

Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalarda Antibakteriyel Direnç

Hatice HASMAN(*), Birsen DURMAZ ÇETİN(*)

(*) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları , İSTANBUL

ÖZET

Nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç kazanmaları nedeniyle, infeksiyonların ortaya çıkması ve yayılmasının önlenmesi büyük bir önem kazanmaktadır. Antibiyotiklere karşı antibakteriyel direnç gelişimine neden olan çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir. Hastanelerdeki dirençli infeksiyonların önlenmesi ve kontrolünde, sürveyans çalışmaları ile antibiyotik direnç oranlarının düzenli olarak izlenmesi, tedavide uygun, etkili, güvenli antibiyotik kullanımı önemlidir.

Anahtar kelimeler: Nozokomiyal infeksiyon, antibakteriyel direnç

SUMMARY

Antibacterial Resistance in Microorganisms Causing Nosocomial Infections

As the agents of nosocomial infections become increasingly resistant to antibiotics, prevention of occurrence and spread of infections have a great importance. A variety of mechanism have been shown to result in bacterial resistance against antibiotics. Following of antibiotic resistance rates regularly by surveillance studies, the appropriate, effective and safe usage of antibiotics in treatment are important for the management and control of resistant nosocomial infections.

Keywords: Nosocomial infection, antibacterial resistance

GİRİŞ

Hastane ortamında sık ve geniş çapta antibiyotik kullanımını çoklu dirençli suşların yayılımını kolaylaştıran ve tedaviyi güçleştiren en önemli faktörlerden biridir. Bakterilerdeki temel direnç mekanizmaları iyi bilinmekle birlikte bu konuda yeni yaklaşımlar geliştirilmeye devam etmektedir. Bakterilerdeki genetik değişiklik birkaç mekanizma ile ortaya çıkar. TEM-1,SHV-1 gibi genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (ESBL) nükleotid baz çiftlerinde gözlenen nokta mutasyonları ile ve bazen de plazmidler, bakteriofajlar yada transpozonlar tarafından taşınan yabancı DNA'nın kazanılması sonucunda gelişebilir ve mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanın seçici etkisinden kurtulmasına neden olur (1).

Direnç geninin etkin olabilmesi için fenotipik direncini ortaya koyacak düzeyde eksprese edilmesi gerekir; örneğin beta laktamaz üretimi Enterobacteriaceae'lar arasında siktir, fakat penisiline karşı direnç ekspresyon moduna ve miktarına bağlıdır (2). ESBL üreten suşlar nedeni ile ortaya çıkan sporadik nozokomiyal salgınlar bazı hastanelerde endemik bir probleme öncülük edebilirler ve bu salgınların kontrolündeki başarısızlık aynı hastanede bazen de aynı hastada yeni ESBL mutantlarının gözlenmesi ile sonuçlanabilir (1, 3).

Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Beta laktam direnci

Çeşitli bakteriler tarafında üretilen, penisilin, sefalosporin ve karbapenemlerdeki beta laktam halkasını hidrolize eden çok sayıda beta laktamaz enzimi vardır (4). Enzim aktivitesi özellikle ampisiline duyarlı

İletişim : Hatice Hasman
e-posta: hhasman@yahoo.com

izolatlarda sıklıkla düşüktür; fakat indüksiyon veya kromozomdaki beta laktamaz genlerinin sayısının değişmesi nedeni ile artarak, aşırı üretime neden olabilir. Bu mutantların seleksiyonunun *Enterobacter* bakteriyemili ve 3. kuşak sefalosporin alan hastaların % 19'unda direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (1).

