
Hastane İnfeksiyonlarına Yol Açan Sorunlu Mikroorganizmalar Nelerdir? Sorun Oluşturma Nedenleri Nelerdir?

Prof. Dr. Nezahat GÜRLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Mikroorganizmalarla mücadelede en önemli silahımız gibi görülen antimikrobik maddeler zaman zaman sorunlar yaşanmasına neden olmaktadır. Çünkü antimikrobik maddelerin özellikle hastane ortamında yoğun şekilde (ve bazen de gereksiz) kullanılması dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olmuştur.

Antimikrobik maddelere dirençli mikroorganizmaların çoğu, çeşitli dezenfektan, antiseptik maddelere başta kuruluk olmak üzere dış ortam koşullarına da dayanıklı bakterilerdir. Bu nedendir ki hastanenin çeşitli bölümlerinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yerleşerek zaman zaman salgınların çıkmasına neden olmaktadır.

Hastanelerde sorun yaratan bakteriler çok çeşitlidir.

Hastane infeksiyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki tüm sağlık kuruluşlarının en önemli sorunu olarak yerini korumaktadır. Hastane infeksiyonları ile ilgili ilk bilgiler 1800'li yılların ortalarında Semmelweis tarafından bildirilmiştir ve 150 yılı aşkın bir süreden beri hekimleri sürekli meşgul etmiştir.

Batı dünyasında bu konu ile ilgili ciddi çalışmalar İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1940-1950 yılları arasında, ülkemizde ise 1980'li yıllardan itibaren başlamıştır.

Hastane infeksiyonları ABD'de bile %5-10 olarak belirtilmekte olup, ülkemizde bu oranın daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Hastane infeksiyonları morbidite ve mortalite bakımından ciddi önlemler alınmasını gerektirse de bu infeksiyonların tamamen önlenebileceğini düşünmek doğru olmaz.

Hastane infeksiyonları hasta için ekonomik açıdan ek bir yük getirmesinin yanı sıra, hastanede daha uzun süre kalınmasına hatta kaybedilmesine neden olur; aynı zamanda gerekli önlemler alınmazsa bir infeksiyon kaynağı olarak başka hastalara da infeksiyonun bulaşmasına neden olurlar.

Günümüzde artık bu konular ilgili kişiler tarafından çok iyi bilinmekte ve gerekli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu infeksiyonların önlenmesi için doğal olarak, infeksiyona neden olan etkenlerin belirlenmesi ve bu etkenlerin antimikrobik maddelere direncinin saptanması ve direncin izlenmesi çok önemlidir.

Bir dönemler gram-pozitif mikroorganizmalar hastane infeksiyonu etkeni olarak ön planda iken, 1970 yılı sonrasında gram-negatif bakterilerle oluşan hastane infeksiyonları dikkati çekmeye başlamıştır. Günümüzde ise merkezlere göre değişmek üzere bazı merkezlerde gram-pozitifler ön planda iken, bazılarında gram-negatif bakterilerle infeksiyon ilk sırayı almaktadır. Bunda merkezlerin durumu, hasta popülasyonu, kullanılan antimikrobikler etkili olmaktadır.

Örneğin; kateter uygulamasının sık olduğu klinikler, periton diyalizi üniteleri vb. bölümlerde gram-pozitif bakteriler ön planda yer alabilir.

Hastane infeksiyonuna neden olan gram-pozitif bakterilerin başında *Staphylococcus aureus* gelmektedir. Kadın doğum kliniklerinde beta-hemolitik streptokoklarla bir dönem epidemiler meydana gelmişse de penisilin G'nin kullanılmasından sonra bu bakterilerle epidemilere çok seyrek rastlanır olmuştur.

Hastane infeksiyonlarına gram-pozitif ve gram-negatif çok çeşitli bakteriler neden olursa da bazı bakteriler gelecekte büyük sorunlar yaratacağına benzemektedir.

