

DİRENÇLİ GRAM POZİTİF KOK İNFEKSİYONLARININ YAYGINLIĞI

Filiz AKATA

Gram pozitif koklar son 20 yıldır önemli patojenler olarak tüm dünyada tekrar önem kazanmışlardır. Halen toplum kaynaklı ve nozokomiyal infeksiyonların sebebi olarak en fazla karşılaşılan patojenlerdir. Bu bakterilerle ilgili ciddi bir problem de mevcut antimikrobiyallere artan dirençleridir. Bu organizmaların en önemlileri; penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (pnöömokok), vankomisine dirençli enterokoklar ve metisiline (ve şimdi vankomisine) dirençli *Staphylococcus aureus*'tur. Stafilocoklar (*S.aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklar dahil) ve enterokoklar tüm kan infeksiyonlarının yaklaşık üçte biri ve nozokomiyal kan infeksiyonlarının % 50 kadarından sorumludurlar. Gram pozitif bakterilerle infeksiyon riskinin artmasının nedeni hastanelerde yatan hasta profilinin değişmesidir. Daha yaşı ve daha fazla sayıda bağılıklığı baskılanmış hastalar (ilerleyici hastalığı olanlar, tedaviler-örn. steroid tedavisi; eşlik eden hastalığı olanlar-örn. diyabet) hastaneye yatmakta, kardiyak ve ortopedik cerrahide protez aletler kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süreli damar içi kateter varlığı, kalıcı sonda varlığı da bu değişime neden olmuştur. Bu organizmaların hepsi genellikle çoğul antibiyotik direncine sahiptir. Enterokoklarda (özellikle *Enterococcus faecium*) glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanin), aminoglikozidlere (yüksek seviyede) ve penisilinlere direnç, stafilocoklarda penisilinaza dirençli penisilinlere (oksasilin ve metisilin) ve florokinolonlara (siprofloksasin ve ofloksasin) direnç ve pnöömokoklarda penisilin, diğer beta-laktamlar ve makrolidlere direnç özellikle önemlidir. Yakın zamanda vankomisine duyarlılığı azalmış *S.aureus* izolatlarının saptanması ise oldukça vahim bir durumdur. Sık karşılaşılan bu patojenlerdeki antibiyotik direnci birçok infeksiyonlarda antimikrobiyal tedaviyi son derece güçlendirmekte veya bazı durumlarda imkansız hale getirmektedir (33, 45,55).

Dirençli stafilocok infeksiyonlarının yaygınlığı

S.aureus hem toplumdan kazanılmış infeksiyonların, hem de nozokomiyal infeksiyonların en önemli etyolojik ajanları arasında yer alan majör bir insan patojenidir. *S.epidermidis* ve diğer koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) ise eskiden hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edildiklerinde sıklıkla kontaminasyon olarak düşünüldürdü. Günümüzde ise KNS'lerin, özellikle *S.epidermidis*'in nozokomiyal kan infeksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Çoğul antibiyotik dirençli KNS'lerin izolasyonu kontaminasyondan çok gerçek bir nozokomiyal infeksiyonu göstermektedir. KNS'ler damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik protezler, protez kalp kapak infeksiyonları gibi yabancı cisim infeksiyonlarının en önemli etkenleridirler (41,71). Stafilocokların neden olduğu infeksiyonlarda en önemli sorun bu bakterilerin kemoterapötik maddelere gösterdikleri dirençtir. Son yıllarda metisilin ve çoğul antibiyotik dirençli *S.aureus*'un nozokomiyal infeksiyon salgınları büyük bir infeksiyon kontrol problemi oluşturmuştur (5).

Penisilinin klinik kullanıma girdiği 1940'lı yıllarda stafilocok infeksiyonları penisilin ile etkili olarak tedavi edilmiştir. Fakat evrensel başarı gösteren penisilin tedavisi dönemi, penisiline dirençli suşların bildirilmesi ile kısa sürmüştür. Penisilinaz üreten stafilocok suşları 1950'li yıllarda o kadar yaygınlaşmıştır ki stafilocok infeksiyonlarına karşı penisilin tedavisinin faydası kalmamıştır. İlk penisilinaza dirençli semisentetik penisilin olan meti-

silinin 1959'da klinik kullanıma girmesiyle bir süre için problem çözülmüştür. Fakat kısa bir süre sonra 1960'lı yıllarda Avrupa'da metisilinin kullanıma girmesinden hemen sonra metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları tanımlanmıştır (17). Ülkemizde olduğu gibi metisilin klinik kullanıma girmeden önce, bazı ülkelerde (Polonya, Hindistan) doğal dirençli suşlar izole edilmiştir (5).

Tüm dünyada son 10 yıldır MRSA hızı dramatik olarak artış göstermektedir. 1970'li yılların sonlarında MRSA, Amerika Birleşik Devletleri ve birçok Avrupa ülkesi hastanesinde endemik hale gelmiştir. MRSA'nın dünyada yayılımı gelecekte tıbbi tedavinin potansiyel olarak en büyük tehdididir. MRSA'nın virulansı metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarından farklı değildir. Fakat MRSA suşlarının büyük çoğunluğunun bir özelliği beta-laktam antibiyotiklere ilaveten diğer birçok sınıftan antibiyotiklere dirençli olmasıdır. MRSA eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim, sülfonamidler, kinolonlar ve aminoglikozidle-re metisiline duyarlı suşlardan daha sık olarak dirençlidir. Günümüzde de MRSA prevalansı birçok ülkenin hastanelerinde progressif olarak artmaktadır. MRSA prevalansı hem coğrafik bölgeler arasında hem de aynı bölgede yer alan hastaneler arasında değişkenlik göstermektedir. MRSA'nın neden olduğu infeksiyonlar en sık yoğun bakım uniteleri ve diğer yüksek riskli hastaların yattığı servislerde görülür. Bazı MRSA suşları epidemik karakter taşımakta, servis içinde, servisler arasında ve bir hastaneden diğerine yayılmaktadır (5,40).

ABD'de Ulusal Nozokomial İnfeksiyon Surveyans (National Nosocomial Infection Surveillance-NNIS) verilerine göre *S.aureus* izolatları arasında MRSA sıklığı 1975'te %2.4 iken, 1991'de % 29'a yükselmiştir (68). MRSA oranındaki belirgin artış birçok Avrupa ülkesinde de saptanmıştır (5). Günümüzde ABD ve Güney Avrupa ülkelerindeki hastanelerde izole edilen *S.aureus* izolatlarının %50'sinden fazlası ve Uzak Doğu'da izole edilenlerin yaklaşık % 80'i metisiline dirençlidir. Bu çok yüksek prevalans hızlarına ve MRSA'nın bazı toplumlarda yayılmasına göre, bazı coğrafik bölgelerde hemen hemen hiç MRSA olmaması dikkat çekmektedir. Örneğin Hollanda, İngiltere'nin bazı kısımları ve İskandinavya'da MRSA insidansı % 5'in altındadır! Hollanda'da MRSA insidansı % 0.5'ten daha azdır. ABD'den 30, Kanada'dan sekiz, Güney Amerika'dan 10 ve Avrupa'dan 24 merkezin katılımı ile Nisan 1997'de başlayan ve bir yıl devam eden SENTRY antimikrobiyal direnç surveyans programı ile nozokomial ve toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda hakim olan patojenler ve antimikrobiyal direnç paternlerini izlemek amaçlanmıştır. Bu araştırmada Hollanda'da Utrecht Üniversitesi Hastanesi'nde MRSA insidansı % 2.5'tan az olarak bulunmuştur. Aynı araştırmaya katılan diğer hastanelerdeki insidans hızları ise Almanya'da % 7.5, Fransa'da %17, Belçika'da % 35 ve Güney Avrupa ülkelerindeki merkezlerde ise yaklaşık %50 veya daha fazla olarak saptanmıştır (87).