ESBL prevalansı tam olarak bilinmese de oranında artış olduğu bir gerçektir ve dünyanın birçok yerinde *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının %10-40'ı ESBL üretmektedir (3). Türkiye'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada YBÜ'den izole edilen gram negatif çomaklardaki direnç oranı çok yüksek bulunmuş ve *Klebsiella* suşlarının yarısının ESBL ürettiği gözlenmiştir (5). *P.aeruginosa*'daki OXA-11, OXA-14; *K.pneumoniae*'daki SHV-2 ve *Enterobacteriaceae*'lardaki TEM 3-29, geniş spektrumlu antibiyotiklerin inaktivasyonundan sorumlu olan ESBL'lere örnektir (4,6). *K.pneumoniae* izolatlarının süveyans çalışmalarında ESBL üretimi İngiltere, Fransa, Portekiz'de %14-16 arasında bulunmuştur (1). Kılıç ve ark.'nın (7) yaptıkları bir çalışmada 25 nozokomiyal *E.coli* suşundan 2'sinde (%8), 59 *Klebsiella* suşunun 35'inde (%59) ESBL saptanmıştır. Plazmid kökenli beta laktamazlardan gelen ve "TRI veya IRT" olarak adlandırılan yeni bir TEM sınıfının bazı *E.coli* izolatları tarafından üretildiği Fransa, İskoçya ve İspanya'dan bildirilmiştir. Bunların klavulonat, sulbaktam gibi beta laktamaz inhibitörlerine karşı dirençli oldukları gözlenmiştir; fakat sefotaksim, aztreonam ve seftazidim gibi Oxyimino-beta- laktamlara karşı direnç saptanmadığı bulunmuştur (1,6).

ESBL enzimleri genellikle TEM ve SHV tipi enzimlerden türemiş olup; *Enterobacteriaceae*'larda en sık bulunan beta laktamazlardır (3,8). Aktiviteleri klavulonik asit ve tazobaktam gibi bileşikler tarafından inhibe edilebilse de mutasyonlarla kolayca daha geniş bir spektrum kazanabilirler ve bu da 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç gelişmesine neden olabilir. Aztreonam, seftazidim, sefotaksim veya seftriaksonun inaktivasyonu ESBL varlığını düşündürür. Ancak bu antibiyotikler kromozomal olarak bulunan Amp C geninin aşırı üretimi ile de inaktive edilebilirler. Birçok ESBL üreten mikroorganizmalar

AmpC beta laktamaz enzimini de eksprese ederler ve aminoglikozid direncini taşıyan plazmidlerce transfer edilebilirler (2,3). Günümüzde plazmid kökenli Amp C tipi enzimlerin sayısı 20'yi aşmış (6); ayrıca 60'dan fazla TEM tipi ve 30'dan fazla SHV tipi ESBL tanımlanmıştır. Bunlar dışında "Cephamyces" olarak da adlandırılan bazı plazmid aracılı sefalosporinazlar amp C'ye benzer özelliklere sahiptirler (2).

Yapılan bir çalışmada sefepimin plazmid ve kromozom aracılı beta laktamazlara karşı stabil olduğu; AmpC beta laktamazını zayıf olarak indüklediği; *P.aeruginosa* da dahil olmak üzere gram negatiflere karşı etkin olduğu bulunmuştur; ayrıca baskıdan kurtulmuş enterobakter mutantları gibi 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae* türlerine karşı aktivitesini kaybetmediği; *S.aureus*'a karşı da etkin olduğu, nozokomiyal pnömonilerde sefepim monoterapisinin iyi bir klinik ve bakteriyolojik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (9). Bazı çalışmalarda ise sefaperazon sulbaktam kombinasyonunun kullanılan antibakteriyel ajanların çoğuna dirençli olan hastane kökenli *Acinetobacter* suşları üzerinde etkin olduğu, *P.aeruginosa*'ya karşı da imipenem, meropenem ve seftazidime yakın, iyi bir antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (10,11).