Hastane infeksiyonlarına neden olan sorun yaratan mikroorganizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Şimdi hastanede sorun yaratan bakterilerle ilgili bazı temel bilgileri gözden geçirelim.

Stafilokoklar

Hastanelerde sorun yaratan bakterilerin başında gelmektedir. 1950'li yıllarda olduğu gibi bugün de direnç profilinde değişiklikler olmakla birlikte özellikle *S. aureus* hastanelerin kabusu olmaya devam etmektedir.

1940'lı yılların başında *S. aureus* hastanelerde en sık karşılaşılan infeksiyon etkeni olmasının yanı sıra, ciddi epidemilere yol açarak, çok fazla hastanın kaybedilmesine neden olmuştur. Bu yıllarda belki de antibiyotik döneminin başlangıcı kabul edeceğimiz penisilin'in tedavide kullanılmaya başlanmasıyla bu infeksiyonun kontrol altına alındığı, artık bu infeksiyonların üstesinden geldiği düşünülmüştür. Ancak bu yeşeren umutlar uzun süreli olmamış, penisiline direncin gelişmesinden sorumlu, penisilinaz oluşturan suşlar kısa bir süre sonra bildirilmiş ve bu yıllardan başlayarak penisilin direnci sürekli artış göstermiştir. Altı yıl için-

Gram-pozitifler	Gram-negatifler
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> MRKNS	Çoğul dirençli Enterobacteriaceae ve nonfermentatif bakteriler, GSBL oluşturan gram-negatif bakteriler
VISA (GISA) VRE (GRE)	Enterobacteriaceae ailesinden (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i>) (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>)
Çoğul dirençli (gram-pozitif çomaklar)	
Çoğul dirençli <i>M. tuberculosis</i> ve atipik <i>Mycobacterium</i> spp. (<i>C. difficile</i> ??) VRSA !!! (yakın gelecekte)	

de bu suşlar da direncin %25 oranına ulaştığı bildirilmiştir. Günümüzde bu oran %80 hatta bunun üzerinde bulunmaktadır.

Daha sonraları penisilin direnci dışında eritromisin, tetrasiklinler gibi diğer antibiyotiklere de direnç artmıştır.

Penisilnaz oluşturan *S. aureus* suşlarının artış göstermesi, bu konudaki çalışmaları tetiklemiş 1960'lı yıllarda penisilinaza dirençli metisilin, nafsilin ve oksasilin kullanıma sunulmuş, fakat bunlara da direnç çok kısa süre de gelişmiştir.

Metisiline dirençli suşlar 1970'li yıllardan başlayarak devamlı artış göstermiş, Avrupa'da bu yıllarda metisiline dirençli suşlarla salgınlar bildirilmeye başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda da benzer şekilde ABD'de bu suşlar artış göstermiştir. 1970'li yıllarda ABD'de %2.4 olarak bildirilen direnç, 1990'lı yılların başında %29'a ulaşmıştır.

Metisilin direnci ile birlikte *S. aureus* suşlarında diğer antibiyotiklere de direnç gelişmeye başlamış ve 1980 yılından sonra aminoglikozidler başta olmak üzere birçok antibiyotiğe çoğul dirençli MRSA suşları artış göstermiştir.

1980'li yıllarda İskandinav ülkeleri başta olmak üzere gerekli infeksiyon önlemlerinin alındığı ve antibiyotik kullanımının sıkı kontrol altına alındığı ülkelerde metisiline dirençli suşların sayısı önemli ölçüde azalmış %0.1-0.3 seviyelerine kadar düşmüştür.

Akdeniz ülkeleri ve doğu Avrupa'daki birçok ülke de ise MRSA suşları günümüzde de yüksek orandadır. Örneğin; metisilin direnci Hırvatistan'da %55, Yunanistan'da %62.5-67, Polonya'da %2-80, İtalya'da %34.4, Fransa'da %33.6, İspanya'da %30.3-31 olarak bildirilmektedir.