Türkiye'de 1995 yılına kadar yapılan bildirimlerde, *S.aureus* izolatlarında metisilin direncinin % 25 ile % 40 arasında değiştiği görülmektedir (4,20,37,38,65). İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde ise 1993 yılında nozokomial infeksiyonlu hastalardan izole edilen *S.aureus* suşlarının % 69'u metisiline dirençli bulunmuştur (70). Otkun ve ark (60)'nın 1996 yılında MRSA'nın kantitatif antibiyogram ve "Arbitrarily primed" PCR (AP-PCR) tipleme yöntemleriyle epidemiyolojik surveyansını inceledikleri bir çalışmada ise, 1994-1996 yılları arasında Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde özel bir MRSA kökeninin endemik hale geldiği, bu kökenin ilk örneğinin ortopedi kliniğinde saptandığı ve 1995 yılı içinde açılan merkezi yoğun bakım ünitesinin daha sonra bu kökenin hastaneye yayılması için merkez görevi yaptığı gösterilmiştir. GÜlhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi'nde 1995 yılında, özellikle yoğun bakım unitelerinde ve değişik sevislerinde yatan makta olan ve hastane infeksiyonu düşünülen hastalardan alınan örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarının % 70'inin metisiline dirençli olduğu saptanmıştır (66). Kocagöz

ve ark (50) 1997'de, Türkiye'nin değişik bölgelerinde bulunan 29 hastaneden gönderilmiş 1,776 stafilocok suşunun antibiyotik duyarlılıklarını agar dilüsyon yöntemi ile araştırmışlar ve 1,035 koagülaz pozitif izolatta metisilin direncini % 21 olarak bulmuşlardır. Bu araştırmada toplumdan kazanılmış infeksiyonlardan izole edilen koagülaz pozitif izolatlarda metisilin direnci % 15 iken, nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilmiş olanlarda % 27 olarak olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan farklı merkezlerde MRSA oranının % 7.4 ile % 53 arasında değiştğini bildirmiştirlerdir. Türkiye'de yapılan diğer araştırmalarda 1995-1999 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci % 30 ile % 70 arasında bildirilmektedir (37,47,50,66,67). Son olarak Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde 2000 yılında nozokomiyal infeksiyonlu hastalardan izole edilen *S.aureus* izolatlarının % 68.8'inin metisiline dirençli olduğu saptanmıştır (yayınlanmamış veri). Altun ve ark (2) Türkiye'nin değişik bölgelerinde bulunan 23 farklı hastaneden gönderilmiş 293 stafilocok suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırmışlar ve 107 MRSA izolatında ofloksasin direncini %76, kotrimoksazol direncini % 17, eritromisin direncini ise % 62 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan farklı araştırmalarda çeşitli hastanelerde izole edilen MRSA izolatlarında kinolon direnci % 15 ile % 95, kotrimoksazol direnci % 6 ile % 24, eritromisin direnci % 33 ile %79.4, gentamisin direnci ise % 76 ile % 91 arasında bildirilmektedir (11,37,47,52,64,66).

MRSA esas olarak nozokomiyal bir patojen olarak kabul edilmekte, ancak toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda da ilaç bağımlıları ve huzurevlerinde yaşayanlarda infeksiyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonları ilaç bağımlılığında gereksiz antibiyotik kullanımı, huzurevlerinde yaşayanlarda ise sık hastaneye yatma ve antibiyotik kullanma ile bağlantılıdır (82). Ancak son yıllarda toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonlarının artmakta olduğu ve infeksiyona yatkınlık yaratan risk faktörleri bulunmayan kişilerde de bu infeksiyonların gelişebileceği bildirilmektedir. Gorak ve ark (31), Hawaii Honolulu'da bilinen risk faktörleri olmayan hastalarda toplum kaynaklı MRSA infeksiyonlarının gelişip gelişmediğini saptamak amacıyla, 1992'den 1996'ya kadar toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonu ile hastaneye yatan hastaları retrospektif olarak incelemiştirlerdir. Ondört hastada MRSA infeksiyonu, 10 hastada ise MRSA ile kolonizasyon olmak üzere toplam 24 hastadan MRSA izole edilmiştir. Toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonu saptadıkları 14 hastanın 10'unda (% 71) MRSA infeksiyonları için karakteristik alta yatan hiçbir risk faktörü bulunamamıştır. MRSA ile kolonize 10 hastanın yedisinde (%70) ise sık olarak hastaneye gitmeyi gerektiren alta yatan hastalığın varlığı saptanmıştır.

Yakın zamana kadar MRSA'da çoğul antibiyotik direnci yönünden tek ve dikkate değer istisna MRSA'nın glikopeptid antibiyotiklere duyarlı olması idi. Ancak dünyada glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S.aureus*'a (glycopeptide-intermediate *S.aureus*=GISA) bağlı klinik infeksiyon ilk kez Mayıs 1996'da Japonya'da bir hastada bildirilmiştir (42). Günümüzde glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S.aureus* suşları Japonya'dan (birden fazla suş), ABD'den (dört suş), Avrupa'dan (Fransa, İngiltere ve İspanya) ve Uzak Doğu'dan (Hong Kong ve Kore) bildirilmektedir (34,42,43,69,75,76). ABD'de GISA suşlarının nozokomiyal yayılımı görülmemesine karşın, Japonya'da bariz bir şekilde yayılmışlardır (81). MRSA'ya karşı etkili bir antimikrobiyal ajan olan vankomisine karşı direnç gelişme tehdidi alarme edicidir. Avrupa MRSA izolatlarının bir koleksiyonu olarak 12 farklı Avrupa ülkesinin 20 üniversiteden Nisan 1997-Nisan 1998 tarihleri arasında izole edilen 302 MRSA izolatında ise vankomisine duyarlılığı azalmış izolat bulunamamıştır (72). Türkiye'de halen doğrulanmış, vankomisine duyarlılığı azalmış MRSA izolatı bildirilmemiştir.

S.epidermidis'te ise antibiyotik direnç paterni nozokomiyal bir izolatı, toplumdan kazanılmış bir izolattan ayırmada yararlı olabilir. Nozokomiyal *S.epidermidis* izolatlarının %80'den fazlası metisiline dirençli bulunurken, toplumda kazanılmış doğal kapak endokarditine neden olan KNS'lerin %80'den fazlası penisilinlere duyarlıdır (71). Glikopeptid antibiyotiklere kazanılmış bakteriyel direnç ilk kez 1986'da koagülaz negatif stafilocoklarda (metisiline dirençli *Staphylococcus haemolyticus* suşlarında) bildirilmiştir. Daha sonra vankomisine duyarlılığı azalmış *S.haemolyticus* ve *S.epidermidis* izolatları ve hem vankomisin hem de teikoplanine dirençli *S.epidermidis* izolatı da tanımlanmıştır (10).

***S.aureus*'un burun taşıyıcılığı**

S.aureus'un burun taşıyıcılığının infeksiyonun epidemiyoloji ve patogenezinde bir anahtar rolü oynadığı görülmektedir. *S.aureus* suşlarının ekolojik barınma yeri burun ön delikleridir; organizma buradan vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Burun taşıyıcılarından cilt sıklıkla *S.aureus* ile kolonizedir. Stafilocoklar bu bölgede konak defansının nispeten yokluğunda ve/veya lokal antibakteriyel defansa karşı koyabilmeleri sayesinde yerleşebilmektedirler. *S.aureus*, burun taşıyıcılarından elde edilen nazal epitel hücrelerine taşıyıcı olmayanlardakine göre daha fazla afiniteye sahiptir. İlaveten burun taşıyıcılığı bazı HLA antijenleri (DR3 gibi) ile birlikte olabilirken diğerlerinde görülmez (48). *S.aureus*'un burun taşıyıcılığı üç farklı şekilde görülebilir:

- a- Devamlı taşıyıcılık (% 20): Hemen daima aynı tip suçu taşırlar.
- b- Aralıklı (geçici) taşıyıcılık (% 60): Suşlar değişimdir.
- c- Hiç taşımayanlar (% 20).

