)	(n= 196)	
Amikasin	56.8	67.4	< 0.001	34.8	18.8	0.027	69.5	91.4	0.006	86.2	88.8	0.68
Netilmisin	-	45.9	-	-	59.1	-	-	70.5	-	-	67.9	-
Piperasilin-tazobaktam	58.1	45.9	0.20	23.9	7.9	0.004	45.5	58.1	0.28	63.8	83.2	0.001
Seftazidim	41.9	50	0.30	30.5	13.4	0.009	45.5	36.2	0.45	76.2	60.2	0.001
Sefepim	29.8	30.2	0.919	34.8	5.4	< 0.001	60.3	44.8	0.16	93.8	55.6	< 0.001
Sefoperazon-sulbaktam	59.5	36	< 0.001	50	23	< 0.001	82	60	0.003	93.8	82.7	0.002
İmipenem	-	44.1	-	-	11.8	-	-	93.3	-	-	92.8	-
Meropenem	40.5	45.3	0.57	60.9	8.9	< 0.001	100	86.6	0.003	98.7	99	> 0.999
Ofloksasin	-	58.1	-	-	13.7	-	-	59.1	-	-	67.3	-
Siprofloksasin	60.8	45.9	0.004	43.5	6.7	< 0.001	94.1	54.3	< 0.001	78.8	44.9	< 0.001
Gentamisin	28.4	38.9	0.14	41.3	12.1	< 0.001	58	70.4	0.24	70	73.5	0.65

imizde gerçekleştirilen HİTİT-1 ve HİTİT-2 alışmalarında *P. aeruginosa*'da sefoperazon-sulbaktam direnci 2004 ve 2007 yılları arasında sırasıyla %27.9 ve %30.5 olarak bulunmuştur^[9,10]. Aradaki fark çok belirgin olmamakla birlikte her iki çalışmaya da katılan merkezler kendi içinde değerlendirildiğinde bazı merkezlerde iki çalışma dönemi arasında ciddi artışlar gözlenmiştir. Örneğin; bir merkezde direnç oranları %8'den %53.3'e, başka bir merkezde ise %30'dan %80'e yükselmiştir.

Pseudomonas türlerinde karbapenem direncinin son yıllarda giderek arttığı görülmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda imipenem direnci %7-59 arasında bildirilmektedir^[11]. Özellikle YB'lerden elde edilen izolatlarda direnç oranları daha yüksek olup %38.7-79 arasında bildirilmektedir^[11-13]. Bizim alışmamızda karbapenem direncinde 10 yıllık süre içerisinde anlamlı ykseklilik saptanmamış olmasına rağmen direnç oranlarımızın her iki dönemde de yüksek olduğu görülmektedir. *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde sıkça kullanılan bir antibiyotik olan siprofloksasinin direnç oranları ise çalışma yılları içinde %39.2'den %54.1'e yükselmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'daki kinolon direnci %51.1-87 arasında bildirilmektedir^[3,11,12]. Ancak literatürde *P. aeruginosa*'da yıllar içinde siprofloksasin direncinde azalma olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Avrupa'da 2007 yılında gerçekleştirilen MYSTIC alışmasında *P. aeruginosa* izolatları arasındaki siprofloksasin direncinin 2002 ve 2007 yılları arasında %31'den %23.2'ye gerilediği grlmüştr^[14].

Acinetobacter türleri son yıllarda özellikle YBÜ'lerde gelişen çok ilaca dirençli suşlar nedeniyle neredeyse tedavisi imkansız enfeksiyonlara neden olmaktadır^[4]. Çalışmamızda *Acinetobacter* türlerinde 1998 ve 2008 yılları arasında piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim, meropenem, siprofloksasin, amikasin ve gentamisin direncinde anlamlı artış saptanmıştır. Piperasilin-tazobaktam direnci %76.1'den %92.1'e; sefoperazon-sulbaktam direnci %50'den %77'ye; sefepim direnci %65.2'den %94.6'ya; seftazidim direnci %69.5'ten %86.6'ya; meropenem direnci %39.1'den %91.1'e; siprofloksasin direnci %56.5'ten %93.3'e; amikasin direnci %65.2'den %81.2'ye; gentamisin direnci ise %58.7'den %87.9'a yükselmiştir. Literatürde *Acine-*