Ülkemizde ise oranlar şehirler ve hastaneler arası farklılık göstermekte %25-70 arasında bildirilmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi'nde ise 2000'li yıllarda %24-50 arasında metisilin direnci tespit edilmiştir.

MRSA suşlarının yanı sıra, çoğu kez klinik bir örnekten izole edildiğinde kontaminant olarak düşünülen koagülaz-negatif stafilokoklarda da metisilin direnci artış göstermektedir.

Hastaların yaşam sürelerinin uzatılması için uygulanan invaziv girişimler, kateterlerin daha yaygın kullanımı deri florasının önemli bir üyesi olan koagülaz-negatif stafilokoklarla infeksiyonların artmasına neden olmuştur. Metisilin direnci bu bakterilerde de oldukça yüksektir.

Ancak bu bakteriler *S. aureus* gibi epidemik yayılım göstermezler ve hastane ortamında çok büyük bir risk oluşturmazlar.

Kırk yıla yakın bir zamandan beri hastanelerin kabusu olarak saltanatını sürdüren özellikle *S. aureus* suşlarında en önemli direnç tipi olan metisilin direnci intrensek [kromozomal veya kazanılmış (plazmidal)] olabilir.

Kromozomal metisilin direnci farklı bir penisilin bağlayan proteinin (PBP 2a) sentezlenmesi sonucu gelişir. Bu enzimin beta-laktam antibiyotiklere afinitesi düşüktür.

PBP'ler beta-laktam antibiyotiklerle bloke edilmelerine rağmen PBP 2a beta-laktam antibiyotiklere bağlanamaz.

Stafilokoklarda düşük afiniteli PBP 2a sentezi sonucu gelişen metisilin direnci *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır.

Stafilokoklarda yeni bir PBP sentez edilmeden de beta-laktam antibiyotiklere afinite azalabilir. Ayrıca, *S. aureus* suşlarının aşırı beta-laktamaz oluşturmaları sonucu da direnç gelişirse de seyrek rastlanılan bir durumdur.

MRSA ile oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotiklerin önemli bir yeri vardır ve 45-50 yıl önce bu antibiyotiklere direnç gelişiminin kolay olmayacağı düşünülüyordu. Ancak 1996 yılında ilk önce Japonya'dan daha sonra ABD'den glikopeptidlere duyarlılığı azalmış suşlar bildirilmeye başlanmıştır.

VISA suşlarından sonra maalesef 2002 yılında Michigan ve Pennsylvania'dan vankomisine dirençli *S. aureus* suşları bildirilmiştir.

Bu dirençli suşların birbiri ile ilgisi olmadığı, MİK değerlerinin de farklı olduğu gözlenmiştir. Bu direncin *E. faecalis*'ten transfer edildiği saptanmıştır.

VRSA suşları çeşitli ülkelerden gittikçe artan sayıda bildirilmeye başlanmıştır, henüz ülkemizde böyle suşların bulunmadığını söyleyebiliriz.

Fakat korkulan büyük tehlikenin kapımızda olduğunu unutmamamız, ciddi önlemleri almamız gerekmektedir.

Stafilokoklarda Gelişen Hastane İnfeksiyonlarında Alınacak Önlemler

- El yıkama, hasta odasına giriş ve çıkışlarda mutlaka yapılmalı,
- Mutlaka eldiven kullanılmalı (eldivenler hasta odasına girerken giyilmeli, çıkışta atılmalıdır),
- İnfekte hastaların izolasyonu, giriş çıkışların kontrollü olması,
- Kolonize ve infekte hastalar mümkün olduğunca diğer servislere taşınmamalı,
- Hastalarda burun taşıyıcılığının araştırılması ve gerekiyorsa tedavisinin yapılması,
- Açık yara ve lezyonların temizliği, tekrarlanan kültürlerle kolonizasyon ve infeksiyon kontrolü yapılmalı,
- Hastalar için kullanılan yatak takımlarının, giysilerin mümkünse her gün değiştirilmesi (değiştirilen çamaşırlar muhafazalı bir şekilde yıkanmaya gönderilmelidir),
- Kişisel temizlik kurallarının uygulanması,
- Hastane personelinin burun taşıyıcılığı yönünden ve açık lezyonlarının infeksiyon yönünden araştırılması,
- Servislerin uygun şekilde temizliği,
- Eğitim.

