

# Ülkemizde Yoğun Bakım Ünitelerinde Antimikrobiyal Direnç Sorunu<sup>§</sup>

Pınar ÇIRAGİL

Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

## ÖZ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) multidisipliner hizmet veren ve hastane yatak kapasitelerine oranla enfeksiyonlarının en sık görüldüğü bölümleridir.

Özellikle çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar ve yoğun antibiyotik kullanımı ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve karbapenemaz üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* YBÜ'lerinde hastane enfeksiyonlarından (Hİ) sıklıkla sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır. Hastalara uygulanan invaziv girişimler, hastalığın şiddeti, yetersiz enfeksiyon kontrolü gibi faktörler enfeksiyon artışına neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra üçüncü kuşak sefalosporinler, anti-pseudomonal penisilinler, karbapenemler, florokinolonlar gibi geniş spektrumlu parenteral antibiyotik kullanımı da hastane enfeksiyonu gelişiminde rol oynamaktadır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar yalnızca morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik ciddi medikal komplikasyonlarda artışla sonlanmaktadır.

Hastanelerde ve özellikle YBÜ'lerinde sürekli gözetim gerektiren Hİ'na yönelik önlemler alınması ve ampirik veya kanıta dayalı etkin antimikrobiyal tedavinin yapılabilmesi için, YBÜ'lerinde sıklıkla saptanan etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenerek tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesi gereklidir. Dolayısıyla yapılacak sürveyans çalışmaları ile gerçek sorunlar saptanıp, kümülatif antibiyogram sonuçları ile desteklenerek hedefe yönelik tedavi uygulanabilir ve YBÜ'lerinde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direnci, yoğun bakım ünitesi

## ABSTRACT

**The Problem of Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units in Turkey**

Intensive care units (ICU) are parts of the hospitals which provide multidisciplinary services, and have the highest incidence of nosocomial infections relative to their bed occupancy rates.

Especially infections with multidrug-resistant organisms and intensive use of antibiotics cause serious problems in intensive care units. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase producing *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and other members of the *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa* are the resistant organisms responsible from nosocomial infections in ICUs. Factors such as invasive procedures performed on patients, severity of the disease and insufficient infection control measures all accelerate infection rates. Additionally, use of parenteral, extended spectrum antibiotics such as third generation cephalosporins, antipseudomonal penicillins, carbapenems and fluoroquinolones play an important role in the development of nosocomial infections. Infections due to antibiotic resistant organisms not only increase morbidity and mortality, but also lead to prolonged hospital stay, excessive costs and increase in severe medical complications.

Organisms that cause infections in ICU's and their antibiotic susceptibility profiles should be monitored and treatment protocols should be revised accordingly in order to provide evidence-based and effective empirical antimicrobial treatment and to take necessary measures against nosocomial infections in hospitals, especially in ICU's. By way of performing surveillance studies, actual problems can be detected and targeted therapies based on supportive cumulative antibiogram results can be applied and life-threatening infections in ICU's can be controlled.

**Keywords:** Antibiotic resistance, Intensive care unit

**Alındığı tarih:** 06.06.2016

**Kabul tarihi:** 18.09.2016

**Yazışma adresi:** Pınar Çiragil, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

**Tel:** (0322) 338 73 34

**e-posta:** pinarciraligil@yahoo.com

<sup>§</sup> 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (18-22 Kasım 2015, Antalya) "Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının karar verme süreçlerine etkisi: Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları ve antimikrobiyal yönetim" panelinde sunulmuştur.

## Antibiyotik direncinin merkez üssü: Yoğun Bakım Üniteleri

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) fizyolojik bakımdan stabil olmayan, alta yatan hastalığı olabilen ve hastanede yatan hastalar içinde klinik tablosu en ağır olan hastaların tedavisine yönelik en seri ve bilimsel, tıbbi ekip hizmeti veren tedavi birimleridir.