Karbapenemlere direnç beta laktamazlara yada hücre duvarındaki porin değişikliklerine bağlıdır (8). Bu antibiyotikler ortaya çıkan tüm beta laktamazlara karşı oldukça geniş spektrumlu bir antibakteriyel aktiviteye ve stabilizeye sahiptirler; ancak B sınıfından olan karbapenamazlar, nadiren de A ve D sınıfı beta laktamazlar tarafından parçalanabilir (3,8). Diğer beta laktamazlara göre sayıları halen düşük olan karbapenemleri parçalama özelliğindeki plazmid metallo beta laktamazların günümüzde *B.fragilis*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *Serratia marcescens* ve *K.pneumoniae* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde görülmesi, bu enzimlerin kullanılan karbapenemlerin selektif baskısı nedeni ile artacağı ve yayılacağı yönünde bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Ancak halen iyi bir klinik etkinlik ve iyi bir güvenlik profili ile birlikte oldukça geniş bir antimikrobiyal etkinliğe sahip olmaları bu ajanları şiddetli enfeksiyonların ampirik

tedavisinde değerli bir ilk seçenek haline getirmektedir (12). Yapılan bir çalışmada *P.aeruginosa* suşlarındaki direnç oranları IPM'e karşı % 19 ve MER'e karşı % 32 bulunmuştur (13).

Penisilin bağlayıcı proteinlerde (PBP) gözlenen değişiklikler de beta laktam direncinde temel mekanizmalardan olup, sıklıkla stafilokoklardaki, özellikle de MRSA ve MRSE suşlarındaki metisilin direnci ile birlikte. Bu suşların genellikle çoklu dirençli oldukları ve tedavilerinin zor olduğu bildirilmiştir (2). Stafilokoklardaki metisilin direnci kromozomal bir gen olan *mecA* geni tarafından kodlanan değişikliğe uğramış bir PBP (PBP2a) aracılığıyla ve çoklu antibiyotik direnci şeklinde ortaya çıkmaktadır (6,8,14). *Mec* determinantının KNS suşların çıkmasında etken olduğu ve bu genin KNS izolatlarında çok daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir (2). ABD'de KNS sıklığının %9'dan %27'ye çıktığı ve metisilin dirençli KNS sıklığının da %20'den %60'a çıktığı bildirilmektedir. KNS'lerde metisilin direncinin artışı imipenem, 1. ,2. ve 3. kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (14).

Aminoglikozid direnci

Günümüzde aminoglikozidlere karşı direnç yaygındır. Sıklıkla aerob bakteriler arasında, plazmid, kromozom veya transpozonlarda bulunan genlerce kodlanan enzimler direnç oluşumunda rol oynarlar ve sitoplazmik membrandan transportları sırasında, antibiyotiklerin yapısını N-asetilasyon, O-nükleotidasyon ve O-fosforilasyon yoluyla değiştirerek onları inaktive ederler (11,15). Bu enzimler sıklıkla yakından ilişkili birkaç antibiyotiğide değiştirebilme kapasitesindedirler (2,8). Eğer bir enzim spesifik bir aminoglikozid ajan için yüksek affiniteye sahipse, ilaç inaktivasyonu enzimin çok düşük konsantrasyonlarında ortaya çıkabilir. *P.aeruginosa* suşlarında efluks ve geçirgenlik azalması mekanizmalarının daha sık olmasına bağlı olarak daha yaygındır (1,8). Ayrıca ribozomal değişiklikler ve permeabilitenin azalması da dirence neden olabilir (2,8). Suşlar arasındaki çapraz direncin araştırıldığı bir çalışmada siprofloksasine dirençli kökenlerin %52'si imipeneme, %80'i seftazidime, %97 'si seftriaksona ve %86'sı amikasin dirençli bulunmuştur; ayrıca imipeneme dirençli

suşların sadece %19'unun seftazidime ve %18'inin amikasına duyarlı oldukları gözlenmiştir (5).

Aminoglikozid nükleotidil transferaz (ANT) geni USA'da multipl nozokomiyal salgınlarla ilişkili bulunmuş salgının en tipik olanının direnç genlerini özellikle de ANT genlerini taşıyan *K.pneumoniae* suşu ile ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu genler türlerin diğer suşlarına ve daha sonra Enterobacteriaceae bakterilerinin tümüne ayrıca Gram pozitif bakteri türlerine yayılım gösterebilirler. Sonuçta *S.aureus* ve *S.epidermidis*' in de aminoglikozidlere ileri derecede dirençli hale geldiği gözlenmektedir (1). Ancak, fonksiyonel direnç genlerinin bir türden diğerine ya da aynı tür içinde diğer bakterilere transfer edilmesi direncin mutlaka ortaya çıkacağı anlamına gelmemelidir (2).