Enterokoklar

Sindirim sisteminin florasında bulunan enterokoklar 20 yıl öncesine kadar çok sık infeksiyon oluşturmeyen virülansı düşük mikroorganizmalar olarak bilinmekteydi.

Dış ortam koşullarına oldukça dirençli olmaları nedeniyle hastanelerin çeşitli bölümlerinde cihazlar, hastalar veya hastalara bakım veren kişilerin ellerinde dahi bulunabilirler. Enterokokları önemli kılan en önemli özellikleri antimikrobiklere dirençli olmalarıdır ve hatta bu direnci başka mikroorganizmalara aktarmalarıdır. 1980'li yıllarda enterokoklara etkisiz olan veya az etkili olan üçüncü kuşak sefalosporinlerin sıklıkla kullanılması enterokokların infeksiyon etkeni olarak daha fazla izole edilmesinde etkili olmuştur. Günümüzde enterokoklar hastane infeksiyonu etkeni olarak ön sıralarda yer almaktadır. Enterokoklar beta-laktam antibiyotikler ve aminoglikozidlere intrensek dirençlidir. Birçok antibiyotiğe de çabuk direnç geliştirirler.

Aminoglikozidlere düşük düzeyde direnç gösteren enterokokların ciddi infeksiyonlarının tedavisinde penisilin veya vankomisinle birlikte aminoglikozidler kullanılır. Fakat aminoglikozidlere de son yıllarında gittikçe artan oranda yüksek düzeyde direnç geliştiği gözlenmektedir.

Aminoglikozidlere yüksek düzeyde direncin Almanya'da %18, Slovakya'da %58, Yunanistan'da %55, Hırvatistan'da %50 olduğu bildirilmektedir.

Türkiye'de ise %11-40 olduğu belirtilmiştir. Birçok antibiyotiğe dirençli olmaları, aminoglikozidlere yüksek düzeyde direncin giderek artış göstermesi, ciddi enterokok infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlerin önemini daha da arttırmaktadır. Fakat ilk kez 1986 yılında Avrupa'da İngiltere'den daha sonra ABD gibi ülkelerden vankomisine dirençli suşlar bildirilmiş, bilhassa 1995 yılından sonra glikopeptidlere dirençli enterokoklarla infeksiyonlar daha da artmış hatta epidemiler bildirilmeye başlanmıştır.

Avrupa'da VRE rezervuarı hayvan çiftlikleri ve hayvanlardır. Avrupa'da hayvanların yemlerine ilave edilen bir glikopeptid olan avoparsin vankomisine dirençten sorumludur. ABD'de ise hayvan yemlerine bu gibi maddelerin ilavesi yasak olduğu için söz konusu değildir. ABD'de vankomisinin fazla kullanımı ve VRE kolonizasyonunun artması direnç gelişmesinde önemlidir. Uzun süreli hastanede kalma, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ciddi hastalıklar VRE kolonizasyonu ve infeksiyonlar için hazırlayıcı nedenlerdir. Sağlıklı bireylerde VRE kolonizasyonu ciddi bir infeksiyon riski oluşturmaz. VRE suşlarında ortaya çıkan en büyük sorun hareketli, diğer bir deyişle aktarılabilen ve VRE'lerde bulunan direnç genlerinin (özellikle VanA) *S. aureus* gibi diğer gram-pozitif mikroorganizmalara transfer edilebilmesidir. Yüksek düzeyde glikopeptid direncinden sorumlu gen VanA genidir. VanB, VanC, VanD ve VanE genleri çok fazla önemli değildir.

