

PEDİATRİK NOZOKOMİYAL İNFEKSİYONLARDA ETKEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Nezahat GÜRLER

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

ÖZET

Hastane infeksiyonlarına pediatri kliniklerinin tüm bölümlerinde rastlanmakla birlikte, yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon riski çok fazladır.

Pediatri kliniklerinde hastane infeksiyonu etkenleri olarak en sık izole edilen bakteriler, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar, metisiline dirençli Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter spp. ve Pseudomonas spp.'dir. Ayrıca hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen tüm suşlar antimikrobiklere çoğul direnç göstermektedir. Viruslardan RSV ve rotaviruslar zaman zaman ciddi boyutlarda infeksiyon oluştururlar. Mantarlardan ise özellikle immun sistemi baskılanmış ve altta yatan ciddi hastalığı bulunanlarda Candida spp. ve Aspergillus spp. ile de hastane infeksiyonu gelişmektedir.

Anahtar sözcükler: nozokomiyal infeksiyon, pediatrik infeksiyon

SUMMARY

Microorganisms Isolated from Pediatric Nosocomial Infections and Resistance to Antibiotics

Although pediatric nosocomial infections are encountered in any parts of the pediatric clinics, patients in intensive care units have a higher risk of infection.

Bacteria commonly isolated from pediatric clinics are methicillin resistant coagulase negative staphylococci, methicillin resistant Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter spp. and Pseudomonas spp. In addition, all bacteria isolated from nosocomial infections are resistant to many antimicrobials. Occasionally, serious hospital infections caused by some viruses such as RSV or rotavirus and also infections due to Candida spp. and Aspergillus spp. develop particularly in immunocompromised children have been reported.

Key words: nosocomial infection, pediatric infection

Gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde hastane infeksiyonları hâlâ önemli sorundur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz hijyenik koşullar, maddi olanaksızlıklar, eğitim düzeyi ve konuya gereken önemin verilmemesi gibi nedenlerle hastane infeksiyonları daha dramatik bir durum sergilemektedir.

Hastane infeksiyonları hastanenin tüm servislerinde ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Ancak çok yaşlı, altta yatan kronik hastalığı olanların yanısıra, çocuk hastalar hastane infeksiyonu gelişmesi açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. Pediatri servislerinde saptanan hastane infeksiyonlarında morbidite ve mortalite ne yazık ki yüksek olmaktadır. Çocuk hastalar arasında hastane infeksiyonu riski açısından prematüre ve yeni doğanlar ilk sırada yer alırlar. Pediatri kliniklerinde de hastane infeksiyonlarının en fazla görüldüğü bölümlerin başında invaziv işlemlerin ve antibiyotiklerin en fazla kullanıldığı yoğun bakım servisleri, yeni doğan ve hematoloji-onkoloji servisleri gelmekte ve bu bölümlerde mortalite en

yüksek olmaktadır. Yenidoğanlar ve diğer yaş gruplarında bilhassa Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlarda mortalite % 40'ın üzerindedir.

Pediatri kliniklerinde hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar da servisler arasında farklılık gösterebilir. Yoğun bakım servislerinde etken olan mikroorganizmaların daha dirençli olduğu gözlenmektedir.

Dirençli mikroorganizmalar daha çok yoğun bakım, yenidoğan, hematoloji servislerinde saptansa da tüm pediatri servislerinde bu bakterilere rastlanması olasıdır.

Hastalara bakım veren hekimler ve diğer sağlık personeli, çocukların yanında kalan refakatçiler, infekte hastalar hastane infeksiyonu gelişmesinde riskli bireyler olup, infeksiyon etkenlerinin hastanenin tüm servislerine yayılmasında önemli rol oynarlar.

Hastanede kalış sürelerinin uzaması infeksiyon riskini arttırmaktadır. Yeni doğan ve 2 yaşa kadar olan çocuklar infeksiyon gelişmesi açısından en riskli gruptur. İleri yaşlarda

infeksiyon riski azalmaktadır.

Çocuklarda saptanan hastane infeksiyonlarında kan ve kanla ilgili infeksiyonlar, sindirim ve solunum sistemi infeksiyonları ön plandadır.

Erişkin bireylerde ise hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları ilk sırada yer almaktadır.

Pediyatrik cerrahi servislerinde yatan çocuklarda da, hastane infeksiyonu gelişir. Cerrahi servislerinde saptanan hastane infeksiyonlarında öncelikli olarak yara infeksiyonu gözlenmektedir. İnfeksiyon etkenleri ameliyat yerine bağlı olarak Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerdir. Marmara Üniversitesinde 1998-2001'de yapılan bir çalışmada pediyatrik cerrahi servisinde infeksiyonlu hastalardan en fazla izole edilen bakterinin *Klebsiella* olduğu, bunu *Candida* türleri ve *Pseudomonas*'ın izlediği görülmektedir. Aynı merkezin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde de, en sık izole edilen etkenlerin *Klebsiella* ve *Candida* olduğu, diğer pediatrik servislerinde ise 1.sırada *Candida* türlerinin yer aldığı, bunu stafilocoklar, *Klebsiella* ve *Pseudomonas*'ların izlediği bildirilmiştir.

Hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar çeşitli şekillerde hastalara bulaşarak kolonize olurlar veya infeksiyon gelişir. Bu mikroorganizmalar hastanede canlı bireyler ve cansız ortamda bulunabilirler. Pediyatrik hastalarda hastane infeksiyonuna yol açabilen mikroorganizmalar tablo 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastane infeksiyonu etkeni Gram pozitif bakteriler.

<ul style="list-style-type: none">• Metisiline duyarlı <i>S.aureus</i>• Metisiline duyarlı koagulaz negatif stafilocoklar• Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>• Metisiline dirençli koagulaz negatif stafilocok• A grubu streptokoklar• B grubu streptokoklar• Enterokoklar• Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)• Glikopeptitlere orta düzeyde duyarlı koagulaz negatif stafilocoklar• Glikopeptitlere orta düzeyde duyarlı <i>S.aureus</i>
--

Tablo 2: Hastane infeksiyonuna neden olan Gram negatif bakteriler.

<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i>• <i>Enterobacter</i> spp.• <i>Klebsiella</i> spp.• <i>Citrobacter</i> spp.• <i>Morganella</i> spp.• <i>Proteus</i> spp.• <i>Providencia</i> spp.• <i>Serratia</i> spp.• <i>Pseudomonas</i> spp.• <i>Acinetobacter</i> spp.• <i>Stenotrophomonas</i> spp.
--

Tablo 3: Hastane infeksiyonu etkeni olabilen mantarlar.

<ul style="list-style-type: none">• <i>Candida albicans</i>• <i>C.krusei</i>• <i>C.lusitaniae</i>• <i>C.parapsilosis</i>• <i>C.tropicalis</i>• <i>C.galabrata</i>• <i>Aspergillus</i> spp.• <i>Fusarium</i>• <i>Zygomycetes</i>

Hastane infeksiyonunun rezervuar ve kaynakları

Hastane infeksiyonları etkenlerinin en yaygın rezervuarı canlı çevre, infekte veya kolonize personel, hastalar, hastane ziyaretçileri ve hastane araçları, laboratuvar, ventilatör, hastane karyoları gibi cansız çevredir.

Canlı rezervuarlar: Nozokomiyal Gram pozitif mikroorganizmaların rezervuarı ve kaynağı genellikle personel ve hastalardır. Mikroorganizmalar deri, burun, koltuk altı, perine, vagina, farinks yahut gastrointestinal sistemde bulunurlar.

Streptococcus pyogenes'in ve vankomisine dirençli enterokokların bireylerde taşınması aylar sürebilir.

Hastane infeksiyonuna neden olan *Pseudomonas* ve *Enterobacter* gibi Gram negatif çomaklar hastanede hastaların solunum sistemi ve gastrointestinal sistemine kolayca kolonize olur.

Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler geçici olarak sağlıklı çalışanlarda da kolonize olurlar. Bu kişilerin yıkanmamış elleriyle bir hastadan diğerine taşınırlar.

Uzun süre hastanede kalan hastalar nozokomiyal patojenler için en önemli rezervuarlardır. Yoğun antimikrobik kullanılan kronik hastalığı olanlarda dirençli mikroorganizmalar kolayca kolonize olurlar.

Cansız rezervuarlar: Cansız çevrelerde *C.difficile* gibi spor oluşturan bakteriler ve VRE uzun süre bu yüzeylerde canlılıklarını muhafaza ettiklerinden rezervuar olarak bulunurlar.

Aerob Gram negatif bakteriler, çevreyle ilişkili olarak genellikle hastane infeksiyonuna yol açar bakterilerdir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* çevre kaynaklı hastane infeksiyonlarında en önce akla gelendir. Bir çok infeksiyonda problem olan en yaygın mikroorganizmalardır. Su bakterisi olarak da isimlendirilir. Kolonize endoskopların uygun şekilde dezenfekte edilmemesi sonucunda *Pseudomonas* bakteriyemisi gelişir. Ayrıca solunum sisteminde bakteri kolonize olur veya infeksiyon geliştirebilir. *Acinetobacter* türleri de kuru yüzeylerde bile günlerce canlı kalarak bilhassa yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir.