Florokinolon direnci

Florokinolonlar önceleri Gram negatif çomaklara karşı mükemmel etkinlik göstermelerine karşın, başta *P.aeruginosa* olmak üzere *K.pneumoniae*, *S.marcescens* gibi birçok gram negatif bakterinin kinolonlara direnç geliştirdiği görülmüştür (7). Bu ajanlar bakteriyel DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek etki ederler. Bu enzimleri kodlayan genler DNA giraz için *gyrA* ve *gyrB*; DNA topoizomeraz IV için *parC* ve *parE* (*S.aureus* için *grlA* ve *grlB*) genleridir (1,2,8,15). Gram negatiflerde kinolonlar için DNA giraz primer hedefken *S.aureus* ve *S.pneumoniae*'de primer hedefin topoizomeraz IV olduğu gözlenmektedir (2).

Kinolonlara dirençli çoğu gram negatif bakteride *gyrA* geni mutasyonu mevcut olup, bu da DNA da süpersarmal oluşumunun inhibisyonu ile sonuçlanır. *GyrA* mutasyonları antibiyotiğin bağlanma bölgesindeki yapısal değişiklikleri de indükler (2,8,15).Topoizomeraz IV,duyarlı bir *E.coli*'de DNA girazın yokluğunda fluorokinolon etkisi için ikinci bir hedefdir. *ParC* genindeki mutasyonlar duyarlılıkta ileri derecede azalma ile sonuçlanır (2). *ParC* ve *ParE* mutasyonları *GyrA* mutasyonu varlığında görülmektedir. *ParC* mutasyonları *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nın yüksek düzeyde dirençli mutantlarında gösterilmiştir (15). Ayrıca ESBL üretimi ile fluorokinolon direnci arasında bir artış olduğu bildi-

rilmiştir (3).

Gram negatif bakteri duvarında ve özellikle de dış membrandaki değişiklikler de kinolon uptake'indeki azalma ve kinolon direncinde artma ile ilişkilidir (2,8,15). Bu değişikliklerden bazıları kinolonların etkisinden yada *gyrA* mutasyonlarından yada ikisinden birden kaynaklanabilir. Çünkü DNA süpersarmalında *gyrA* aracılı değişikliklerin porin genlerinin ekspresyonunda etkileyebildiği gösterilmiştir. Buna karşın gram pozitif bakteri direncinde azalmış uptake bir mekanizma olarak tanımlanmamıştır (2). Son yıllarda bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin de gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu sistemlerden en çok incelenmiş olanlar *E.coli*'nin Mar mutantları ve *P.aeruginosa*'daki pompa sistemleridir. Bu mutantlarda bir transkripsiyon aktivatörü olan MarA'nın ifadesi artmakta, bu da sonuçta *OmpF* miktarında azalmaya yol açmaktadır (15). *E.coli*'de multipl antibiyotik resistance (MAR) 'ın *E.coli* kromozomunun mar lokusundaki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (2,6).

Aktif efluks mekanizması, fluorokinolona dirençli *S.aureus* suşlarında bildirilmiştir. *NorA* geni bir multidrug efluks pompası olan *NorA* yı kodlar. *NorA* aracılı kinolon direncinde ise vahşi tip *norA* geninin aşırı ekspresyonu söz konusudur. *P. aeruginosa* suşlarında fluorokinolonlara ve diğer bazı antibiyotiklere karşı direnç, azalmış uptake ile ve sıklıkla sitoplazmik membran proteinlerinin ve dış membran proteinlerinin artmış ekspresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca bir veya daha fazla efluks sisteminin aşırı ekspresyonundan kaynaklanan direnç, kinolonları ve diğer antibakteriyel bileşikler uzaklaştırma kapasitesindedir. *E.coli*'nin özellikle EMrAB ve AcrAb olarak bazı efluks sistemlerine sahip olduğu gösterilmiştir (2). Bazı dirençli mikroorganizmalar birden fazla enzim hedef bölge, porin ve efluks mutasyonları ile kinolonlara karşı yüksek düzeyde direnç gösterirken bazıları sadece porin değişiklikleri ile daha düşük düzeyde direnç gösterebilmektedir. Tek bir mutasyonu olan mikroorganizma tedavi sırasında ikinci mutasyonu kazanabilir (8). Plazmid kontrolündeki direncin duyarlı *K.pneumoniae* ve *E.coli*

suşlarına çoğul direnç plazmidini ile geçtiği gösterilmiştir (15).