Enterokoklarda vankomisin direnci yüksek düzey penisilin ve aminoglikozid direnci ile yakından ilişkilidir. VRE infeksiyonları ve kolonizasyonunda gittikçe artan risk faktörleri arasında çoğul antimikrobiyal kullanımı, vankomisin kullanımı, immünyetmezlikle batın içi cerrahi girişimler sayılabilir, yoğun bakım üniteleri, onkoloji, hematoloji ve transplantasyon ünitelerinde yatan, üriner veya santral venöz kateter uygulanan hastalar VRE infeksiyonları açısından risk altındadır.

- Hastanede yatma,
- Devamlı bakım ünitesinde uzun süre yatma,
- Hastanede servisten servise taşınma,
- Enteral tüple beslenme,
- İntravenöz vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı en önemli risk faktörleridir.
- Malignite, özellikle hematolojik malignite, kemik iliği transplantasyonu, nötropeni, antianaerobik ilaçlarla tedavi VRE infeksiyonu için diğer risk yaratan faktörlerdir.

Vankomisin hücre duvarında D-ala-D-ala'nın terminal ucuna bağlanarak, hücre duvarının sentezini inhibe eder. VRE'ler oluşturdukları ligaz enzimi ile D-ala-D-ala'nın uç bölgesinde değişikliğe neden olarak D-ala-D-laktat ve serin bileşiği

meydana gelir. Bu bölgeye ise vankomisin bağlanamaz. Vankomisine dirençte suşların MİK değerleri önemli olmakla birlikte son sınıflandırmaları ligaz genlerinin varlığına göre yapılmaktadır.

VanA, VanB ve VanD tipi dirençte D-ala D-laktat, VanC ve VanE'de D-ala -D-serin oluşumu rol oynamaktadır.

Enterokoklarda glikopeptid direnci mutlaka araştırılmalı. Vankomisine dirençli suşlar artış gösterdiğinden bakterinin insan ve çevreden daha kolay ayırt edilmesi için vankomisinli besiyerleri tercih edilir. 6 mg/1 L vankomisin içeren besiyerleri tarama amaçlı kullanılır.

Selektif besiyerinde üreyen kolonilerden tür düzeyinde ayırım yapılmalıdır.

Orta duyarlı her izolatta MİK mutlaka bakılmalıdır. İnkübasyon süresi mutlaka 24 saat olmalıdır.

1989-1993 yılları arasında Avrupa'da VRE'lerin %0.3'ten %7.9'a ulaştığı, ABD'de ise bu oranın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ABD'nin kuzey doğusunda %20.6, güney doğusunda %11.4, güney batısında %11.1, kuzey batısında ise %9.5 oranında VRE izolasyonu bildirilmiştir.

Ülkemizde ise enterokoklarda vankomisin direnci daha geç saptanmış olup ilk kez Antalya'dan 1999 yılında Vural ve arkadaşları tarafından, daha sonra aynı yıl içinde İstanbul'da Öngen ve arkadaşları tarafından VRE bildirilmiş ve bu suşların sayısı ülkemizde de giderek artmıştır. Hatta 2004 yılında iki üniversite hastanesi çocuk servisinde ciddi sorunlar yaratmıştır.

VRE infeksiyonlarının önlenmesinde vankomisin kullanımının kontrolü şarttır.

İnfeksiyon-kolonizasyon ayrımının yapılması çok önemlidir. İnfekte hastaların izole edilmeleri, bakım veren kişilerin başta el temizliği olmak üzere bazı önlemleri alması gerekir. Hastaya bakım veren kişilerin eldiven giymesi odadan çıkarırken bu eldivenleri çıkarması gerekmektedir.

ÇOĞUL DİRENÇLİ GRAM-NEGATİF ÇOMAKLAR

Hastane infeksiyonlarında zaman zaman gram-pozitif bakterilerle gram-negatifler arasında dengeler değişse de her zaman gram-negatif çomaklar sorunlu mikroorganizmalar olarak önemlerini korumuştur.

Dirençli bakterilere özellikle antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde daha sık rastlanmaktadır.