tobacter türleri arasında çeşitli antibiyotiklere direnç artışını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Corbella ve arkadaşlarının çalışmasında kandan izole edilen *A. baumannii* suşlarında imipenem direnci 1991 yılında saptanmazken, 2000 yılında %50 olarak bulunmuştur^[15]. Yüce ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada meropenem direnci 2000-2002 yıllarında %79.8 iken, 2003-2006 yılları arasında %87.5 olarak bulunmuştur^[11]. 2006 yılında yapılan MYSTIC çalışmasında *Acinetobacter* türleri arasında meropenem direnci 2002 yılı verileriyle karşılaştırıldığında %12.7'den %34.9'a yükselmiştir^[14]. Çalışmamızda özellikle *Acinetobacter* spp. ile gelişen infeksiyonların tedavisinde sıkça kullandığımız bir ajan olan sefoperazon-sulbaktam direncinde 10 yıllık süre içinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Benzer şekilde HİTİT-1 çalışmasında sefoperazon-sulbaktam direnci %41.3 iken, HİTİT-2 çalışmasında bu oran %52.0 olarak saptanmıştır^[9,10].

Klebsiella suşlarında 1998 yılında meropenem direnci gözlenmemişken, 2008 yılında meropenem duyarlılığında anlamlı azalma (%86.6) bulunmuştur. HİTİT-2 çalışmasında *Klebsiella* suşlarında karbapenem duyarlılığı %96.9 olarak saptanmıştır^[10]. Çalışmamızda *E. coli*'de sefepim ve seftazidim direncinde anlamlı artış saptanmıştır. Bunun sebebi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten suşların sayısında artışla açıklanabilir ancak çalışmamızda GSBL varlığı araştırılmadığı için bunu ancak kuramsal olarak söyleyebiliriz. *Enterobacteriaceae* türlerinde kinolon direnciyle GSBL direnci aynı plazmid üzerinde taşınabilmektedir^[16]. Benzer şekilde çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında kinolon direncinde de anlamlı bir artış göze çarpmaktadır. MYSTIC çalışmasında 2002 ve 2006 yılları arasında siprofloksasin direncinin *E. coli* izolatlarında %14.7'den %26.5'e, *Klebsiella* türlerinde ise %8.5'ten %14.8'e yükseldiği görülmüştür^[14]. Özellikle *E. coli*'de kinolon direncinin *Klebsiella* türlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. HİTİT-2 çalışmasında da kinolon direnci *E. coli*'de %58, *Klebsiella pneumoniae*'de %17.8 olarak saptanmıştır^[10]. Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarındaki amikasin direncinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu durum yan etki nedeniyle amikasinin daha nadir tercih edilen antibakteriyel olmasına bağlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; 10 yıllık süre içinde *Acinetobacter* infeksiyonlarının sıklığında anlamlı bir artış, olmuştur. Bu süre içinde YBÜ yatak sayısının

artışı infeksiyon tipleri ve nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin sıklığındaki değişikliğin yanı sıra direnç oranlarında da belirgin artışa neden olmuştur. Gram-negatif mikroorganizmalar arasında, yeni çıkanlar dahil, antibiyotiklere direncin hızla gelişmesi bu mikroorganizmalarla mücadelede antibiyotiklerin akılcı kullanımını ve infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını zorunlu hale getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. *J Chemother* 1997;9:411-4.
2. Özsüt H. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:5-14.
3. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberöğlü K, Yuluğ N, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
4. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:218-21.
5. Tunçbilek S, Arslan H. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak saptanan gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:167-71.
6. Dizbay M, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen gram-negatif mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılığının araştırılması. *FLORA* 2005;10:24-9.
7. Garner JS, Jarwis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
8. Dizbay M, Cabadak H, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatları üzerine sefoperazon/sulbaktam etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırılması. *ANKEM* 2002;16:4-6.
9. Gür D, Gülay Z, Arkan Akan O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicenter HITIT study. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:537-44.
10. Gür D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Oğülç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-9.
11. Yüce A, Yapar N, Eren Kutsoylu O. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik

- duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:195-202.
12. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:453-7.
 13. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta A, Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *International Nosocomial Infection Control Consortium Members. Am J Infect Control* 2008;36:627-37.
 14. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:217-22.
 15. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbape-

nem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000;38:4086-95.

16. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06510 Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: muratdizbay@gazi.edu.tr