Devamlı taşıyıcılık çocukların erişkinlerden daha sıktır. Devamlı taşıyıcılığın, diğer suşların kazanılmasına karşı en azından hastanede yataş sırasında koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Kolonizasyona karşı bu bariyer, taşıyıcılar antibiyotiklerle tedavi edildiği zaman azalmaktadır. Bu bulgular, hastanede antibiyotiğe dirençli *S.aureus*'un kazanılması ve bulaşmasının başlica aralıklı taşıyıcılar ve antibiyotikle tedavi edilmiş devamlı taşıyıcılarla ilgili olduğunu düşündürmektedir (48).

S.aureus burun taşıyıcılığının prevalans ve insidansı araştırılan populasyona göre değişkenlik göstermektedir. Genel populasyonda *S.aureus*'un burun taşıyıcılığının %19-55 arasında değiştiği, bazı çalışmalarında hastaneye yataş takiben burun taşıyıcılığı hızının arttığı bildirilmektedir. İnsüline bağımlı diabetes mellitusu olanlar, hemodiyalize girenler, devamlı ambulatuvar periton diyalizi uygulanan hastalar, IV ilaç bağımlılıkları, *S.aureus*'un neden olduğu cilt infeksiyonu olanlar ve HIV pozitif olanlarda *S.aureus* burun taşıyıcılık hızı anlamlı olarak artmaktadır. *S.aureus*'un burun taşıyıcılığı *S.aureus* infeksiyonlarının gelişmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. Bazı hasta gruplarında (örn. hemodiyalize girenler, devamlı ambulatuvar periton diyalizi uygulanan hastalar, cerrahi işlem yapılacak hastalar, damar içi aleti olan hastalar ve HIV infeksiyonu olanlar) *S.aureus*'un burun taşıyıcılığı infeksiyon gelişmesi yönünden başlica risk faktöridür. *S.aureus* taşıyıcılığı ile cerrahi yara infeksiyonu gelişmesi arasında net bir ilişki mevcuttur (48). Hastane personeli ve hastalarda taşıyıcılık hızı özellikle nozokomiyal stafilocok epidemileri sırasında, hastane dışındakilerden daha yüksektir (30).

MRSA taşıyıcılığı için ise çoğul antibiyotik kullanımı bir risk faktörüdür. Harbarth ve ark (39)'a göre devamlı MRSA taşıyıcılığı için, vücutta birçok alanda MRSA taşıyıcılığı ve daha önce florokinolon kullanımını bağımsız risk faktörüdür. Burun bakteriyel florası sistemik antibiyotikler kullanıldığı zaman değişmektedir. Serviste uzun süre yatan yaşlı hastalarda kolonizasyon sıklıkla meydana gelir. Metisiline duyarlı *S.aureus* ile olduğu gibi, kolonizasyon genellikle infeksiyon takip etmekte ve MRSA kolonizasyonu, infeksiyona

eğilimli hasta populasyonunda MRSA infeksiyonunun anlamlı olarak artışına neden olmaktadır (40,48). Sağlık personelinde MRSA'nın burun taşıyıcılık hızları oldukça değişkenlik göstermektedir. Toplumda ise MRSA taşıyıcılığı daha önce hastanede yatmış kişilerde nadirdir, fakat daha önceden hastanede yatış sırasında taşıyıcı olan hastaların hastaneyeye tekrar gelmesi veya başka bir hastaneyeye yattmasına bağlı salgınlar sık bildirilmektedir (5). Shopsin ve ark (74) ABD'de New York'ta toplumda MRSA yaygınlığını saptamak için, 500 sağlıklı çocuk ve ailelerinde *S.aureus* ve MRSA burun taşıyıcılığını araştırmışlardır. *S.aureus* burun taşıyıcılığının prevalansı çocuklarda % 35, ailelerinde ise % 28 olarak bulunmuştur. Sadece risk faktörü (sık hastaneyeye yatan, antibiyotik kullanan) bulunan bir çocuğun, New York şehri hastanelerinde hakim bulunan klon olarak tanımlanan MRSA ile kolonize olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, toplumda bilinen risk faktörü olmayan kişilerde MRSA kolonizasyonunun bulunmadığını bildirmiştirlerdir.

Genel olarak kabul edilen görüş, hastanelerde kolonize veya infekte insanların MRSA yayılımı için kaynak olarak hizmet ettiği şeklidir. Sağlık personeli diğer önemli potansiyel kaynağı oluşturur, fakat sağlık personelinde sıklıkla rastlanılan geçici kolonizasyondur. Birçok araştırma esas kaynak olarak burun taşıyıcılığında odaklanmaktadır. Solunum sistemi, cildin herhangi bir yeri (cerrahi yaralar, yanıklar, trakeostomi bölgesi, perine ve rektum) gibi diğer birçok vücut bölgesi de kolonize olabilir. Yapılan birçok çalışma MRSA kolonizasyonunu saptamada burun ön deliklerinin organizmanın izole edilebileceği en uygun alanlar olduğunu göstermiştir (5,40). Çevresel yüzeylerin MRSA ile kontaminasyonun sıklığı ile kolonize veya infekte hastaların vücut bölgeleri arasında ilişki saptanmıştır. Hastada MRSA yara veya idrarda bulunduğu zaman çevresel MRSA kontaminasyon sıklığının (% 36), bu bölgelerde MRSA bulunmayışına göre (% 6) altı kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece çevresel yüzeylerin hastanelerde bir kaynak olarak hizmet edebileceği bildirilmektedir (12).

Hastane içinde MRSA'nın en önemli buluşma yolu kolonize veya infekte bir hastadan diğerine sağlık personelinin geçici olarak kolonize elleri aracılığı ile olmaktadır. Sağlık personelinin devamlı taşıyıcı olması gerekli değildir, geçici kolonizasyon yeterlidir. Çevresel kaynaklar özellikle yanık ünitelerinde önemlidir. Aynı ünitelerde hava yolu ile de yayılabilir (5,40).

MRSA infeksiyonlarının kontrolü

Endemik bir nozokomiyal patojen haline geldikten sonra sıkı kontrol yöntemlerine rağmen MRSA'nın eradikasyonu zordur. Epidemik karakterdeki MRSA suşları servis içinde, servisler arasında ve bir hastaneden diğerine yayılmaktadır (5,40). MRSA'nın endemik nozokomiyal bir patojen haline geldiği hastanelerde epidemik MRSA infeksiyonlarının kontrolü için MRSA izolatlarının tiplendirilmesi ve yayılının izlenmesi, izolatlar arasında klonal bir bağ saptanır ise ortak kaynak aranması ve kaynağın ortadan kaldırılması, çevresel kontaminasyonun incelenmesi, eğer klonal bağ bulunamaz ise MRSA ile infekte hastaların bulunduğu servislerdeki hijyen, antisepsî kurallarının incelenmesi amaçlanmalıdır (48).