Hastanede sorun yaratan gram-negatif çomaklardan en önemlileri Enterobacteriaceae'dan *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve *E. coli* suşları ile non-fermentatif gram-negatif çomaklardan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (özellikle *A. baumannii*), *Stenotrophomonas maltophilia* ve daha az sıklıkla *Burkholderia cepacia* önemlidir. Bu bakterilerde her geçen gün artan direnç nedeniyle sorunlar da giderek artmaktadır.

Gram-negatif çomaklarda antimikrobik maddelere dirençten bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazlar öncelikle sorumludur.

Çok çeşitli beta-laktamazlar bulunmasına rağmen en önemli olanı, üçüncü kuşak sefalosporinlerin 1980'li yılların başında yaygın kullanımı sonunda gözlenen GSBL olarak isimlendirilen, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlardır.

GSBL'ler daha önceleri penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençten sorumlu olan TEM ve SHV tipi beta-laktamazların bir mutantıdır. GSBL oluşturan suşlar ise üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı inaktive ederler.

GSBL'ler plazmidle taşınan beta-laktamazlardır ve hastanede kolaylıkla yayılarak ciddi sorunlara, epidemilere yol açarlar.

GSBL oluşturan suşlar, aynı zamanda aminoglikozidler, tetrasiklinler ve diğer antimikrobik maddelere de dirençli olurlar. Bu direnç aynı bakteri cinsleri arasında değil, diğer cinsteki bakterilere de nakledilebilmektedir. Bu da çok önemli sorunlar yaratmakta veya yaratacaktır. ABD'de GSBL oluşturan *K. pneumoniae* suşları %10.7'den kısa bir süre içinde %20'lere çıkmıştır.

GSBL ilk kez 1983 yılında Almanya'da saptanmış, yaklaşık iki yıl sonra ise Fransa'da genişlemiş tipte beta-laktamaz oluşturan suşlarla epidemi bildirilmiştir.

1985 yılında %1 civarında saptanan GSBL kısa bir süre içinde %10'lara kadar çıkmıştır.

Yoğun bakım hastalarından izole edilen *Klebsiella* suşlarında Portekiz'de %49, Belçika'da %31, Fransa'da %24, Almanya'da %9 oranında GSBL oluştuğu bildirilmiştir.

Ülkemizde ise bu oranın %70 civarında olduğu belirtilmektedir.

GSBL en sık olarak *Klebsiella* suşlarında saptanmakla birlikte *E. coli*, *Proteus* gibi bakterilerde de gözlenmektedir.

Avrupa'da *E. coli*'de GSBL daha düşük oranda bildirilmesine karşılık, Türkiye'de bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

Enterobacteriaceae ailesinde hastanede epidemilere yol açması açısından en önemli olanı GSBL oluşturan suşlar olmakla birlikte aşırı beta-laktamaz üreten dereprese mutant suşlar, sefalosporinaz da denilen AmpC tipi beta-laktamaz oluşturan suşlar ve inhibitörlere dirençli beta-laktamaz oluşturan suşlar da hastane infeksiyonlarında önemli olsa da çok sık rastlanmaz. Salgınlar çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Enterobacteriaceae ailesinde karbapenemlere direnç sık değildir. Fakat son yıllarda plazmidle kodlanan karbapenemazların görülmesinin ileri de sorun yaratacağı düşünülebilir.

Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilere, kinolonların iyi etkili olduğu bilinmekle birlikte *K. pneumoniae* suşlarında plazmidle kodlanan ve taşınabilir özellikte bir enzim saptanmış olup, şimdilik sadece suşun saptandığı Çin'de bildirilse de gelecekte diğer ülkelerde de bu tip direncin sorun olabileceğini söyleyebiliriz.

