

ANTİBİYOTİKLER VE HASTANE İNFEKSİYONLARI

Kurtuluş TÖRECİ

Antibiotics and nosocomial infections.

Hastanelerde fazla antibiyotik kullanımının dirençli bakterilerin seleksiyonunu, infeksiyöz ilaç direncinin yayılmasını, hastaların ve personelin dirençli bakterilerle kolonizasyonunu sağlaması, bu dirençli bakterilerle hastane infeksiyonu salgınlarının görülebilmesi, antibiyotikler ve hastane infeksiyonları arasında çok yönlü ilişkiler bulunmasına yol açar.

HASTANELERDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Hastaneler, doğal olarak, antibiyotiklerin çok kullanıldığı yerlerdir ve bu kullanım 1980'lere kadar bütün dünyada devamlı bir artış göstermiştir. Örneğin Boston City Hospital'de 1967'de yatan hastaların %27'sine sistemik etkili bir antibiyotik kullanılırken 1973'de bu oran %36'ya çıkmıştır (15). 1974 yılında aynı araştırmacıların aynı hastane için verdikleri oran ise % 42'dir (16). ABD'de bir başka çalışmada 1971 ile 1979 arasında yatan hastalarda sistemik etkili antibiyotik uygulaması % 23'den % 37'ye çıkmıştır (23). Bu artışta sefalosporinlerin ve cerrahide profilaktik antibiyotik kullanımının önemli katkısı olmuştur. Aynı yıllarda yine ABD'de yapılan bir çalışmada cerrahi dallarda antibiyotik uygulanan hastaların % 58'inde bu uygulamanın profilaksi amacıyla yapıldığı saptanmıştır (13). Bir endikasyon yokken antibiyotik uygulanması, en etkin ve en ucuz antibiyotiğin seçilmemiş olması ve antibiyotiğin etkili olacağı dozdan düşük dozda ya da gerekenden yüksek dozda kullanılması uygun olmayan kullanımlar olarak kabul edilince, bu antibiyotik uygulamalarının % 52'si uygun olmayan kullanım olarak değerlendirilmiştir (13).

Batı ülkeleri hastaneleri antibiyotik kullanımı komiteleri ile 1980'lerde bu durumu düzeltmeye çalışmışlardır. Ancak ülkemizde ve bize benzeyen ülkelerde bu türlü düzenlemeler daha sonraki yıllarda ve sadece bazı kuruluşlarda yapılmıştır. Bunun sonucu uygun olmayan antibiyotik kullanımı daha yakın yıllara kadar devam etmiştir ve hâlâ da etmektedir. Örneğin 1985'de Atina Üniversitesine bağlı bir hastaneye yatan hastaların % 60'dan fazlasına antibiyotik uygulandığı, amikasin, netilmisin ve yeni sefalosporinlerin en çok kullanılan antibiyotikler olduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde Haydarpaşa Numune Hastanesinde yapılan bir taramada 4 cerrahi kliniğinde antibiyotik uygulanan hasta oranının % 34 ile % 82 arasında değiştiği, dolayısıyla benzer

fonksiyon gören cerrahi kliniklerinde hekimlerin konuya bakış açısına göre antibiyotik uygulanan hasta oranının 2.5 kat kadar değişebildiği, bu kullanımın % 72'sinin profilaksi amacıyla olduğu saptanmıştır (5a). Aynı taramada cerrahi dışı kliniklerde hastaların % 57'sine antibiyotik uygulandığı, antibiyotik verilen hastaların % 34'ünde ateş, lökositoz gibi bir infeksiyon belirtisi bulunmadığı ve kullanılan antibiyotiklerin % 67 olguda antibiyogramla uyum göstermediği de saptanmıştır. İstanbul Tıp Fakültesinde Antibiyotik Kontrol Komitesinin çalışmaya başlamasından önce Aralık 1988 ayında nöroloji ve nefroloji gibi dahili kliniklerde yatan hastaların % 29-38'ine, cerrahi kliniklerinde % 78-92'sine en az bir antibiyotik kullanıldığı, bu kullanımın büyük çapta profilaksi amacıyla olduğu saptanmıştır (5b). Antibiyotik Kontrol Komitelerinin kurulması ve aktif bir görev yüklenmesi hastanelerde antibiyotik kullanımının daha uygun bir hale gelmesinin ön koşuludur. Nitekim Hacettepe Tıp Fakültesinin böyle bir komitenin görev yaptığı dahili servislerinde kısa süreli bir taramada hastaların yalnızca % 11.8'ine antibiyotik kullanıldığı, bu kullanımın % 76.5'inin uygun kullanım olduğu saptanmıştır (11). İstanbul Tıp Fakültesinde de 1988'de bütün ilaç alımlarında antibiyotiklerin % 60 dolayında olan parasal payı, Antibiyotik Kontrol Komitesinin kurulması ve çalışmaları ile, 1989'da % 33'e düşmüştür (5a). Hacettepe Tıp Fakültesinde de bu oranın 1989'da % 35.5 dolayında olacağı hesaplanmıştır (1).