Erişkinlerde olduğu gibi pediatrik hastalarda da yoğun bakım ünitelerinin ayrı bir önemi vardır. Yoğun bakımda bulunan hastalar klinik durumları ağır, altta yatan ciddi hastalıkları nedeniyle dirençleri kırılmış, kateter kullanımı,

sunu solunum gibi bir çok invaziv işlemlerin uygulandığı hastalardır. Antibiyotikler çok fazla kullanıldığı için infeksiyon riskleri, diğer servislere oranla çok fazladır. İnfeksiyon etkeni olan mikroorganizma genellikle çoğul dirençli olmaktadır. Günümüzde GSBL oluşturan *Klebsiella pneumoniae* suşları özellikle yoğun bakım servislerinde artış göstermektedir. Çoğul dirençli *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. ile gelişen infeksiyonlara da sık rastlanılır olmuştur. Pediatrik grupta, yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakımda saptanan infeksiyon etkenleri de farklılık gösterebilir. Birçok hastanede *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* türleri sık izole edilen infeksiyon etkenleridir.

Gram pozitif bakterilerden ise *Staphylococcus aureus*, özellikle metisiline dirençli *S.aureus*, koagulaz negatif stafilokok ve enterokoklar yoğun bakım hastalarında infeksiyon etkeni olurlar.

Ayrıca mantarlardan *Candida* cinsi de son yıllarda yoğun bakım servislerinde sık rastlanılan etkenler arasına girmiştir.

Yoğun bakım servislerinden izole edilen mikroorganizmalar her merkezde farklı olabilir, fakat bu etkenlerin tümünün ortak özelliği antimikrobik maddelere çoğul dirençli olmaları ve tedavilerinin sorun yaratmasıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal pnömoni gelişmesi, diğer servislere oranla daha sıktır. Burada da çoğul dirençli Gram negatif bakteriler etken olurlar.

Yeni doğan yoğun bakım ünitelerinde ise bakteriyemi birinci sırada yer alır. Bunu pnömoni, gastrointestinal sistem ve diğer sistem infeksiyonları takip eder (Tablo 4).

Gram pozitif bakterilerle infeksiyonlar günümüzde de sıklıkla saptanmaktadır. Çoğul dirençli MRSA'lar, koagulaz negatif stafilokoklar ve ülkemizde sorun olmamakla birlikte vankomisine dirençli enterokoklar ciddi infeksiyonlara yol

açarlar. Özellikle koagulaz negatif stafilokoklar son yıllarda en sık izole edilen bakteri olmuştur. Gram negatif bakteriler yenidoğanda birinci aydan sonra gelişen sepsislerin ve pnömonilerin % 20-30'unu oluşturmaktadır. Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlarda mortalite % 40-% 90 olarak bildirilmektedir.

Yenidoğan servislerinde A grubu streptokoklar, diyare nedeni olan *Salmonella* ve *Shigella* bakterileri de hastane infeksiyonlarından seyrek olarak izole edilmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde *Candida* türleriyle, özellikle *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* ile oluşan infeksiyonların sayısında da artış gözlenmektedir. Bu infeksiyonların % 10 civarında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca yeni doğanda *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Trichosporon beigelii* de hastane infeksiyonuna neden olur. Daha çok çevreden bulaşma söz konusudur.

Viral etkenlere de yenidoğan yoğun bakım servislerinde rastlanabilir. Özellikle RSV ve rotaviruslarla salgınlar bildirilmiştir.

Tablo 5: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde infeksiyon etkeni mikroorganizmalar: 1989-1999 yıllarında yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçları.

Mikroorganizma	Oran
Koagulaz negatif stafilokoklar	% 19-% 62
S.aureus (MRSA dahil)	% 7- % 22
B grubu streptokoklar	% 2- % 9
Enterokoklar (VRE dahil)	% 5- % 13
Escherichia coli	% 4- % 14
Pseudomonas aeruginosa	% 2- % 12
Klebsiella spp.	% 2- % 14
Diğer Gram negatif bakteriler	% 9
Anaerob bakteriler	% 2
Candida spp.	% 7- % 13
Malesezzia spp.	< % 1
Viruslar (RSV ve rotavirus)	% 0 - % 30

Tablo 4: Pediatri yoğun bakım ünitelerinde saptanan hastane infeksiyonlarında vücudun çeşitli bölgelerine göre etkenler (%).

Mikroorganizma	Kan dolaşımı ile ilgili infeksiyonlar (n:1887)	Pnömoni (n:1459)	İdrar yolu infeksiyonları (n:1045)	Alt solunum yolu infeksiyonları (n:935)	Cerrahi alan infeksiyonları (n:544)
KNS	37.8	0.9	4.3	1.5	14.0
Enterokok	11.2	1.0	10.0	1.2	8.1
S.aureus	9.3	16.9	1.5	18.8	20.2
Enterobacter spp.	6.2	9.3	10.3	12.2	8.1
C.albicans	5.5	1.6	14.3	3.6	5.0
Paeruginosa	4.9	21.8	13.1	15.1	14.5
K.pneumoniae	4.1	5.3	7.3	3.5	3.7
Diğer Candida spp.	3.4	0.4	6.2	1.1	2.0
E.coli	2.9	3.6	19.0	3.2	5.1
Acinetobacter spp.	2.0	3.1	0.4	3.1	0.7
Serratia marcescens	2.0	3.6	1.2	3.6	2.8
S.pneumoniae	0.6	3.4	0	2.6	0.6
Citrobacter spp.	0.5	0.5	4.3	1.1	1.8
C.glabrata	0.4	0	0.6	0	0
Diğer mantarlar	0.2	0.7	1.6	0.1	0.2
Grup B streptokok	0.1	0.2	0.1	0	0.4
H.influenzae	0.1	10.2	0	5.8	0.9
Aspergillus spp.	0.1	0.5	0	0.1	0.7
Viruslar	0.1	2.5	0.2	10.1	0