Çoklu direnç

Antibiyotiklerin artan kullanımı özellikle YBÜ'de çoklu dirençli bakterilerin izolasyonuna öncülük etmektedir. Özellikle *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*'nda dahil olduğu gram negatif bakteri direnci kullanılabilir tüm antibiyotiklere karşı gelişebilmektedir (2). Bu bakteriler sıklıkla birden fazla antimikrobiyal ajana dirençli olup bu çoklu dirençte azalmış geçirgenlik, aktif efluks pompaları ve Mar gibi kromozomal çoklu direnç genleri üç temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Bakterilerde çoğul direnç genellikle farklı direnç determinantlarını içeren transpozon ve plazmidlerin alınması sonucu oluşmaktadır (15). Azalmış geçirgenlik için en iyi çalışılan dış membran proteini (*omp*) *E.coli*'nin *ompF* proteini (2). Çoklu dirençte rol oynayan efluks pompaları hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde tanımlanmış olup *E.coli*'deki MAR sisteminde azalmış uptake ve artmış efflux tek bir düzenleyici sistemde birliktedir. Sıklıkla bir antibiyotige karşı dirençli olan mutantların diğer antibiyotiklere karşı da dirençli oldukları saptanmıştır; ayrıca beta laktamlar, puromisin, rifampin, ve nalidiksik aside karşı çapraz direnç de gözlenmiştir (2). *E.coli* suşlarının %9, *Klebsiella* suşlarının %42'sinde ve nonfermantatif suşlarının %83'ünde çoğul direnç saptanmıştır. Ülkemizdeki YBÜ izolatlarındaki çoklu direnç oranlarının Amerika ve Avrupa'dan daha sık olduğu bildirilmiştir (7).

Plazmid aracılı çoklu direncin bir örneği kloramfenikol, eritromisin, minosiklin ve tetrasikline dirençli olan Enterokok suşları üzerinde gösterilmiştir; direnç genlerinin konjugatif bir plazmid ile aktarıldığı izlenmiştir. Transpozonlar da AB direncinin yayılmasında önemli olup; tüm antibiyotik sınıflarına karşı direnç tek bir transpozon üzerindeki genler tarafından kodlanabilir. Bu direnç transpozonları plazmidlerle yada bakteriyel kromozomla birleşerek direncin ekspresyonunu etkinleştirebilirler. Çok iyi tanımlanmış bazı transpozonların gram negatif bakterilerde Tn5, Tn7, Tn10 ve Tn 21 ve gram pozitif bakterilerde Tn 554, Tn916 ve Tn 4001 olduğu izlenmiştir. In-

tegronlar da spesifik bir grup genetik elementler olup, serbest sirküler DNA molekülleri halinde bulunabilirler. Integronlar üzerinde beta laktam, aminoglikozidler SXT, kloramfenikol, antiseptik ve dezenfektanlara direnç ile ilgili genler tanımlanmıştır. Integronlar Enterobacteriaceae arasında yaygın olup, Pseudomonas'larda da bulunurlar (2).

Nozokomiyal İnfeksiyonların Kontrolü

YBÜ'lerinde polimikrobiyal etken saptanan olgularda infeksiyonla ilişkili mortalite oranı %75, tek etken saptanan olgularda ise aynı oran %51 bulunmuştur (16). Üriner katetere bağlı bakteriüri ve bakteriyemi sonucunda gelişen mortalite hızının ise %17 olduğu bildirilmiştir (17).