Nonfermentatif gram-negatif çomaklarda direnç: Bu grupta direnç sorununun yaşandığı bakterilerin başında yıllardan beri önemini yitirmeyen *P. aeruginosa*

sa'nın yanı sıra günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinde çok ciddi sorunlara yol açan *A. baumannii* ve *S. maltophilia* çok önemlidir: *Burkholderia cepacia*'nın da çok sık olmamakla birlikte hastanelerde sorun yaratan bakteriler arasında bir yeri bulunmaktadır.

Pseudomonas cinsi bakterilere hastane ortamında yaygın olarak rastlanır. Dış ortam koşullarına dayanıklı bakteriler olduğu için hastanelerin tüm bölümlerinde hatta dezenfektan ve antiseptik çözeltilerde bile bulunabilirler.

Pseudomonas cinsi bakteriler birçok antibiyotiğe dirençlidir. *Pseudomonas*'larda beta-laktam antibiyotiklere dirençte, farklı mekanizmalar etkili olur. GSBL tipi beta-laktamazlara *Pseudomonas* cinslerinde de rastlanmaktadır. TEM ve SHV tipi beta-laktamazlarla, AmpC tipi beta-laktamaz da oluşturmaktadır.

Dirençte dış membran geçirgenliğinde azalma ve aktif pompalama mekanizmaları da rol oynamaktadır. Bu özellikteki suşların hastane ortamında yayılmaları ve salgın yapma özellikleri ile ilgili çok detaylı bilgi bulunmamaktadır.

Pseudomonas suşlarında karbapenemleri hidrolize eden enzimler de bildirilmiş, plazmidle diğer bakterilere nakledilebileceği belki de ileride epidemilere neden olabileceği düşünülmektedir.

Acinetobacter cinsi bakteriler de hastane ortamında yaygın bulunan birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli bakterilerdir. Özellikle yoğun bakım hastalarında sıklıkla infeksiyon etkeni olarak saptanan bakterilerdir ve epidemiler yaptığı bilinmektedir.

Bu bakterilerin beta-laktamazlara direnci ile ilgili bilgiler henüz tam açıklık kazanmamakla birlikte çoğunluğunun sefalosporinaz ve bazı suşların karbapenemaz oluşturduğu saptanmıştır.

S. maltophilia hastanede başta yoğun bakım hastaları, kanserli hastalar olmak üzere çeşitli infeksiyonlara neden olurlar. Birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidirler. Metallo beta-laktamaz ve sefalosporinleri inhibe eden beta-laktamazlar oluştururlar.

Aynı şekilde *B. cepacia*'da birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli bir bakteridir.

Dış ortam koşullarında dayanıklı, antimikrobik maddelere dirençli olmaları nedeniyle ciddi infeksiyonlarda etken olurlar.

Yukarıda sayılan sorunlu mikroorganizmalara ilave olarak çoğul dirençli *Corynebacterium jeikeium*, *Clostridium difficile* ve çoğul dirençli *Mycobacterium tuberculosis* ve atipik *Mycobacterium*'lar gelecekte önemleri daha çok artacak bakteriler arasında sayılabilir.

Bu mikroorganizmalar neden sorun oluşturmuyorlar?

1. Antimikrobik maddelere çoğul dirençli olmaları nedeniyle tedavide sorunlar yaşanmasına,

2. Hastanın daha uzun süre hastanede kalışına,

3. *Suşların dirençli olması nedeniyle bazen hastaların kaybedilmesine,*
4. *Ekonomik yönden kayıplara, neden oluyorlar,*
5. *Oluşturdukları direnç genlerini diğer mikroorganizmalara aktarabiliyorlar.*