Hastane yatak kapasitelerinin yalnızca %5-10'unu kapsamalarına rağmen, hastane enfeksiyonlarının (Hİ) %20-25'i bu birimlerde ortaya çıkmakta ve ayrıca mortalite oranları da diğer birimlerden 2-2.5 kat daha yüksek görülmektedir. Hastanelerde antibiyotiklerin en sık kullanıldığı üniteler olan YBÜ'lerinde yatan hastaların ortalama %80'ine ilk yatışlarında en az bir antibiyotik tedavisi verilmektedir. Diğer hastane birimlerinde üriner enfeksiyon en sık saptanan nozokomiyal enfeksiyon olmasına karşın, YBÜ'lerde nozokomiyal enfeksiyonların sıklık sıralamasında alt solunum yolu enfeksiyonları ilk sırayı alırken, bunu üriner sistem enfeksiyonları, bakteremi ve cerrahi alan enfeksiyonları izlemektedir<sup>(1-3)</sup>.

Antibiyotik direnci son yıllarda ürkütücü bir hızla artmakta ve sıklıkla dirençli mikroorganizmaların hastadan hastaya kolayca geçebildiği YBÜ'lerinde meydana gelen Hİ'lerinde sorun yaratmaktadır. YBÜ'lerinde antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonların artışına; hastalığın şiddeti, YBÜ'lerinde kullanılan aletler, uygulanan invaziv girişimler yetersiz enfeksiyon kontrolü ve çok ilaçlı ampirik tedavi uygulamaları gibi faktörler etki etmektedir. Bunun yanında, geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerin (3. kuşak sefalosporinler, anti-pseudomonal penisilinler, karbapenemler, florokinolonlar gibi) tek başına aşırı kullanılması da önemli bir etken olmuştur. Ayrıca önceden antimikrobiyal tedavi uygulanması çoğul dirençli patojenlerin seçilmesine yol

açabilir<sup>(4,5)</sup>. Böylece antibiyotiklere karşı gelişen direnç prevalansındaki artış, özellikle YBÜ'leri gibi birimlerde yatan kritik hastaların, ampirik antibiyotik tedavi seçimlerinde ciddi sorunlara neden olmaktadır.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* YBÜ'lerinde Hİ'lerinden sıklıkla sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır<sup>(6)</sup>.

## YBÜ'lerinde antibiyotik direnci nasıl önenebilir?

Hastanelerde ve özellikle YBÜ'lerinde sürekli gözetim gerektiren Hİ'na yönelik önlemler alınması ve ampirik veya kanıta dayalı etkin antimikrobiyal tedavinin yapılabilmesi için, YBÜ'lerinde sıklıkla saptanan etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenerek tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesi gereklidir. Dolayısıyla yapılacak sürveyans çalışmaları ile gerçek sorunlar saptanıp, kümülatif antibiyogram sonuçları ile desteklenerek hedefe yönelik tedavi uygulanabilir ve YBÜ'lerinde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir.

## Sürveyans çalışmaları-Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç

MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), EARSS (European Antimicrobial Resistance Epidemiology), SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program) ve Gram negatif hastane izolatlarında direnci araştıran HİTİT-1 ve HİTİT-2 gibi dünyadan ve Türkiye'den verileri içermekte olan bazı sürveyans çalışma programları bulunmaktadır.

Türkiye’de 2000-2003 yılları arasında, dokuz merkezin katılımı ile Hİ’nu izolatlarını içeren MYSTIC programı kapsamında, %31’i YBÜ’lerinden izole edilen kökenlerde *Enterobacteriaceae* izolatlarında ilk sırada *E. coli* yer almıştır. *E. coli* izolatlarında GSBL üretiminin yıllara göre anlamlı biçimde arttığı (%12.5-32.1) gözlenirken, ikinci sıklıkta izole edilen *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde GSBL üretimi %47.1 ile %48.8 oranlarında gözlenmiştir. Karbapenemlerin ise *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde hâlen en etkin antibiyotikler olduğu vurgulanmıştır<sup>(7)</sup>. Bunun yanında, 2013 yılına gelindiğinde, YBÜ’lerinden izole edilen *A. baumannii* kökenlerinde çoklu ilaca dirençli kökenlerde yaygın karbapenem kullanımı sonucu, imipenem ve meropenem dirençleri %92 gibi oldukça yüksek oranda gözlenmektedir<sup>(8)</sup>.