MRSA'nın endemik olduğu bir hastanede taşıyıcıları tedavi etme endikasyonu yoktur. MRSA taşıyıcılığının eradikasyonunda endikasyonlar sağlık kuruluşunda bir salgının ortadan kaldırılması ve tekrarlayan MRSA infeksiyonu gelişen taşıyıcıılarda infeksiyon gelişiminini önlemektir. MRSA epidemisi sırasında ilk amaç hasta ve sağlık personeli dahil taşıyıcıları tanımlamak olmalıdır. Sonra tüm taşıyıcılar tedavi edilmelidir (48).

MRSA sıklığının artışında herhangi bir özel antibiyotiğin rolünü göstermek güç olmasına rağmen, aşırı antibiyotik kullanımını direncin artışında başlıca rolü oynamaktadır.

Üçüncü kuşak sefalosporinler ve son zamanlarda kinolonlar seçici bir baskiya sahiptir. Nozokomiyal infeksiyonları azaltmaya yönelik önlemlere ilaveten, birçok ülkede şu anki başarısızlığa rağmen antibiyotik kullanımının kontrolü en iyi yaklaşım olacaktır. Klinisyenler MRSA infeksiyonu olan az sayıda hasta görseler bile MRSA'nın majör bir problem olduğu konusunda ikna olmalıdır (5).

MRSA'nın endemik olmadığı hastanelerde ise MRSA'nın yayılımı infekte ve kolonize hastaların izolasyonu ile kontrol edilebilir (73).

GISA suşlarının hastane içinde ve hastaneler arasında yayılmasını önlemek için:

1. Vankomisinin uygun kullanımını sağlamak (14),
2. Hastane personelinin eğitimi,
3. Temas izolasyonu önlemlerine ve önerilen diğer infeksiyon kontrol uygulamalarına uyulması,
4. Dirençli suşların ortaya çıkışını izlemek için surveyans yapılması gerekmektedir (15).

Sonuç olarak MRSA'ya karşı etkili bir strateji geliştirmezsek, eradikasyonunun çok güç olacağı vankomisine dirençli *S.aureus* suşlarının ortaya çıkış ile yüz yüze gelebiliriz (87).

Dirençli enterokok infeksiyonlarının yaygınlığı

Enterokoklar normal barsak florاسının bir parçası olup, insanlarda özellikle patojen organizmalar değildirler. Örneğin solunum sistemi infeksiyonlarına neden olmazlar. Patojenlerinin bu eksikliğine rağmen enterokoklar ABD ve başka yerlerde önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmaktadırlar. Enterokoklar nozokomiyal bakteremilerde üçüncü, üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonlarında ise ikinci sıklıkta saptanan etkenlerdir. Bir düzineden fazla enterokok türü arasında iki tür, *E. faecalis* ve *E. faecium* insanlarda enterokok infeksiyonlarının en önemli sebepleridir. İnsan infeksiyonlarının yaklaşık % 80'inden *E. faecalis*, geri kalanından ise *E. faecium* izole edilmektedir (56).

Enterokoklar antimikrobiyal ajanlara dirençlerinden dolayı korku uyandıran patojenlerdir. Enterokoklar antibiyotiklerin birçoğuna intrensek olarak dirençlidir. Genellikle transpozon veya plazmid üzerinde kodlanan kazanılmış direncin aksine, intrensek direnç kromozomaldır ve tipik olarak transfer edilemez. Penisilin, ampisilin, piperasilin, imipenem ve vankomisin *E. faecalis*'e bakterisidal değil, fakat inhibitör etki göstermektedir. *E. faecium* penisilin bağlayan proteinlerinin antibiyotiklere afinitesinin belirgin olarak daha az olması nedeni ile beta-laktam antibiyotiklere *E. faecalis*'ten daha az duyarlıdır. Bu organizmalar klindamisin, aminoglikozidler, kinolonlar ve kotrimoksazole düşük düzeyde direnç gösterdiklerinden bu antibiyotikler de bakterisidal değildir. Bu doğal düşük düzeyde dirence ilaveten enterokoklar, genetik madde aktarımı veya mutasyonlar yolu ile bu antibiyotiklere kolaylıkla yüksek seviyede direnç de kazanırlar (29,44). Son 20 yıldır çoğul ilaç dirençli enterokokların hızla ortaya çıkışına tanık olunmuştur. Yüksek seviyede aminoglikozid direnci, beta-laktamaz üretimine bağlı penisilin direnci ortaya çıkmıştır. Son olarak vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarının ilk kez 1988 yılında İngiltere ve hemen ardından Fransa'dan bildirilmesinden sonra VRE, Avustralya, Belçika, Kanada, Danimarka, Almanya, İtalya, Malezya, Hollanda, İspanya, İsviçre ve ABD olmak üzere diğer birçok ülkelerde de bulunmuştur (44,89).

Enterokok infeksiyonlarının çoğu hastanelerde oluşturmaktadır. Enterokok infeksiyonlarına ait 1980 öncesinde yeterli surveyans verisi mevcut değildir. Çoğul dirençli enterokoklar ile kolonizasyon ve infeksiyon tüm dünyada olmaktadır. ABD'de ilk bilgiler VRE'nin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonların yüzdesinin 1989 ve 1993 yılları arasında 20 kattan daha fazla (% 0.3'ten % 7.9'a) arttığını göstermiştir (44). ABD'de NNIS verilerine

göre; yoğun bakım ünitelerinde vankomisine dirençli enterokok insidansı 1989'da % 0.4'ten 1997'de % 23.4'e yükselmiştir. Yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda ise sınırlı bir zaman süresinde 50 katlık bir artışla bu oran % 0.3'ten % 15.4'e yükselmiştir (27). ABD'de yeni veri tabanı teknolojileri ile türlere göre direnç profilinin durumu saptanabilmektedir. Bu yolla *E. faecalis*'te ampisilin ve vankomisin direncinin nadir olduğu ve direncin prevalansında 1995'ten 1997'ye çok az değişiklik olduğu bulunmuştur. Aksine, *E. faecium*'da ampisilin ve vankomisin direnci korku verecek şekilde artmıştır. 1997'de 1,482 *E. faecium* izolatinin 771'i (% 52) vankomisin direnci ve 1,474 izolatin 1220'si (% 83) ampisilin direnci göstermektedir. Bu zaman dilimindeki tüm enterokok izolatları içinde *E. faecalis*'in *E. faecium*'a oranı 4:1 olup, kan izolatlarında 3:1, idrar izolatlarında ise 5:1 olarak saptanmıştır. İki tür arasındaki bu önemli farklılıklar nedeni ile enterokok direncinin anlamlı sürveyansı için tür identifikasiyonu yapılması gerekliliği de ortaya çıkmıştır (44).

Hollanda'da hastaneye kabul edilen 915 hastadan 548'inin (% 60) rektal sürüntü örneğinde enterokok bulunduğu ve bu hastaların sadece 15'inin (% 2) VRE taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayaktan tedavi gören ishalli hastaların dışkı örneklerinde de benzer sıklıkta VRE taşıyıcılığı bulunduğu vurgulanmıştır (26). Bu durum ABD'dekinden farklıdır, çünkü ABD'de hastanede yatan hastaların daha sık olarak kolonize olduğu bildirilmekte, henüz hastane dışı çevrede VRE'nin mevcut olmadığı düşünülmektedir (18). Avrupa'da VRE'nin kolonize hastalar ile toplumdan hastanelere girdiğini düşündüren çok delil vardır, fakat ABD'de VRE'nin hastanelere nasıl girdiği belli değildir (54). Ancak geçtiğimiz son 10-15 yılda ABD'de hastanelerde vankomisin kullanımındaki dramatik artışın esas rolü oynaması oldukça mümkündür (27).