Yenidoğan yoğun bakım servislerinde tablo 5’de belirtilen etkenlerin yanısıra *Serratia marcescens* önemli bir infeksiyon etkenidir. Bu bakterinin rezervuarı hastanede yeni doğanların gastrointestinal sistemidir. Ülkemizde çeşitli merkezlerde bildirildiği gibi *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa* dışındaki *Pseudomonas*’lar, *Citrobacter diversus*, *Flavobacterium meningosepticum* da yeni doğan yoğun bakım servislerinde hastane infeksiyonuna neden olur.

Yenidoğan yoğun bakım servislerinde RSV ve rotavirüslerle hastane infeksiyonlarına daha sık rastlanmasının yanısıra nadir olarak influenza, parainfluenza, rhinovirus, adenovirus, enterovirüsler, herpes simplex virus ve varicella zoster virüsleri ile de infeksiyonlar bildirilmektedir.

Tanı yöntemlerinin gelişmesine de bağlı olarak 1970’li yıllardan sonra pediatrik yaş gurubunda solunum ve sindirim sisteminde virüslerle, özellikle RSV ve rotavirüslerle gelişen hastane infeksiyonları bildirilmeye başlanmıştır.

Hastane infeksiyonlarına neden olan etkenler yıllar içinde değişkenlik göstermiş 1960’lı yıllarda hastane infeksiyonu etkeni olarak stafilokoklar ön sırada yer almış, 1970’li yıllarda Gram negatif bakterilerle hastane infeksiyonlarında artış olmuş, bilhassa 1980’li yıllarda çoğul dirençli suşlar tüm hastanelerin ve pediatri kliniklerinin kabusu olmuştur.

1980’li yıllardan sonra yeniden çoğul dirençli stafilokoklar ve glikopeptidlere dirençli enterokoklar hastane infeksiyonlarından izole edilen bakteriler arasında yer almaya başlamıştır.

Günümüzde çok seyrek izole edilmekle birlikte yakın bir gelecekte glikopeptidlere duyarlılığı azalmış stafilokokların (özellikle *S.aureus*), hatta dirençli stafilokokların hastane infeksiyonu etkeni olarak önemli sorunlara yol açacağını söyleyebiliriz.

Özellikle bu bakterilerle direncin önlenmesine yönelik tedbirler şimdiden acil olarak alınmalı, en önemlisi antibiyotik kullanımı daha ciddi olarak programlanmalıdır.

Pediyatrik hastalarda hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen bakterilerde antimikrobik maddelere direnç

Tüm hastane infeksiyonu etkenlerinde antimikrobik maddelere direnç dramatik bir şekilde artmaktadır. Direnç sorunu ilk olarak stafilokoklarda penisiline direnç gelişimiyle başlamış, daha sonra metisiline dirençli stafilokoklar hastane infeksiyonlarında ön plana geçmiştir ve günümüzde hâlâ önemi korumaya ve hastanelerin korkulu rüyası olmaya devam etmektedirler. Metisiline dirençli ilk suş 1961 yılında bildirilmiş, yıllar içinde giderek dirençli suş sayıları artış göstermiştir. Bir çalışmada 1995-1999 yılları ve 2000 yılını kapsayan dönemde önceleri % 26 olarak bildirilen metisilin direncinin % 55’e çıktığı bildirilmiştir.

Direncin İspanya, Fransa, İtalya, Yunanistan gibi ülkelerde % 30’un üzerinde olduğu, antibiyotik kullanımının daha kontrollü olduğu İskandinav ülkelerinde % 0.1-% 0.3, Almanya’da % 1.6-% 5.5, İsviçre’de % 1.8, Hollanda’da % 1.5 olduğu bildirilmiştir.

Metisiline dirençli suşlar, yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek oranda bulunmaktadır.