SENTRY programı kapsamında, 2000-2006 yılları arasında Türkiye’den *A. baumannii* kökenlerinde karbapenem dirençlerinin araştırıldığı çalışmada, imipenem duyarlılığı 2000 yılında %80.4 iken, 2006 yılına gelindiğinde %40 ve meropenem duyarlılığının aynı yıllar için sırasıyla %71.7 ve %40 oranları ile anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir (p<0.001)<sup>(9)</sup>.

Yine SENTRY programının bir parçası olarak, 2009-2011 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri’nden 65 ve Avrupa’dan 36 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen çalışmada, YBÜ’leri ve hastanelerin diğer birimlerde yatan hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. GSBL üreten kökenler ve *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* *A. baumannii* gibi çoklu ilaca dirençli kökenlerde antimikrobiyal direnç bir sorun olarak hâlen devam etmektedir<sup>(10)</sup>.

Her merkezde GSBL oluşturan bakterilerin sıklığı ve antibiyotik direnç oranları değişiklik gösterebileceğinden ülkemizde de tedaviye yön

verebilmek amacıyla çalışmalar planlanmıştır. 2004 yılında altı merkezin katılımı ile gerçekleştirilen ve hastane izolatu Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci ve GSBL tiplerinin araştırıldığı HİTİT-1 çalışmasında, YBÜ’lerinden izole edilen *E. coli* kökenlerinde GSBL üretimi %26 olarak gözlenirken, 2007 yılında 13 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen HİTİT-2 çalışmasında bu oranın %42’ye yükseldiği gözlenmiştir. *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde GSBL üretim oranları HİTİT-1 ve HİTİT-2 çalışmalarında sırasıyla %32 ve %41.4 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da *E. coli* kökenlerinde karbapenem direnci gözlenmezken, *K. pneumoniae* kökenlerinde HİTİT-1 çalışmasında üç merkezde, HİTİT-2 çalışmasında dört merkezde karbapenem direnci olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar ile karbapenem direncinin *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* kökenlerinde merkezlere göre değişkenlik göstermekle birlikte yüksek olduğu, *K. pneumoniae* kökenlerinde ise artmaya başladığı, hastane izolatu olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* kökenlerinin üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı yüksek oranda dirençli olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(11,12)</sup>.

Tüm bu sürveyans çalışmaları irdelendiğinde, hastane enfeksiyonu izolatlarında saptanan bu dirençler YBÜ’leri enfeksiyonlarından izole edilen kökenlerin dirençlerini tam olarak yansıtmassa da genel olarak direncin giderek arttığı ve merkezler arasında değişkenlik gösterdiğini düşündürmektedir.

Ülkemizde de farklı bölgelerden, farklı yıllarda yapılan çalışmalarda YBÜ’lerinden en sık izole edilen etkenler arasında ilk sırayı non-fermentatiflerin başta olduğu Gram negatif mikroorganizmalar alırken, ikinci sırada Gram pozitif mikroorganizmalar, sonrasında *Candida* türleri gelmekte ve direnç oranları merkezlere göre değişkenlik göstermektedir<sup>(13-15)</sup>. Türkiye’nin de içinde olduğu Avrupa ülkelerinin katılımı ile

1996 yılında gerçekleşen *Klebsiella* spp. kökenlerinde GSBL üretimi ve antibiyotik direncinin araştırıldığı bir çalışmada, GSBL üreten *Klebsiella* spp. kökenlerinin Avrupa'da YBÜ'lerinde yaygın olduğu (%22) ve sıklıkla diğer antimikrobiyallere çoklu direnç gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ülkemizden yalnızca iki merkezin katıldığı bu çalışmada, tüm ülke verilerini göstermemekle birlikte, *Klebsiella* spp. kökenlerinde GSBL üretimi (%59) diğer tüm ükelerden daha yüksektir<sup>(16)</sup>. İnan ve ark.<sup>(17)</sup> 2004-2010 yılları arasında YBÜ'lerinde cihaza bağlı enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmaları irdeledikleri çalışmalarında, en sık izole edilen etkenleri *Acinetobacter* spp. (%35.3), *P. aeruginosa* (%20.6) ve *Enterobacteriaceae* (%17.6) olarak bildirirken, *Acinetobacter* spp. izolatlarının yıllara göre anlamlı biçimde arttığını da gözlemişlerdir (2004'te %16.1 iken, 2010 yılında %40.6; p=0008). Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. kökenlerinde direncin %5.8'den, %76.6'ya, *P. aeruginosa* kökenlerinde ise %6.8'den %53.1 gibi oldukça yüksek bir orana ulaşmış olması YBÜ'leri enfeksiyonlarının yönetimi açısından ciddi bir sorun ve çıkmaz olarak karşımızda olduğunu desteklemektedir<sup>(17)</sup>.

Ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, merkezler arasında antibiyotik duyarlılıkları açısından farklılıklar olduğu görülmektedir. Hastane enfeksiyonu kontrolü ve önlenmesinde

**Tablo 1. UHESA 2011-2014 yılları GSBL üretimleri ve karbapenem dirençler<sup>(18)</sup> (% direnç).**

|                           | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| <b>GSBL</b>               |       |       |       |       |
| <i>E. coli</i>            | 44.56 | 46.01 | 48.83 | 58.77 |
| <i>Klebsiella</i> spp.    | 48.27 | 50.61 | 49.69 | 62.86 |
| <b>Karbapenem</b>         |       |       |       |       |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 76.29 | 77.36 | 78.26 | 91.55 |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 34.01 | 33.91 | 35.36 | 42.99 |

ulusal standardizasyonu sağlamak amacıyla Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) sürveyans çalışmaları başlatılmıştır. UHESA 2011-2014 yılları raporlarında, *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde GSBL oranlarının arttığı bildirilmektedir<sup>(18)</sup>. Yine aynı raporlarda direnç oranları yıllara göre giderek artmakta ve özellikle 2014 yılında YBÜ'lerinden izole edilen *A. baumannii* (%91.55) ve *P. aeruginosa* (%42.99) kökenlerinde karbapenem direnci ile *E. coli* ve *Klebsiella* spp. kökenlerinin GSBL üretimlerinin oldukça yüksek oranlarda olduğu izlenmektedir (Tablo 1).

Ülkemizde yapılan Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, yıllar ilerledikçe karbapenemlerin de dâhil olduğu çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. ve çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında ve GSBL üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinde de artışlar olduğu gözlenmektedir<sup>(7,11,12,14,17)</sup> (Tablo 2, Tablo 3).

**Tablo 2. Türkiye'de yapılan çalışmalarda yıllara göre GSBL üretimleri (%).**

| Etken                  | 2000 <sup>(7)</sup> | 2001 <sup>(7)</sup> | 2002 <sup>(7)</sup> | 2003 <sup>(7)</sup> | 2005 <sup>(11)</sup> | 2007 <sup>(12)</sup> | 2012 <sup>(14)</sup> |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <i>E. coli</i>         | 15.6                | 12.5                | 19.6                | 32.1                | 26                   | 42                   | 34.5                 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 49.7                | 47.2                | 49.1                | 48.8                | 32                   | 41.4                 | 18.2                 |

**Tablo 3. Türkiye'de yapılan çalışmalarda yıllara göre karbapenem dirençleri (%).**

| Etken                  | 2003 <sup>(7)</sup> |     | 2005 <sup>(11)</sup> | 2007 <sup>(12)</sup> | 2010 <sup>(17)</sup> | 2011 <sup>(14)</sup> |     |
|------------------------|---------------------|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----|
|                        | İMP                 | MRP | İMP                  | İMP                  | İMP                  | İMP                  | MRP |
| <i>A. baumannii</i>    |                     | 42  | 52.2                 | 55.5                 | 85.5                 | 92                   | 76  |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 51                  | 45  | 28.9                 | 30.5                 | 50                   | 21                   | 22  |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 2                   | 1   | 1.3                  | 3.1                  | -                    | 0                    | 0   |

İMP:İmipenem; MRP:Meropenem

Hastaneler arasında farklı oranlarda saptanan antimikrobiyal direnç gözönüne alındığında, her merkezin ampirik antibiyotik kullanımı ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirlemesi ve mortalitesi yüksek Hİ'lerinin %25'inin ortaya çıktığı YBÜ'lerinde antimikrobiyal yönetimin öneminin vurgulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