Türkiye'de VRE infeksiyonları

Ülkemizde diğer merkezlerce de doğrulanın ilk VRE izolasyonu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde olmuştur (88). 1998 yılında, SSK Hastanesi'nden nakledilen malign histiyositozu olan ve bronkopulmoner infeksiyonu nedeniyle empirik olarak vankomisin+amikasin tedavisi uygulanan 11 aylık erkek çocuğun iki ayrı plevra sıvısı örneğinde vankomisine dirençli *E. faecium* üremiştir. Bu izolatin VanA fenotipinde olduğu belirlenmiştir (49). Hemen ardından yoğun bakım servisinde yatan menenjitli hastanın BOS örneğinde; ürosepsisi olan hastanın idrar, kan, dışkı örneklerinde; katetere bağlı bacteremisi olan hastanın katater, kan ve dışkı örneklerinde ve sürveyans araştırmasında aynı bölümde yatan iki hastanın rektal sürüntü örneklerinde ve tansiyon aletinde ilk izolatla aynı fenotipik özelliklerde VRE izole edilmiştir (35). Başustaoğlu ve ark (8) Ankara'da ilk defa akut myelositik lösemili bir hastanın kan kültüründen glikopeptid dirençli, yapılan PCR sonucunda VanA1 ve VanA2 tipi direnç genleri saptanan *E. faecium* izole etmişlerdir. Başustaoğlu ve ark (7) daha sonra hastanelerde ateşli silah yaralanması nedeni ile yatan bir başka hastanın sakrum ve her iki torokanterik bölgesinde alınan kültürleri ile dışkı ve rektal sürüntü kültürlerinde aynı antibiyograma sahip vankomisine dirençli *E. faecium* izole etmişlerdir. Her iki izolatta da yapılan PCR sonucunda VanA1 tipi direnç genleri pozitif bulunmuştur. Ülkemizde maalesef VRE bildiriminde bulunan çok sayıda merkez daha bulunmaktadır (16,21,61,85,90). Ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde de VRE izolasyonu yapılmış olduğu bilgileri kişisel iletişim ile sağlanmıştır.

Kolonizasyon ve infeksiyon

VRE izolasyonu yapılan hastaların çoğu organizma ile infeksiyondan ziyade, VRE ile kolonizedir (19). VRE ile bir infeksiyonun kazanılması için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Şüphesiz VRE kolonizasyonu infeksiyona yatkınlık yaratılan bir faktördür; fakat glikopeptidler, sefalosporinler ve anti-anaerob etkili ajanlar (örn. metronidazol) ile tedavi, yo-

gün bakım ünitesinde kalış süresinin uzunluğu, hemato-onkolojik malignensiler ve hastanede kalış süresinde uzama da infeksiyon riskine anlamlı olarak katkıda bulunmaktadır (27). VRE infeksiyonları hastanede yatan, daha düşük veya ciddi olarak hastalığı olan hastalarda oluşmaya eğilimlidir. VRE bakteremisi olan hastalarda mortalite hızı % 60-70'e ulaşabilir. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı direkt olarak infeksiyona bağlı olabilir (19,24,25,84).

Kaynaklar ve bulaşma

Günümüzde ABD'de VRE için en önemli kaynak gastrointestinal sistemlerinde VRE taşıyan hastalardır ve infeksiyonların çoğu endojendir. Ancak kolonize olan bu hastaların çoğu asyptomatik olduğundan, riskli hastalardan surveyans kültürleri alınmadıkça bu durum kolaylıkla gözden kaçabilir. Özellikle yüksek risk grubundan olan hastalarda VRE kolonizasyonu haftalarca, hatta aylarca devam edebilmektedir (19,29). Hastanın odasındaki tıbbi aletler ve çevresel yüzeyler sıkılıkla VRE ile kontamine olmakta ve hastanede bir rezervuar olarak hizmet etmektedir. Nozokomiyal bulaşta en önemli yol sağlık personelinin ellerinin hastalardan bulaşan VRE ile geçici olarak kontamine olmasıdır. Hastane çalışanları el antisepsisini doğru uygulamadıklarında kontamine elleri aracılığı ile nozokomiyal bulaş neden olmaktadır. Özet olarak, VRE hastadan hastaya direkt veya indirekt olarak hastane personelinin elleriyle veya kontamine çevresel yüzeyler ve hasta bakımında kullanılan kontamine aletlerle bulaşmaktadır (44).

ABD'de VRE epidemiyolojisi ile ilgili dikkat başlıca hastanelere odaklanmıştır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde VRE izole edilemediği bildirilmiştir (19,57). Toplumda kazanılmış VRE infeksiyonları ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Bu durum Avrupa'da ABD'dekinden oldukça farklıdır. Avrupa'da VRE kanalizasyon ve çeşitli hayvan kaynaklarından izole edilmiştir (9,19). Van A fenotipi VRE atlar, köpekler, tavuklar ve domuzları içeren çiftlik hayvanlarının veya evcil hayvanların dışkı ve barsaklarında bulunmuştur (22). Bu gözlemler temas veya yiyecek zinciri yoluyla evcil hayvanlardan insanlara VRE veya onların direnç genlerinin erişmesi için bir potansiyelin varlığını düşürmektedir (19).

VRE yayılımının önlenmesi

Enterokoklarda vankomisin direncinin yayılımının önlenmesinde ABD'de Hastane İnfeksiyonları Kontrol Uygulamaları Tavsiye Komitesi'nin (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee- HICPAC) kontrol önerileri şunlardır: Vankomisin ve diğer glikopeptidlerin rasyonel kullanımı, hastane personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvara dirençli suşların saptanması ve hastanede etkili infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması (14). Fakat büyük VRE rezervuarlarının hastane dışında olduğu bulgusu, en azından Avrupa'da direnç fenotipinin çevrede yayılmasının kontrollü için de dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. HICPAC kontrol önerilerinin Avrupa'daki hastanelerde VRE prevalansı üzerinde majör bir etki yapması olası görünmemektedir. Daha önemli olarak hayvancılıkta glikopeptidlerin seçici baskısını azaltarak çiftlik hayvanlarında VRE kolonizasyonunda azalma hedeflenebilir. Avrupa Birliği'nin gelişme faktörü olarak avoparsin kullanımını yasaklaması sadece bir ilk adımdır (27). ABD'de hayvan yemlerine ilave olarak avoparsin kullanımını izni yoktur ve hayvanlarda VRE saptanamamıştır (19,57).

Dirençli pnömokok infeksiyonlarının yaygınlığı

S.pneumoniae (pnömokok) insanlarda önemli bir bakteriyel patojen olup pnömoni, menenjit, otitis media ve sinüzit gibi hastalıklara neden olmaktadır. *S.pneumoniae* sağlıklı erişkinlerin %5-10'unda, sağlıklı çocukların ise %20-40'ında nazofarinkste kolonize olabilir. Pnömokoklar insandan insana yakın temasla bulaşmakta olup, toplu halde yaşanan

çocuk yuvaları, huzurevleri, cezaevleri ve askeri kamplar gibi yerler yayılım için uygun ortamlardır (58).