İstanbul Tıp Fakültesinde de yoğun bakım ünitesinden izole edilen suşlarda metisilin direncinin % 67, diğer bölümlerde ise % 32- % 50 olduğu belirtilmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesinde 2003 yılında kan örneklerinden izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direncinin % 41.6, cerahat örneklerinden izole edilen suşlarda ise biraz daha düşük % 29.2 olarak saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda çocuk yoğun bakım ünitelerinde MRSA oranının erişkin yoğun bakım ünitelerine oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasına girmiş olan koagulaz negatif stafilokoklarda da metisilin direnci giderek artmaktadır. 1990’lı yılların başında % 16 - % 17 olarak bildirilen metisilin direnci 2000’li yıllara gelindiğinde % 44 - % 56, hatta daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Anabilim Dalımızda da kandan izole edilen suşlarda metisilin direnci % 67, diğer örneklerde ise % 30.7 olarak belirlenmiştir.

Tablo 6, 7, 8 ve 9’da İstanbul Tıp Fakültesinde çeşitli yıllarda *S.aureus* ve koagulaz negatif stafilokoklarda saptanan metisilin direnci ve yurt içinden diğer merkezlerdeki metisilin dirençleri bildirilmektedir.

Tablo 6: İstanbul Tıp Fakültesi’nde izole edilen *S.aureus* suşlarında metisiline direnç.

Yıllar	Direnç %
1990	32
1992	34
1993	40
1994	36
1995	33
1996	32
1999	42
1999 *	67
2000(cerahat)	37
2000 (kan)	50
2001	37
2001 (kan)	24
2002 (kan)	39
2003 (kan)	41.6
2003 (cerahat)	29.2

* Yalnız yoğun bakım ünitesi hastalarını içermektedir.

Tablo 7: İstanbul Tıp Fakültesi’nde izole edilen koagulaz negatif stafilokoklarda metisilin direnci.

Yıllar	Direnç(%)
1992	17
1993	26
1994	16
1995	42
1996	38
1999	28
2000 (Kan)	44
2000 (Cerahat)	32
2001 (Kan)	46
2002 (Cerahat)	56
2003 (Kan)	67
2003 (Cerahat)	30.7

Tablo 8: Ülkemizde çeşitli merkezlerde son yıllarda izole edilen *S.aureus* suşlarında saptanan metisilin direnci (%).

Araştırmacı adı	Yer	Sıklık
Emekdaş ve ark (1990)	Ankara	16
Leblebicioğlu ve ark (1992)	Samsun	37
Kocabeyoğlu ve ark (1994)	İstanbul	38.6
İnan ve ark (1992)	İzmir	36
Erkmen ve ark (1995)	Gaziantep	34
Öztürk ve ark (1995)	İstanbul	33
İnan ve ark (1990)	Ankara	37
Arıkan ve ark (1995)	Ankara	25
Ertuğrul ve ark (1992)	Ankara	23
Arman ve ark (1994)	Ankara	29
Çolay ve ark (1995)	Antalya	37
Özyurt ve ark (1995)	Ankara	70
Kocagöz ve ark (1997)	Ankara	21
Özyurt ve ark (1999)	Ankara	57.7
Tünger ve ark (1999)	Manisa	5.4
Erciş ve ark (1999)	Ankara	4.3
Erdemoğlu ve ark (2000)	İstanbul	40
Aguş ve ark (2000)	İzmir	50
Baykan ve ark (2000)	Konya	58

Tablo 9: 2000'li yıllarda ülkemizde metisiline dirençli stafilocokların durumu.

Araştırmacı	MRSA %	MRKNS %
Korten ve ark (2000)	67	76
Korten ve ark (2001)	60	88
Gürler ve ark (2000)	37-50	-
Gürler ve ark (2001)	24-37	-
Havuz-Güdül ve ark (2001)	44	43
Ünlü-Vardar ve ark (2001)	62	55
Gürler ve ark (2002)	39	56
İris-Efe ve ark (2002)	44	43
Yıldırım ve ark (2002)	36	46
Özgüneş ve ark (2002)	47	46
Özcan ve ark (2003)	38	53
İris ve ark (2003)	69	31

Son yıllarda hastane infeksiyonu açısından önem kazanan diğer Gram pozitif bakteri enterokoklardır. Enterokoklarla infeksiyona çocuklarda çok fazla rastlanmamakla birlikte yeni doğan döneminde sepsis ve meninjit olgularının % 13'ünden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Enterokoklarla infeksiyon gelişmesinde düşük doğum ağırlığı, erken doğum, uzun süreli santral venöz kateter kullanımı, ventriküloperitoneal shunt uygulaması, barsak rezeksiyonu, uzun süre hastanede kalma, sefalosporinlerle tedavi risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Enterokoklar başta beta-laktam antibiyotikler, klindamisin, aminoglikozitler ve timetoprim -sulfametoksazol gibi birçok antibiyotiğe intrinsek dirençlidirler. Antibiyotiklerin bir kısmına da kolayca direnç gelişebilir. Enterokoklarda penisiline yüksek düzeyde direnç penisilin bağlayan proteinlerdeki mutasyonla oluşmaktadır.