### **Sürveyans çalışmaları-Gram pozitif bakterilerde antimikrobiyal direnç**

Türkiye'den yapılan çalışmalarda Gram pozitif mikroorganizmalar irdelendiğinde, YBÜ'lerinde *S. aureus* ve MRSA izolatlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olması sevindiricidir. İnan ve ark.<sup>(17)</sup> *S. aureus* izolatlarında yıllara göre anlamlı bir azalma (2004 yılında %16.1 iken, 2010 yılında %6.2; p=0.009) olduğunu saptamışlardır. 2008 ve 2011 yıllarının ilk üç ayı içinde YBÜ'lerinde hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen MRSA kökenlerinde (2008'de %12.7, 2011'de %5.5) anlamlı bir azalma (p<0.001) olduğu bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. 2011-2014 yılları UHESA verilerinde ise yine MRSA oranları giderek azalmasına rağmen (%55.33-%48.53) yukarıda anılan çalışmalardan elde edilen verilere oranla oldukça yüksektir<sup>(18)</sup>. Farklı bölgelerden YBÜ'lerinden izole edilen MRSA kökenlerinin hiçbirinde VISA-VRSA saptanmaması, bu tip kökenlerin gelişimini önlemek için tedavide linezolid, kinopristin-dalfopristin, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin kullanılabilir olması umut vericidir<sup>(20)</sup>.

MRSA enfeksiyonları azalmakla birlikte, farklılıklar gösteren bu veriler ışığında her merkezin kümülatif antibiyogram verilerine dayanarak ampirik tedaviyi yönlendirmesi uygun olacaktır.

Günümüzde enterokoklara bağlı enfeksiyonlar, YBÜ'lerinde yatan hastalarda ikinci veya üçüncü sırada yer almaktadır. Ertürk ve ark.<sup>(14)</sup> çalış-

malarında 2012 yılında *S. aureus* ve *Enterococcus* spp. kökenlerinde vankomisin ve linezolid direnci saptanmamış, ancak yüksek düzey gentamisin direnci (%25) ve yüksek düzey streptomisin (%50) dirençlerine dikkat çekilerek enterokok enfeksiyonları tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığının araştırılması gerektiğini belirtmiştir.

Ülkemizde yapılan sürveyans çalışmaları kapsamında, enterokok enfeksiyonları açısından antimikrobiyal dirençler irdelendiğinde *Enterococcus faecalis* kökenlerine bağlı enfeksiyonların tedavisinde ampisilin ilk seçenek olarak görünmektedir. Linezolid ve glikopeptid dirençleri sık görülmemekle birlikte, direncin artmasını önlemek adına bu ilaçların kısıtlı kullanımlarının önemi vurgulanmalıdır. Buna karşın *Enterococcus faecium* enfeksiyonlarında glikopeptidlere direnç tedavide önemli bir sorun olarak karşımızdadır. *E. faecium* kökenlerinde daha fazla görülmeyle birlikte her iki türde de yüksek düzey aminoglikozid dirençlerinin diğer antimikrobiyallere göre yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle yüksek düzey aminoglikozid direncinin rutinde saptanması ve duyarlı buldukları durumlarda kombine tedavilerde kullanılmaları önem kazanmaktadır<sup>(21)</sup> (Tablo 4).

YBÜ'lerinde MRSA enfeksiyonları azalmakta, buna karşın, *Acinetobacter* spp.'ye bağlı enfeksiyonlar YBÜ'lerinde bir çıkmaz olarak karşımıza çıkmaktadır. *S. aureus*'a bağlı gelişen enfeksiyonlarda azalma olması sevindirici iken, neden *Acinetobacter* spp. kökenlerine bağlı enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir? *Acinetobacter* spp.'nin kuru ortamlarda bile yaşamını sürdürabilmesi, hızlı transformasyon yeteneği, çevre koşullarında uzun süre canlılığını sürdürebilmesi nedeniyle olabilir<sup>(22)</sup>. UHESA verilerinde *Acinetobacter* spp. kökenlerinde 2011 yılı raporlarında %76.29 olan karbapenem direncinin 2014 yılına gelindiğinde %91.55 olarak bildirilmiş olması ile, milenyumda YBÜ'lerinde sıklıkla

Tablo 4. Enterokok İzolatlarında Direnç: UAMDSS 2011-2013 Raporu(21) (% direnç).