S.pneumoniae bir zamanlar penisiline en duyarlı bakteriler arasında idi. *S.pneumoniae*'de penisilin direnci ilk kez Avustralya'dan 1967 yılında bildirilmiştir. Bugün penisilin dirençli *S.pneumoniae* tüm dünyada tanımlanmaktadır (13). *S.pneumoniae*'nin tanımlanan 90 serotipi içinde penisilin direncinin en fazla rastlandığı serotipler 6,9,14,19 ve 23. serotiplerdir (53). Penisilin dirençli *S.pneumoniae* insidansındaki artış, makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, florokinolonlar ve kotrimoksazol gibi beta-laktam dışı antibiyotiklere dirençte artış ile paralellik göstermektedir. *S.pneumoniae*'de penisilin direnci diğer antibiyotiklere direncin belirteci olarak hizmet etmektedir (13,23). Çoğu dirençli pnömokolların en ileri şekli korku verici bir özellik göstermektedir: Üçüncü kuşak sefaloспорinlere direnç. Çoğu dirençli izolatlar 1970'li yılların sonlarından beri bildirilmektedir. Gerçekten MRSA ile benzer bir şekilde, çoğul dirençli pnömokolların tedavisinde son seçenek antibiyotik vankomisin olmuştur (83). Çoğu dirençli *S.pneumoniae* insidansı sadece ülkeler arasında değil, aynı zamanda aynı toplum içinde, hatta farklı tıp hastalar arasında bile değişkenlik göstermektedir. Çoğu dirençli *S.pneumoniae* infeksiyonu için risk faktörleri sunlardır (13):

- Uç yaşlar (özellikle <6 yaş)
- Antimikrobiyal tedavi görme
- Altta yatan hastalık
- HIV infeksiyonu
- İmmun yetmezlik
- Çocuk yuvasında olma
- Yakın geçmişte veya halen hastanede yatma
- Huzur evi ve cezaevi gibi kurumlarda yaşama.

Çoğu dirençli *S.pneumoniae* nadir olarak izole edilse bile bu bakterilerle infeksiyon için risk altında olan populasyonlarda artma olabileceğiinden, toplumda çoğul dirençli *S.pneumoniae* prevalansının bilinmesi önemlidir (13).

Sağlıklı taşıyıcılardaki nazofaringeal *S.pneumoniae* izolatlarında antibiyotiklere duyarlılık araştırılarak klinik izolatlardaki direnç hakkında önceden tahminde bulunabileceği bildirilmektedir. Bu amaçla Rusya'da çok merkezli bir çalışma ile çocuk yuvalarındaki sağlıklı çocukların *S.pneumoniae* taşıyıcılık hızı ve bu izolatların penisilin ile diğer antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır (78). Bu araştırmada çalışmaya katılan üç merkezde taşıyıcılık hızının % 44.9 ile % 66 arasında değiştiği ve izolatların sadece % 7.5'unda orta düzeyde penisilin direncinin bulunduğu, penisilin dirençli suşun bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu araştırma ile penisilin, diğer beta-laktamlar ve makrolidlere dirençte bir problem saptanmadığı Rusya'da, izole edilen pnömokollarda en yüksek direnç kotrimoksazole karşı saptanmıştır. Boğaz taşıyıcılığında hakim olan serotipler en fazla serotip 14 ve daha sonra serotip 19 ve 23 olarak bulunmuştur.

S.pneumoniae'nin klinik izolatları arasında penisilin direnci hızı son zamanlarda bazı ülkelerde özellikle ABD, Kanada, Fransa, İspanya ve Tayvan'da artmıştır. Ancak Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Almanya ve İtalya'da direnç hızı düşüktür. Penisilin direncinin daha yüksek olduğu ülkelerde bile direnç hızında anlamlı bölgesel değişimler vardır. Temmuz 1998 ile Temmuz 1999 tarihleri arasında Türkiye'den de iki merkezin katıldığı, 13 ülkeden 27 merkezden toplanan 2,644 *S.pneumoniae* klinik izolatının penisilin, sefaklor ve lorakarbefe duyarlılığının araştırıldığı çok merkezli bir çalışma yapılmıştır (6). Toplanan tüm *S.pneumoniae* izolatlarının % 96.3'ü penisiline duyarlı, % 16.6'sı penisiline orta düzeyde dirençli (MIC £1mg/ml) bulunmuştur. Penisiline dirençli *S.pneumoniae* izolasyon hızı oldukça değişken olup, çalışma merkezlerinden Yeni Zelanda (% 10.9), Kanada (% 10),

Meksika (% 9.1) ve ABD'de (% 5.1) en yüksek olarak bulunmuştur. Penisilin direnci hızı Rusya (% 0), Türkiye (% 0), Brezilya (% 0.5), Almanya (% 0.6), Filipinler (% 1.6), İtalya (% 2.1), İngiltere (% 2.3), Avustralya (% 3) ve Polonya'da ise (% 3.1) düşük olarak saptanmıştır. Dolayısıyla dünyada birçok ülkede pnömokokların son klinik izolatları arasında penisilin direnci hızının düşük olduğu görülmüştür. Türkiye'nin 172 *S.pneumoniae* izolatı ile katıldığı bu çalışmada, ülkemizden gönderilen izolatların % 21.5'unda orta düzeyde penisilin direnci saptanmıştır. Penisiline duyarlı *S.pneumoniae* izolatlarının % 99.5'u hem sefaklor hem de lorakarbef duyarlı olarak bulunmuştur. Penisiline orta düzeyde dirençli izolatlarda sefaklor ve lorakarbef duyarlılığı sırasıyla % 30.8 ve % 32.9 olarak saptanmıştır.

Uluslararası SENTRY antimikrobiyal direnç surveyans programının bir parçası olarak, toplam 1,047 *S.pneumoniae* solunum sistemi izolatı ABD ve Kanada'da çeşitli merkezlerden toplanarak bu bakterilerin penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç hızı araştırılmıştır (23). ABD'de penisiline orta düzeyde dirençli suşlar ve penisilin'e yüksek seviyede dirençli suşların oranı sırasıyla % 27.8 ve % 16, Kanada'da ise bu değerler sırasıyla % 21.8 ve % 8.4 olarak saptanmıştır. ABD ve Kanada'da izole edilen pnömokokların diğer antibiyotiklere duyarlılıklar sırasıyla şu şekilde bulunmuştur: Amoksisin % 18.1 ve % 10.5; sefaklor % 38.3 ve % 26.2; sefuroksim % 19.5 ve % 12.9; sefepoksimeksim % 18.6 ve % 11.4; sefepim % 8.2 ve % 4.5; sefotaksim % 4 ve % 3; makrolidler (eritromisin, azitromisin ve klaritromisin) % 11.7 - % 14.3 ve % 5 - % 7.4; klindamisin % 3.5 ve % 3.5; kloramfenikol % 3.9 ve % 4; tetrasisiklin % 10.2 ve % 10.9; ve kotrimoksazol % 19.8 ve % 15.8.

Asya ülkelerinde dirençli patojenlerin surveyansı çalışmasında; 11 Asya ülkesinde Eylül 1996 ile Haziran 1997 tarihleri arasında klinik örneklerden izole edilen 996 *S.pneumoniae* izolatının antibiyotiklere duyarlılığı araştırılmıştır (77). Penisiline orta düzeyde direnç ile yüksek seviyede direnç birlikte penisilin direnci olarak değerlendirildiğinde Kore % 79.7 ile penisilin dirençli suşların en fazla bulunduğu ülke olmuştur. Kore'yi takiben Japonya (% 65.3), Vietnam (% 60.8), Tayland (% 57.9), Sri Lanka (% 41.2), Tayvan (% 38.7), Singapur (% 23.1), İndonezya (% 21), Çin (% 9.8), Malezya (% 9) ve Hindistan (% 3.8) gelmiştir. En yaygın serotipler olarak 23F ve 19F bulunmuştur.

Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde, değişik bölgelerden izole edilen *S.pneumoniae* izolatları arasında yüksek düzeyde penisilin direncinin % 0 ile % 17 arasında, orta düzeyde penisilin direncinin ise % 9.7 ile 40 arasında değiştiği görülmektedir. Türkiye'de pnömokoklarda penisilin direncini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar tabloda gösterilmiştir. Türkiye'de penisilin dirençli *S.pneumoniae* suşlarının sıklıkla serogrup 6, 9, 19,23'e ait olduğu gösterilmiştir (28,46,51).