Enterokoklarda düşük düzeyde aminoglikozit direnci bulunmasına rağmen ciddi infeksiyonlarda penisilin veya vankomisinle kombine kullanılır. Fakat son yıllarda enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozit direncine de rastlanmaktadır. Aminoglikozitlere yüksek düzeyde direnç 1970'lerde dikkati çekmiş, 1980'lerden itibaren giderek yaygınlaşmıştır. Avrupa'da

çeşitli ülkelerde yüksek düzeyde aminoglikozit direnci Slovakya'da % 58, Yunanistan'da % 55, Hırvatistan'da % 50, Avusturya ve Slovenya'da % 35, Almanya'da % 18, Lüksemburg'da % 12, Malta'da % 8 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da yüksek düzeyde aminoglikozit direnci % 11-% 40 olarak bildirilmiştir.

Ciddi enterokok infeksiyonlarında glikopeptitlerin önemli bir yeri bulunmaktadır. Fakat 1986 yılında ilk kez Avrupa'da, kısa bir süre sonra da Amerika'da vankomisine dirençli enterokok suşları bildirilmeye başlanmıştır. Vankomisine dirençli suşların gelişmesinde de uzun süreli hastanede yatış, antibiyotiklerin yoğun kullanımı, altta yatan ciddi hastalıklar önemli risk faktörlerini oluşturur. Glikopeptitlere dirençli enterokoklar çocuk hastalarda kolonizasyon veya infeksiyon etkeni olabilir. Ancak erişkinlerde kolonizasyon daha fazladır. Glikopeptitlere (vankomisine) dirençli enterokoklarla gelişen infeksiyonlar yurt dışında önemli bir sorun oluşturmaktadır ve sayıları devamlı artmaktadır. 1989-1993 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde % 0.3 - % 7.9 olarak bildirilen oranlar devamlı artmaktadır. Amerika'da çok merkezli bir çalışmada vankomisine dirençli enterokok oranının ülkenin kuzey doğusunda % 20.6, güney doğusunda % 11.4, güney batısında % 11.1, kuzey batısında ise % 9.5 olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da bu suşlar şimdilik daha azdır.

Ülkemizde ise şu anda ciddi bir sorun yaşanmamaktadır tek tük bazı hastanelerden vankomisine dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. İlk olarak Antalya'dan 1999 yılında Vural ve ark., kısa bir süre sonra İstanbul'dan Öngen ve ark. vankomisine dirençli suşlar bildirmiştir. Bu suşların gelecek yıllarda ciddi sorunlar yaratabileceği akıldan çıkartılmamalı ve zamanında gerekli önlemler alınmalıdır.

Hematoloji-onkoloji servislerinde kan dolaşımı infeksiyonlarında penisilin ve sefalosporinlere dirençli viridans streptokoklar da izole edilmektedir.

Pediyatri kliniklerinde Gram pozitif bakterilerin yanı sıra 1970'li yıllardan başlayarak Gram negatif çomakların da hastane infeksiyonlarında önemli bir yeri bulunmaktadır. *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. en sık izole mikroorganizmalardır. Bunlarda gözlenen ortak özellik 3.jenerasyon sefalosporinlere dirençli olmalarıdır.

Günümüzde Gram negatif bakterilerde birçok antibiyotiğe çoğul dirençli suşlar pediatri kliniklerinde artmaktadır.

1980'li yıllarda 3.jenerasyon sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu, mutasyonla Amp-C adı verilen beta-laktamazlar yayılmağa başlamış, 1980'li yılların sonu 1990'lı yıllarda ise plazmitle taşınan 3.jenerasyon sefalosporinleri inaktive eden genişlemiş tipte beta-laktamaz oluşturan suşlar hastanelerden izole edilmeğe başlanmıştır. Bugün bu suşların sayıları giderek artmaktadır. Plazmidik özellikteki bu beta-laktamazlar tüm sefalosporinlere ve aztreonama direnç oluşmasına neden olur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların yanı sıra aminoglikozitlere de dirençli suşlar hastanelerden izole edilmektedir.

Hatta bu dirençli suşlarla gelişen infeksiyonlarda bir umut gibi görülen karbapenemlere direnç, seyrek de olsa, görülmektedir. GSBL oluşturan suşların artması çok önemli bir sorundur. Çünkü GSBL oluşumu plazmidik olduğundan direnç diğer cinslerdeki

bakterilere de aktarılabilmektedir. ABD'lerinde GSBL oluşturan *K.pneumoniae* suşları % 10.7'den % 20'lere çıkmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Klebsiella* suşlarında GSBL oluşturanların oranının Portekiz'de % 49, Belçika'da % 31, Fransa'da % 24, Hollanda'da 16, Almanya'da % 9, İspanya'da % 1 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde bazı çalışmalarda % 80'nin üzerinde GSBL oluşturan suş bildirilmiştir. 2002 yılında yoğun bakım dışında çocuk hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL oranı ise % 12.7 olarak saptanmıştır.