|             | 2011               |                   | 2012               |                   | 2013               |                   |
|-------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|             | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> |
| Ampisilin   | 9.7                | 88.1              | 0                  | 85.3              | 4.7                | 100               |
| YDGD*       | 29.2               | 52.3              | 31.8               | 51.2              | 21.4               | 43.6              |
| YDSD**      | 31.1               | 49                | 23.3               | 36                | 26                 | 47.3              |
| Linezolid   | 0.4                | 0.6               | 2                  | 2.7               | 0.8                | 1.1               |
| Vankomisin  | 0.9                | 17                | 0.6                | 16.7              | 0.9                | 22.8              |
| Teikoplanin | 0.2                | 15                | 0                  | 16                | 0.2                | 18.4              |

\*YDGD: Yüksek Düzey Gentamisin Direnci

\*\*YDSD: Yüksek Düzey Streptomisin Direnci

çoklu ilaca dirençli gram-negatif basillere bağlı gelişen enfeksiyonların ciddi sorun oluşturduğu görülmektedir<sup>(18)</sup> (Tablo 1). Özellikle bu ünitelerde *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar endişelerin odağında yer almaktadır.

#### Ne Yapabiliriz?

- Ülkemiz antimikrobiyal direnç (AMD) sorunlarını saptamak ve takip etmek,
- Ülkemize özgü direnç profillerini belirleyerek direnç oranlarının düşürülmesi konusunda belirlenecek politikaları yönlendirmek,
- Hİ kontrol çalışmalarına katkıda bulunmak,
- Uluslararası network ağlarına katılmak ve bilgi paylaşımını sağlamak amacıyla,

ulusal düzeyde AMD süveyans çalışmaları 2009 yılında kurulan Ulusal AMD Süveyans (UAMS) bilimsel komisyonu ile başlayan çalışmada ülkemiz genelinde 35 üniversite hastanesi, 19 eğitim ve araştırma hastanesi ve 23 devlet hastanesi sisteme dâhil edilerek, kan ve BOS örneklerinden izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *E. faecium* ve 2014 yılından itibaren *A. baumannii* kökenlerinin antibiyotik direnç paternleri izlenmektedir.

Ülkemiz verilerini ve merkezlerin antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmek amacıyla sürve-

yans çalışmaları kapsamında, YBÜ'lerinde izole edilen kökenlerin antimikrobiyal dirençlerinin sunulduğu, ADSİ Çalışma Grubu ve Tıbbi Mikoloji Çalışma grupları ile 2015 yılı içinde Ankara, İstanbul, İzmir, Malatya ve Mersin'de ortaklaşa düzenlenen bölgesel toplantılarda, YBÜ'lerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları tartışıldı. Bu toplantılarda sunulan verilere göre YBÜ'lerinde sıklıkla Gram negatif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların ilk sırada olduğu gözlemlendi. GSBL üretiminin bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, hâlâ *E. coli* (%18-73) ve *K. pneumoniae* (%24-75) izolatlarında bir sorun olarak devam ettiği gözlenirken, karbapenem direnci *Enterobacteriaceae* kökenlerinde izlenmekle birlikte, asıl sorun mikroorganizmanın *A. baumannii* (%85-94) olduğu bildirildi. Ayrıca *P. aeruginosa* kökenleri için bildirilen karbapenem dirençleri de (imipenem direnci %32.3, meropenem direnci %35.3) UHESA verileri ile benzer oranlarda olduğu gözlemlendi.

Genellikle ikinci sıklıkta izole edilen gram pozitif mikroorganizmalardan MRSA enfeksiyonlarının bölgelere göre değişkenlik göstermesi (%8-55.5) de yine merkezlerin kendi duyarlılık profillerini belirlemesi gerektiğini düşündürmektedir. VRE oranları da merkezlere göre değişkenlik göstermekle birlikte, vankomisin hâlen enterokok enfeksiyonları tedavisinde güvenilir bir seçenek olarak görülmektedir.