Tablo. Türkiye'de *Streptococcus pneumoniae*'de penisilin direncini belirlemeye yönelik çalışmalar.

Yazar (Kaynak)	İzolat sayısı	Orta düzeyde direnç %	Yüksek düzeyde direnç %	Yıl
Tunçkanat ve ark. (86)	68	26	7	1992
Sümerkan ve ark. (79)	49	22	0	1992-1994
Gür ve ark. (36)	70	30	17	1994
Mülazımoglu ve ark. (59)	94	13	0	1994
Öngen ve ark. (62)	41	34	0	1994-1995
Sümerkan ve ark. (80)	68	21	0	1996-1997
Özalp ve ark. (63)	53	40	2	1997
Kocagöz ve ark. (51)	86	21	4	1997
Kanra ve ark. (46)	88	31	2	1998
Gönüllü ve Berkiten (32)	80	31	10	1998
Akıcıncı ve ark. (1)	41	10	0	1998
Altun ve ark. (3)	86	14	3	2000

Çoğu dirençli *S.pneumoniae*'nin yayılımının kontrolü

Çoğu dirençli *S.pneumoniae* epidemisinden birçok önemli ders alınmıştır. Birincisi, antibiyotiklerin empirik kullanımının (örneğin çocuklarda üst solunum yolu ve orta kulak infeksiyonlarının tedavisinde) seçici baskısı ve taşıyıcılarla yakın temas çoğul dirençli *S.pneumoniae*'nin gelişmesi için esas nedenler olarak görülmektedir. İkincisi, çoğul dirençli *S.pneumoniae* insidansı hızla artmaktadır ve er geç organizmanın yüksek bir prevalansı ile sonuçlanmaktadır (13).

Halen mevcut 23 farklı serotipten kapsüler polisakkarid içeren polivalan *S.pneumoniae* aşısı, penisilin direncinin bulunan serotiplerin %85'ten fazlasını içermektedir. Ancak aşılanma hızı düşüktür ve sıklıkla hayatı boyu koruyucu değildir. *S.pneumoniae*'nin huzurevlerinde ve hastanede yatan hastalar arasında yayılımı, el yıkama, kısıtlı empirik antibiyotik kullanımı ve çoğul dirençli *S.pneumoniae* izolatlarının yakından izlenmesi ve takibi gibi infeksiyon kontrol önlemleri ile azaltılabilir (13). Çoğul dirençli suşlara MRSA'ya uygulanan yaklaşımında bulunmak gerekmektedir. Dirençli klonların hızlı yayılımı ve yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkışları, etkili surveyans sistemlerini ve klinisyenler, bilim adamları, ilaç endüstrisi arasında işbirliğini gerekli kılmaktadır (83).

KAYNAKLAR

- 1- Akinci E, Birengel S, Azap A, Balik I, Tekeli E: Pnömokoklarda penisilin direncinin E testi ile araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı Serbest Bildiriler 12-178, Antalya (1998).
- 2- Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Türkiye'deki stafilocokların fusidik asit ve diğer dört antibiyotik ile birlikte direnç durumunun karşılaştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı Serbest Bildiriler 12-164, Antalya (1998).
- 3- Altun B, Kocagöz S, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde klinik örneklerden izole edilmiş olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotipleri ve in-vitro duyarlılıklar, *ANKEM Derg* 14: 229 (2000).
- 4- Arıkan S, Taşova Y, Gür D, Özkuymcu C, Ünal S, Akalın HE: Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s 42, İstanbul (1995).
- 5- Ayliffe GAJ: The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): 74 (1997).
- 6- Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA: Assessment of the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to cefaclor and loracarbef in 13 countries, *J Chemother* 12: 299 (2000).
- 7- Başustaoglu A, Aydoğan H, Beşirbellioğlu B, Alaca R, Özyurt M: GATA'da izole edilen ikinci glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*, *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 394, Antalya (2000).
- 8- Başustaoglu A, Aydoğan H, Beyan C, Yalçın A, Ünal S: First glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolate from blood culture in Ankara, Turkey, *CDC'nin Web Sitesi: www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no1/basustaoglu letter.htm* (2001).
- 9- Bates J, Jorden JZ, Griffiths DT: Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man, *J Antimicrob Chemother* 34: 507 (1994).
- 10- Biavasco F, Vignaroli C, Varaldo PE: Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 403 (2000).

- 11- Birengel S, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere direnç durumu, *9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s.222, Antalya (1999).
- 12- 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* 18: 622 (1997).
- 13- Campbell GD, Silberman R: Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 26: 1188 (1998).
- 14- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44: 1(1995).
- 15- Centers for Disease Control and Prevention: Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46: 626 (1997).
- 16- Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz AO, Apaydın N, Oskovi H, Mert A: Enterokoklarda glikopeptid direnci, *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 380, Antalya (2000).
- 17- Chambers HF: Methicillin-resistant staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 1: 173 (1988).
- 18- Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhyusen PC, Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community and animal sources in the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2605 (1996).
- 19- Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 13: 686 (2000).
- 20- Çetinkaya Y, Ünal S: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol, *Flora I(ek 3)*: 3 (1996).
- 21- Çırak MY, Sultan N: Prevalance of high level aminoglycoside and vancomycin resistance among enterococci in Turkey, *Acta Microbiol Pol* 47: 267 (1998).
- 22- Devriese LA, Ieven M, Goosens H, Vandamme P, Pot B, Hommez J, Haesebrouck F: Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2285 (1996).
- 23- Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN: Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, *Clin Infect Dis* 27: 764 (1998).
- 24- Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP: Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Natural history and attributable mortality, *Clin Infect Dis* 23: 1234 (1996).
- 25- Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection, *Clin Infect Dis* 20: 1126 (1995).
- 26- Endtz HP, van den Braak N, van Belkum A, Kluytmans JA JW, Koeleman JGM, Spanjaard L, Voss A, Weersink AJL, Vandebroucke-Grauls CM JE, Buiting AGM, van Duin A, Verbrugh HA: Faecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the Netherlands, *J Clin Microbiol* 35: 3026 (1997).
- 27- Endtz HP, van den Braak N, Verbrugh HA, van Belkum A: Vancomycin resistance: Status quo and quo vadis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 683 (1999).
- 28- Eşel D: *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisiline duyarlılık durumu ve serotiplendirilmesi; penisiline dirençli suşların "Pulsed-Field Gel Electrophoresis" ile klonal yakınlıklarının araştırılması, *Uzmanlık Tezi* s 21, Kayseri (2000).