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Coğul dirençli gram-negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane İnfeksiyonlar. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:269.
2. Akata F. Dirençli gram pozitif kok infeksiyonlarının yaygınlığı. ANKEM Derg 2001;15:391.
3. Arman D. Stafilkoklarda direnç sorunu. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-19 Ekim 2001) Kongre Kitabı. Adana, 2001:90.
4. Avison MB, Higgins CS, Von Heldreich CJ, Benmett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 B-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:413.
5. Black SR, Weinstein RA. The pathogenesis of hospital infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2004:95.
6. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:622.
7. Boyce JM. Coagulase-negative staphylococci. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 2nd ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1999:365.
8. Bozdoğan B, Eşel D, Whitener C, Browne FA, Appelbaum PC. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. J Antimicrob Chemother 2003;52:864.
9. Cercenado E. Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: rediscovery of an old problem? Clin Microbiol Infect 2000;6:517.
10. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13:686.
11. Climo MW, Archer GL, Monroe S. Vancomycin-resistant gram positive pathogens: prevention and control. In: Wenzel RP (ed). Prevention and Control of Nosocomial Infections. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2003:196.
12. Diekema DJ, Pfaller MA. Infection control epidemiology and clinical microbiology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
13. Donskey CJ, Honyen CK, Das SM, Helfand MS, Hecker MT. Recurrence of vancomycin resistant *Enterococcus* colonization during antibiotic therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:436.
14. Edmond MB, Wenzel RP. Organization for infection control. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill-Livingstone, 2005:3323.
15. Eraksoy H. *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane infeksiyonlarının kontrolü. Galenos Derg 1998;25:11.
16. Gürler N. Metisiline dirençli stafilkoklar. Aktüel Tıp Derg 2002;7:1-4.
17. Hartstein AI, Mulligan ME. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 2nd ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1999:347.

18. Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug resistant gram negative rods carrying the metallo- β -lactamase gene bla IMP. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2006.
19. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;40:135.
20. Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, Feest TG, Mac Gowan AI. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1998;351:602.
21. John JF, Barg NL. *Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed Baltimore: Williams-Wilkins, 1999:325.
22. Karlowsky VA, Sahm DF. The impact of gram negative organism with extended-spectrum β -lactamases. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2003:186.
23. Leclercg R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;24:545.
24. Livermore DM, Brown DFJ. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1):9.
25. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases; a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000;3:489.
26. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistant. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:555.
27. Moellering RC. Problems with antimicrobial resistance in gram positive cocci. *Clin Infect Dis* 1998;26:177.
28. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram negative aerobes. *Clin Microbiol Infect Dis* 2002;8:321.
29. Öngen B, Gürler N, Akova M, Altun B, Töreci K, Anđ Ö. First report of the clinical isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* in Turkey. 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Kongre Özet Kitabı, 2001;7(Suppl 1):543.
30. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiđi bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999;13:501-5.
31. Özkan F. Hastane infeksiyonları ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*. *Antibiyotik Bülten* 2000;1:106.
32. Öztürk R, Erođlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G. Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci. *ANKEM Derg* 1995;9:351.
33. Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen stafilkokların antimikrobik maddelere duyarlılığı. *ANKEM Derg* 1996;10:48-51.
34. Ray AJ, Pultz NJ, Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. Coexistence of vancomycin resistant enterococci a *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:875.
35. Reiner ER, Eiff C, Kresken M, et al, and The Multicenter Study on Antibiotic Resistance in *Staphylococci* and other gram positive cocci (MARS) Study Group. *J Clin Microbiol* 2001;39:1928-31.
36. Struelens MJ. The problem of resistance. In: Finch RG, Greenwood R, Norrby SR, Whitley RJ (eds). *Antibiotic and Chemotherapy*. 8th ed. Edinburg: Churchill-Livingstone, 2003:25.
37. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:327.

38. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275.
39. Ulusoy S. Çoğul dirençli gram-pozitif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (editörler). *Hastane İnfeksiyonları*. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:247.
40. Vals V, Gomez-Herruz P, Gonzeles-Palacios R, Cuadros JA, Romanyk JP, Eno J. Long-term efficacy of a program to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:90.
41. Weldhagen GF, Poirej L, Nordmann P. Ambler class a extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. Novel development and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2383.
42. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *Clin Infect Dis* 2004;38:1049-55.
43. Witte W. Antibiotic resistance in gram positive bacteria: epidemiological aspects. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:1.