YBÜ infeksiyon sıklığının azaltılmasında en önemli önlemin YBÜ'lerinde çalışanların hasta ile temas öncesi ve sonrasında ellerini yıkaması gerekli olduğu saptanmıştır. Bu yolla nazokomiyal infeksiyonların % 20-30 sıklığında azaltılabileceği öne sürülmektedir (18). YBÜ'lerinde çalışanların el kültürleri ve eldiven kültürlerine bakıldığında 10^5 - 10^6 sayısında bakteri kontaminasyonu olduğu ve etkenlerin 0.5-2 saat canlı kaldıkları, bu sürenin hastadan hastaya bulaşmada yeterli olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada yeni doğan hemşiresinin ellerini yıkamadığında S.aureus'un taşınma oranının % 43-54 olduğu, oysa antiseptik el yıkama ile bu oranın % 14'e düştüğü saptanmıştır (17,18). Nozokomiyal pnömonide genel önlemlerin yanında trakeal tübün iç kısmının bakterisidal ajanlarla kaplanmasının tüp iç yüzeyinin bakteriyel kolonizasyonunu önleyebileceği iddia edilmektedir (19). Günümüzde endotrakeal tüplerin yapımında antibiyotik içeren biyoaktif materyallerin kullanımı VIP in önlenmesi için yeni yaklaşım biçimleri olarak tartışılmaktadır (20). Yapılan bir çalışmada orofarengeal dekontaminasyonun VIP gelişimini %80 oranında önleyebildiği, maliyetinin ucuz olduğu ve % 60 oranında yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (21). VIP in önlenmesinde 24 saatten uzun olmayan kısa süreli profilaktik antibiyotik uygulama stratejileri ile geniş spektrumlu ve selektif digestif dekontaminasyon için kullanılan uzun periyodlu profilaktik antibiyotik uygulama stratejileri tartışılmaktadır (22).

Kateter yerleştirdikten sonra bakteriüri gelişmesini geciktirmek için kateter sistemi kapalı tutulmalıdır ve kateter mümkün olduğunca çabuk çıkartılmalıdır (17, 23). Yapılan bir çalışmada gentamisin içeren karışımlarla kaplanmış üriner kateterler kullanılmış, bu kateterlerin 7 gün boyunca P.vulgaris, S.aureus, S.epidermidis'e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (24). Uzun süreli kateterizasyonlarda 30 günden fazla norfloksasin salınımı gösteren kateterlerin kullanımı ile E.coli, K. pneumoniae ve P.vulgaris'e karşı 10 gün süreyle belirgin bir inhibisyon gözlemlendiği bildirilmiştir (25).

Her zaman hatırlanması gereken nokta hastalara bakım veren personelin ellerin mikroorganizmalarının bir hastadan diğerine yayılmasını sağlayan en önemli faktör olma özelliğini sürdürmesidir. Hasta bakımı sırasında iki farklı hasta bakımı arasında hijyenik sabun ve su ile el yıkamanın ve steril olmayan eldiven giymenin infeksiyon kontrolünde en önemli faktör olduğu asla unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, hastane, infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları hastaneler hatta klinikler arasında farklılıklar gösterir. Bu nedenle surveyans yapılarak antibiyotik duyarlılıkları düzenli olarak izlenmeli ve antibiyotik seçiminde bu direnç oranları dikkate alınmalıdır. Hastalara uygulanan intravasküler kateter, nazogastrik sonda, idrar kateteri, trakeostomi ve entübasyon infeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Girişimlerin zorunlu olup olmadığı işlem öncesi tekrar değerlendirilmelidir. Zorunlu invazif girişim endikasyonu varlığında ise infeksiyon riski akılda tutularak, olduğunca kısa süreli olmasına ve enfeksiyon sıklığını azaltıcı önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1-Opal SM, Medeiros AA : Molecular Mechanisms of Bacterial Antibiotic Resistance. " GL Mandell , RG Douglas , JE Benett (ed): Principles and Practice of Infectious Diseases",p253, Vol.1 .Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
- 2-Schmitz FJ, Fluit AC: Mechanisms of antibacterial resistance. "Cohen S, Powderly WG (ed): Infections Disease", p1733, Mosby, Spain (2004).
- 3-Rupp ME, Fey PD: Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae: considerations for

diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs*. 63 : 353 (2003).