- 29- French GL: Enterococci and vancomycin resistance, *Clin Infect Dis* 27 (Suppl 1): 75 (1998).
- 30- Goldmann DA: Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and group A streptococci, "JV Bennett, PS Brachman (eds): *Hospital Infections*, 3. baskı" kitabında s 767, Little, Brown and Company, Boston (1992).
- 31- Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors, *Clin Infect Dis* 29: 797 (1999).
- 32- Gönüllü N, Berkiten R: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve sefotaksim MÍK değerleri, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı Serbest Bildiriler 12-175, Antalya (1998).
- 33- Grüneberg RN: Anti-Gram- positive agents. What we have and what we would like, *Drugs* 54 (Suppl 6): 29 (1997).
- 34- Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, Kac G, Colardelle N, Vaupré S, Gutmann L, Podglajen I: Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to glycopeptides in a Parisian hospital, *J Clin Microbiol* 38: 2985 (2000).
- 35- Gültekin M, Günseren F: Vankomisine dirençli enterokoklar, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 4: 195 (2000).
- 36- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalmı HE: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 440 (1994).
- 37- Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K: Methicillin-resistant staphylococci isolated from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strains, *ANKEM Derg* 11: 9 (1997).
- 38- Gürler N, Öngen B, Atilla A, Öksüz L, Töreci K: Gram pozitif koklarda seçimsiz duyarlılık deleyelerinde saptanan direnç oranları, *ANKEM Derg* 9: 109 (1995).
- 39- Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D: Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 31: 1380 (2000).
- 40- Hartstein AI, Mulligan ME: Methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, "CG Mayhall (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*" kitabında s 290, Williams & Wilkins, Baltimore (1996).
- 41- Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA: The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures, *Clin Infect Dis* 22: 14 (1996).
- 42- 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* 40: 135 (1997).
- 43- Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, Feest TG, MacGowan AP: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 351: 602 (1998).
- 44- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS: Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future, *Emerging Infect Dis* 4: 239 (1998).
- 45- Jones RN, Low DE, Pfaller MA: Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds, *Diagn Microbiol Infect Dis* 33: 101 (1999).
- 46- Kanra G, Özalp M, Gür D: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital, *8th International Congress of Infectious Disease*, Poster Presentations Books s. 183, Boston (1998).
- 47- Karavelioğlu S, Över U, Söyletir G: Stafilocoklarda fusidik asitin in vitro etkinliği, *4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler*, Program ve Özeti Kitabı s 208, İstanbul (1999).

- 48- Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks, *Clin Microbiol Rev* 10: 505 (1997).
- 49- Kocagöz S: Türkiye'de ilk defa glikopeptit dirençli enterokok tanımlanması, *ANKEM Derg* 13: 5 (1999).
- 50- Kocagöz S, Gür D, Uzun Ö, Akova M, Ünal S, Akalin HE ve TÜBİTAK Projesi Katılım Merkezi: Türkiye'de stafilocoklardaki metisilin direnci, *8.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 776, Antalya (1997).
- 51- Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates in a Turkish hospital (Abstract), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 289 (1997).
- 52- Küçükkaraaslan A, Güney Ç, Akyürek G, Haznedaroğlu T: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suslarında siprofloksasin direnci, *9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 218, Antalya (1999).
- 53- Lister PD: Multiply-resistant pneumococcus: Therapeutic problems in the management of serious infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14 (Suppl 1): 18 (1995).
- 54- McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR: Vancomycin-resistant enterococci outside the health care setting: prevalence, sources and public health implications, *Emerging Infect Dis* 3: 311 (1997).
- 55- Moellering RC: Problems with antimicrobial resistance in Gram-positive cocci, *Clin Infect Dis* 26: 1177 (1998).
- 56- Moellering RC: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Infect Dis* 26: 1196 (1998).
- 57- Murray BE: Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci?, *Clin Infect Dis* 20: 1134 (1995).
- 58- Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s 2128, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 59- Mülazimoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci İ, Korten V: Nasopharingeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (penRSP) at day-care centers in İstanbul, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, Abstract Book s 62, Vienna, Austria (1995).
- 60- Otkun M, Akata F, Kocagöz S, Tatman-Otkun M, Çetinkaya Y, Teker B, Dündar V, Ünal S: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un kantitatif antibiyogram ve "Arbitrarily primed" PCR (AP-PCR) tipleme yöntemleriyle epidemiyolojik surveyansı, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 1: 106 (1997).
- 61- Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli Enterococcus faecium suçu, *ANKEM Derg* 13: 501 (1999).
- 62- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in İstanbul, Turkey, *J Clin Microbiol Infect Dis* 1: 150 (1995).
- 63- Özalp M, Anadol D, Kiper N, Gür D: *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* suslarında antibiyotik direnci, *8.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 723, Antalya (1997).
- 64- Öztürk R, Akın EN, Hepgenç İ, Tabak F: Değişik klinik örneklerden üretilen oksasının duyarlı ve dirençli stafilocok kökenlerinin fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç durumu, *XXVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti Kitabı Serbest Bildiriler 12-158, Antalya (1998).

- 65- Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların klinik materyallerinden izole edilen stafilocokların antimikrobik maddelere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 9: 105 (1995).
- 66- Özyurt M, Albay A, Yıldızan ŞT, Saraklı MA, Kısa Ö, Gün H: Hastane infeksiyonlarından izole edilen MRSA suşlarında siprofloxasin ve çoklu antibiyotik direnci, *Hastane Infeksiyonları Derg* 3: 55 (1999).
- 67- Özyurt M, Saraklı MA, Aydoğan H, Baştaoğlu A: Nozokomial stafilocok izolatlarında fusidik asidin in vitro etkisi, *9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özeti Kitabı s 142, Antalya (1999).
- 68- Panilillo AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson VS, Martone WJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 582 (1992).
- 69- Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital, *Lancet* 351: 1212 (1998).
- 70- Punar M, Özsut H, Eraksoy, Dilmener M, Çalangu S: Ortopedi ve travmatoloji kliniğindeki nozokomial infeksiyon etkenleri ve antibiyotiklere duyarlılıklar, *Acta Orthop Traumatol Turc* 29: 291 (1995).
- 71- Raad I, Alrahwan A, Rolston K: *Staphylococcus epidermidis*: Emerging resistance and need for alternative agents, *Clin Infect Dis* 26: 1182 (1998).
- 72- Schmitz FJ, Krey A, Geisel R, Verhoef J, Heinz HP, Fluit AC, SENTRY Participants Group: Susceptibility of 302 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 20 European hospitals to vancomycin and alternative antistaphylococcal compounds, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 528 (1999).
- 73- Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan JE, Paul SM, Ruskin J, Tenover F, Watanakunakorn C: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Disease Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 25: 584 (1997).
- 74- Shopsin B, Mathema B, Martinez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, Krasinski K, Kornblum J, Alcabes P, Waddington M, Riehman M, Kreiswirth BN: Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community, *J Infect Dis* 182: 359 (2000).
- 75- Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *N Engl J Med* 340: 517 (1999).
- 76- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 340: 493 (1999).
- 77- Song J-H, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, Chongthaleong A, Aswapee N, Chiu C-H, Lalitha MK, Thomas K, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Vinh BX, Jacobs MR, Appelbaum PC, Pai CH, ANSORP Study Group: Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study, *Clin Infect Dis* 28: 1206 (1999).
- 78- Stratchounski LS, Kretchikova OI, Kozlov RS, Reshedko GK, Stetsiuk OU, Tarasova GD, Bloch BM, Egorova OA, Boyko LM: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: results of a multicenter study in Russia, *Pediatr Infect Dis* 19: 196 (2000).
- 79- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *Klinik Derg* 6: 29 (1993).

- 80- Sümerkan B, Gökahmetoğlu S, Aygen B, Kocagöz S: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 31: 331 (1997).
- 81- Tenover FC: Implications of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect* 43: S3 (1999).
- 82- Thornsberry C: The development of antimicrobial resistance in staphylococci, *J Antimicrob Chemother* 21(Suppl C): 9 (1988).
- 83- Tomasz A: Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): 85 (1997).
- 84- Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafnier A, Riley LW: Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients, *Clin Infect Dis* 23: 767 (1996).
- 85- Torun MM, Bahar H, Altinkum S, Yüksel P: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 13: 105 (1999).
- 86- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bült* 26: 307 (1992).
- 87- Verhoef J, Beaujean D, Blok H, Baars A, Meyler A, van der Werken C, Weersink A: A dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 461 (1999).
- 88- Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suçu, *ANKEM Derg* 13: 1 (1999).
- 89- Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC: Current perspectives on glycopeptide resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 585 (1995).
- 90- Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N: Yeni doğanlardaj vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı, *ANKEM Derg* 13: 7 (1999).