Tablo 10'da çeşitli çalışmalarda saptanan GSBL oranları bildirilmiştir.

Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia*'da 2. ve 3. jenerasyon sefalosporinlere, aminoglikozitlere, hatta karbapenemlere dirençli suşlar hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilmektedir.

Pseudomonas cinsi başta olmak üzere bazı Gram negatif bakteriler ayrıca indüklenebilir tipte beta- laktamaz oluşturmaktadırlar.

Tablo 10: Ülkemizde çeşitli bakterilerde saptanan GSBL oranları (%).

Araştırma	K.pneumoniae	K oxytoca	Enterobacter spp.	E.coli
Derbentli ve ark (İst) 1996	40-57		37-49	
Eskitürk ve ark (İst.Marmara) (1996)	52			
Töreci ve ark (İst) (1996)	45	32		4
Gülşay ve ark (İzmir) (1996)	44	89		
Durmaz ve ark (Eskişehir) (1997)	13		7.5	1.5
Akata ve ark (Edirne) (1997)	44			
Ayar ve ark (İst-Cerrahpaşa) (1997)	68			7
Çokça ve Tekeli (Ankara) (1997)	4			
Kaleli ve ark (Denizli) (1997)	48		22	
Kaleli ve ark (Denizli) (1998)	47			
Kuzucu ve ark (Ankara) (1997)	62		4	8
Tünger ve ark (İzmir-Ege Tıp) (1997)	49			21.5
Yetkin-Arman (Ankara-Gazi) (1997)	19(pol 11)			
Yıldız ve ark (Eskişehir) (1997)	Toplam %19			
Yılmaz ve ark (Bursa) (1997)	68.5			
Kaygusuz ve ark (İstanbul) (1997)	70		5	5
Çokca-Tekeli (Ankara) (1998)	44			
Leblebicioğlu ve ark (Samsun) (1999)	55.5			
Günaydın ve ark (Samsun) (2001)	46.8			
Gökahmetoğlu ve ark (Kayseri) (2001)	58			
Köroğlu ve ark (Malatya) (2001)	13-69			
İnal-Urdoğan N: (İstanbul) (2002)				1-12.7

KAYNAKLAR

1. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R: Antimicrobial resistance in isolates inpatients and outpatients in the United States:Increasing importance of the intensive care unit, Clin Infect Dis 1997;24:211-5.
2. Arman D: Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar, Hastane İnfeksiyonları Derg 1997;1:144-52.
3. Atasever L, Arıdoğan A, Ördek S, Erdoğan H, Küçükler M, Bal Ç, Anđ Ö: Two clinical isolates of vancomycin resistant enterococci and the finding of VRE on inanimate surface in a Turkish university hospital, Clin Microbiol infect 2001; 7(Suppl): 545.
4. Bakır M, Soysal A: Pediatriye Nozokomiyal İnfeksiyonlar, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2003).
5. Bakır M, Soysal A: Pediatriye nozokomiyal infeksiyonlar: Epidemiyoloji, "Salman N (ed): Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları: Sorunlar ve Çözümler-Pediatrik İnfeksiyonlar" kitabında s. 19-31, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara (2003).
6. Bishop L, Lamagni TL, Duckworth G: The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia in England and Wales, 1990-2002, 5th European Congress of Chemotherapy and Infections, Kongre özet kitabı, Özet no:78, Rhodos (2003).
7. Block SR, Weinstein RA: The pathogens of hospital infections, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR(eds): Infectious Diseases, 3rd ed." kitabında s.90-107, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia (2004).
8. Bonten MJM, Gaillard CA, Hendrix MGR, Van Tiel FH, Van der Geest S, Stobberinah EE: Enterococcus faecalis in intensive care: Colonisation and infection, "3rd International Conference of the Hospital Infection Society", Kongre kitabı s.18, London (1994).
9. Bozdoğan B, Appelbaum PC: Vancomycin resistant Staphylococcus aureus with vanA isolated at Hershey Medical Center, 5th European Congress of Chemotherapy and Infection, Kongre özet kitabı, Özet no: 307, Rhodos (2003).
10. Brun-Bussion C, Legrand P, Rauss A: Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli: study of an outbreak in an intensive care unit, Ann Intern Med 1989;110:873-81.
11. Çakır M, Ödemiş E, Mungan İ, Orhan F, Ökten A: Yenidoğan ünitesinde Serratia marcescens infeksiyonu, 25.Pediatri Günleri, Kongre kitabı s.172, İstanbul (2003).
12. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Özakin C, Gedikoğlu S: Hastaneye yatan çocuklarda Acinetobacter baumannii üremeleri: Yedi yıllık aktif süreyans değerlendirilmesi, 25.Pediatri Günleri, Kongre kitabı s.179, İstanbul (2003).
13. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): Annual Report 2001, Bilthoven, The Netherlands, July (2002). <http://www.earss.rivm.nl>
14. Gülsere F, Mamukoğlu L, Öztürk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, J Antimicrob Chemother 1999;43:373-8.
15. Gürlür N: Metisiline dirençli stafilocoklar, Aktüel Tıp Derg 2002;7:1-4.
16. Gürlür N: Ülkemizde dirençli bakteriyel infeksiyonların epidemiyolojisi, 25. Pediatri Günleri, Kongre kitabı s.100-17, İstanbul 2003.
17. Gürlür N: Çocuk hastalardan izole edilen gram pozitif koklarda antibiyotik direnci sorunu, "Salman N (ed): Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları: Sorunlar ve Çözümler-Pediatrik İnfeksiyonlar" kitabında s. 55-74, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara (2003).