4- Lacoviello VR, Zinner SH: Principles of Anti-Infective Therapy. "Cohen S, Powderly WG (ed): Infections Disease", p1705, Mosby, Spain (2004).

5- Leblebicioğlu H, Günaydın M, Esen S, Tuncer I, Fındık D, Ural O, Saltoslu N, Yaman A, Taşova Y: Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemoter* 14:140 (2002).

6-Gülay Z: Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: beta-laktamazlara ve karbapenemlere direnç. *Hast İnf Derg* 5: 210 (2001).

7-Kılıç D, Kuzucu Ç, Erdiç E, Gülek N, Acar N: Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen gram negatif aerob basillerin antibiyotik duyarlılıkları. *Hast İnf Derg* 5:43 (2001).

8-Tanır G, Göl N: Antibiyotik Direnci. *Klimik Dergisi* 12 : 47 (1999).

9-Chapman TM, Perry CM: Cefepime:areview of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2 : 75 (2003).

10-Wang LX, Shi LB, Xu DX, Zhen LH, Luo CM : Assay of Acinetobacter spp.drug-resistance by Kirby-Bauer and E test method. *Di Yi Jun Da Xue Xue Bao*. May 23: 469 (2003).

11-Fu W, Demei Z, Shi W, Fupin H, Yingyuan Z : The susceptibility of nonfermentative Gram-negative bacilli to cefperzone and sulbactam compared with other antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents*. Oct 22 : 444 (2003).

12-Bonfiglio G, Russo G, Nikoletti G: Recent developments in carbapenems. *Expert Opin İvesstig Drugs*. Apr 11 : 529 (2002).

13-Akçay SS, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Ertan SA, Göktepe P: Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. *İnfek. Derg* 17:465 (2003).

14-Gürdoğan K, Arman D, Aktaş F, Dizbay M: Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz-negatif stafilokokların antibiyotiklere direnç durumları. *Klimik* 12 : 73 (1999)

15-Deniz Gür: Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. *Hast İnfek Derg* 4:218 (2000)

16-Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S: Ventilattırle ilişkili pnömoniler. *Klimik* 12:58 (1999)

17-Akalın H : Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları : risk faktörleri ve epidemiyoloji. *Hast İnfek Derg* 5:5 (2001).

18-Biberoğlu K : Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora* 2:79 (1997).

19- Berra L, Panigada M, DeMarchi L, Greco G, Z-Xİ, Baccarelli A, Pohlmann J, et al: New approaches for the prevention of airway infection in ventilated patients. Lessons learned from laboratory animal studies at the National Institutes of Health. *Minerva Anestesiol* 69:342 (2003).

20-Mc Crory R, Jones DS, Adair CG, Gorman SP: Pharmaceutical strategies to prevent ventilator-associated pneumonia. *J Pharm Pharmacol* 55:411 (2003).

21- Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Bergmans DC, Van Tiel FH, Ramsay G, Bonten MJ: Oral decontamination is cost-saving in the prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care units. *Crit Care Med* 32:126 (2004).

22- Sirvent JM, Torres A: Antibiotic prophylaxis strategies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 4:1345 (2003).

23- Warren JW : Nosocomial Urinary Tract Infections." GL Mandell , RG Douglas , JE Bennett eds. Principles and Practice of Infectious Diseases" Vol.2, p3370, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).

24-Cho YW, Park JH, Kim SH, Cho YH, Choi JM, Shin HJ. et al: Gentamisin-releasing urethral catheter for short-term catheterisation. *J Biomater Sci Polym Ed* 14 : 963 (2003).

25- Park JH, Cho YW, Cho YH, Choi JM, Shin HJ, Bae YH. et al: Norfloxacin-releasing urethral catheter for long-term catheterisation. *J Biomater Sci Polym Ed* 14 : 951 (2003).