Bu toplantılarda sunulan veriler, farklı merkezlerde YBÜ'lerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde bildirilen GSBL üretimleri ve UHESA verileri karşılaştırıldığında merkezler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 1, Tablo 2). Ampirik tedavilerin belirlenmesinde ülke verilerinin de değerlendirilerek, tedaviye yön vermek amacıyla her merkezin kendi direnç oranlarını belirlemesi daha uygun olacaktır. GSBL oranlarındaki bu artış aynı zamanda çoklu direncin varlığını da göstermekte ve YBÜ'lerinde özellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması riskini de beraberinde getirmektedir.

Enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkatin artmış olması, AMD sürveyans sistemi ve antibiyotik kısıtlama programları ve asinetobacter kaynaklı hastane enfeksiyonlarını önlemede kombine tedavide tigesiklin kullanımı *S. aureus* eradikasyonuna yardım etmiş olabilir. Ancak bu verilerin yapılacak araştırmalarla desteklenmesi gereklidir. *E. faecium* tedavisinde vankomisin, linezolid ve teikoplanin güvenilir gibi görünmekle birlikte, vankomisin dirençli kökenlerde teikoplanin direncinin de artması kullanım olasılığını azaltmaktadır.

## Sonuç

- YBÜ'lerinde izlenen hastalarda gelişen enfeksiyonların sıklıkla antibiyotiklere çoklu dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiği akılda tutulmalı,
- YBÜ'lerinde saptanan etkenlerin antimikrobiyal direnç paternleri düzenli olarak izlenmeli,
- Tedavi protokolleri bu doğrultuda güncellenmelidir.

Her merkezin kümülatif antibiyogram çalışmaları ile etken mikroorganizmaların antimikrobiyallere direnç durumları belirlenerek, bu doğrultuda ampirik antibiyotik kullanımı ve akılcı antibiyotik kullanımı ile dirençli enfeksiyonlarla mücadelede başarı sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. *Chest* 1995;108 (2 Suppl):S1-16. [https://doi.org/10.1378/chest.108.2\\_Supplement.1S](https://doi.org/10.1378/chest.108.2_Supplement.1S)
2. Jarwis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91 (Suppl 3B):S185-91. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90367-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90367-7)
3. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014>
4. Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:281-5. <https://doi.org/10.1007/BF01695658>
5. Timsit JF, Harbarth S, Carlet J. De-escalation as a potential way of reducing antibiotic use and antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med* 2014; 40:1580-2. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3485-3>
6. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. *ANKEM Derg* 2009; 23(Ek 2):E136-42.
7. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, et al. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC program. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 2007; 59:453-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016>
8. Dede B, Kadanalı A, Karagöz G, Çomoğlu Ş, Bektaşoğlu MF, Yücel FM. Yoğun bakım ünitesinde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik dirençlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Derg* 2013, 9:20-3. <https://doi.org/10.5350/btdmjb201309105>
9. Gür D, Korten V, Ünal S, Deshpande MI, Castanheira M. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program Sites. *J Med Microbiol* 2008; 57:1529-32. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/002469-0>
10. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014, 78:443-8. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.025>
11. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, ve ark. Türkiye'de hastane izolatu Gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiol Bul* 2008; 42:537-44.
12. Gür D, Hascelik G, Aydın N, 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. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.383>
13. Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinde Gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. *Yoğun Bakım Derg* 2003; 3:129-34.

14. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26:1-9.
15. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitelerinde çeşitli klinik örneklerde üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksi Derg* 2006; 20:37-40.
16. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:409-24. <https://doi.org/10.1093/jac/38.3.409>
17. Inan A, Ozgultekin A, Akcay SS, et al. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms derived from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul (2004-2010). *Jpn J Infect Dis* 2012; 65:146-51.
18. UHESA 2011-2014 raporları [<http://www.saglik.gov.tr> adresinden] HM/dosya/1-88693/h/uhesa-analiz-2013.pdf (Erişim tarihi: Eylül 2016).
19. Erdem H, Dizbay M, Karabey S, et al. Withdrawal of *Staphylococcus aureus* from intensive care units in Turkey. *Am J Infect Dis* 2013; 41:1053-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.041>
20. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, ve ark. Türkiye’de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık surumlarının saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46:352-8.
21. UAMDSS Raporları [<http://uamdss.thsk.gov.tr/>] (Erişim tarihi: Eylül 2016).
22. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp: an overview. *Microbes Environ* 2011; 26:101-12. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME10179>