18. Huskins WC, Goldmann PA: Nosocomial infections, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases" kitabında s.2874-941, Saunders Co., Philadelphia (2004).
19. Kanra G, Kara A: Çocuk servislerinde hastane infeksiyonları, "Doğanay M, Ünal S (eds): Hastane İnfeksiyonları" kitabında s.701-28, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2003).
20. Korten V: Hastane infeksiyonları epidemiyolojisi, "Ünal S (ed): Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları, Sorunlar ve Çözümler-Yoğun Bakım Üniteleri" kitabında s.33-40, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara (2002).
21. Korten V: Hastane infeksiyonlarına yol açan gram pozitif bakterilerde direnç sorunu, "Ünal S (ed): Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları; Sorunlar ve Çözümler-Yoğun Bakım Üniteleri" kitabında s.41-4, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara (2002).
22. Lemaître D, Vanechoutte IM, Hundhausen M, Claeys G, Vanhaesebrouck P, Varschraegen G: Tracheal colonization with *Pseudomonas paucimobilis* in mechanically ventilated neonates due to contaminated temperature probes, "3rd International Conference of the Hospital Infection Society", Kongre kitabı s.78, London (1994).
23. Livermore DM, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases among *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe, *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
24. Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, Wolff M, Regnier B: Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition, *Clin Infect Dis* 1996;22:430-6.
25. Moore DL: Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care units, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s.665-93, Lippincott, Williams-Wilkins, Philadelphia (1999).
26. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader SH, Jones RN: Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001), *J Antimicrob Chemother* 2004;53:290-6.
27. Öngen B, Gürler N, Akova M, Altun B, Töreci K, Ang Ö: First report of the clinical isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* in Turkey, *Clin Microbial Infect* 2001;7(Suppl):543.
28. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13:501-5.
29. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 2000;14:36.
30. Pappas G, Miltiadou G, Raptis C, Elisat M, Tsianos E: Morganelle morganii bacteremia in nursing home residents, 5th European Congress of Chemotherapy and Infections, Kongre özet kitabı, Özet no: 177, Rhodos (2003).
31. Pittet D, Harbarth SJ: The intensive care unit, "Bennett JV, Brachman PS (eds) : Hospital Infections" kitabında s.381-402, Lippincott – Raven, Philadelphia (1998).
32. Reiner ER, Eiff C, Kresken M, Brauers J, Hafner D, Al-Lahham A, Schom H, Lütticken R, Peters G and The Multicenter Study on Antibiotic Resistance in Staphylococci and other Gram positive cocci (Mars) Study Group: *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1928-31.
33. Saiman L: Preventing infections in the neonatal intensive care unit, "Wenzel RP (ed): Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th ed." kitabında s.342, Lippincott, Williams-Wilkins, Philadelphia(2003).
34. Siegel JD: The newborn nursery, "Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections" kitabında s.403- 20, Lippincott-Raven, Philadelphia (1998).
35. Verweij PE, Van Belkum A, Melchers WS, Voss A, Hoogkamp Korstane JA, Meis JF: Interrepeat finger printing of third generation cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae* isolated during an outbreak in intensive care unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:25-9.
36. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13:1-4.
37. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA: Nosocomial infections in the ICU: The growing importance of antibiotic resistant pathogens, *Chest* 1999; 115: 34-41.
38. Williams JD: Introduction : Nosocomial pneumoniae in intensive care units, *J Chemother* 2001;13:202-4.
39. Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Bilgiç E, Yıldız C, Kutanis A, Doğan E: Neonatoloji ünitemizdeki pozitif kültür sonuçlarının değerlendirilmesi, 25. Pediatri Günleri, Kongre kitabı s.172, İstanbul (2003).
40. Yokoe DS: Epidemiology and prevention of nosocomial infections, "Gorbach GL, Bartlett G, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases, 3rd ed." kitabında s. 78-90, Lippincott, Williams-Wilkins, Philadelphia (2004).