HASTANELERDE FAZLA ANTİBİYOTİK KULLANIMININ SONUÇLARI

Hastanelerde antibiyotiklerin çok fazla kullanılmasının konak üzerine ve bakteriler üzerine olan etkileri hastane infeksiyonlarını doğrudan ya da dolaylı olarak ilgilendirir.

Antibiyotiklerin konakta infeksiyonlara direnç azaltıcı etkisi

Antibiyotik kullanımının konak üzerinde infeksiyonlara direnci azaltıcı etkisi olabilir. Örneğin penisilinler ve sefalosporinler allerjik dermatite yol açarak kişiyi infeksiyona duyarlı kılabilirler. Kloramfenikol lökopeniye ve antikör yapımının azalmasına, tetrasiklinler lökositlerin kemotaksi ve fagositoz fonksiyonlarının azalmasına yol açabilir. Rifampisin, tetrasiklinler, trimetoprim ve yüksek dozlarda klindamisin, eritromisin, lenfositik blastogenesi baskılayarak hücrel immüniteyi olumsuz yönde etkileyebilir. Bütün bu durumlarda hastalarda hastane infeksiyonu görülme riski artar. Ancak antibiyotiklerin konak üzerine bu etkileri bazı kişilerde ve oldukça nadir olarak görülür. Ağır dermatit ve kemik iliği depresyonu dışında hastane infeksiyonlarına yol açma olasılıkları oldukça azdır (8). Bunun yanında çeşitli antibiyotiklerin konağın böbreğinde, karaciğerinde, sindirim ve solunum sisteminde meydana getirebildikleri yan etkiler ve bu organ veya sistemlerin fonksiyonlarının bozulması hastanın infeksiyonlara duyarlılığını dolaylı yoldan artırır.

Antibiyotiklerin kolonizasyon direncini azaltması

Hastane infeksiyonlarının oluşmasında önemli faktörlerden biri hastalarda kolonizasyon direncinin kırılması ya da azalmasıdır. Kolonizasyon direnci, patojen veya potansiyel patojen bakteri ve mantarların sindirim, solunum ve üriner sistemde kolonize olmasına vücudun gösterdiği direnç olarak tarif edilir (24). Solunum ve üriner sistemdeki kolonizasyon direnci, daha çok, konaktan kaynaklanır (müküs salgısı, titrek tüylerin hareketi, idrar akışı gibi nedenlerle kolonizasyon engellenir). Sindirim sisteminde ise patojen ve potansiyel patojen mikroorganizmaların kolonize olmasına, yerleşip çoğalabilmesine karşı kolonizasyon direncinde asıl rolü barsağın normal florası oynar. Sindirim sistemindeki bir kolonizasyon, solunum ve üriner sistemler, hatta bütün vücut için bir kaynak rolünü oynayacağından ayrıca önemlidir. Antibiyotikler, duyarlı normal flora bakterilerini elimine ederek dirençli patojen ve potansiyel patojen mikroorganizmaların seleksiyonunu ve kolonizasyonunu sağlarlar ve bu bakterilerle hastane infeksiyonlarının görülmesine yol açarlar. Örneğin *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae* ile kolonize olmuş hastalarda bu bakterilerle septisemi oluşması olasılığı diğer hastalara göre çok daha yüksektir (18). Bu nedenle sindirim sisteminin kolonizasyon direncinin önemli olduğu, bu dirençte asıl rolü anaerob bakterilerin oynadığı, sistemik kullanılıp karaciğerden safra ile atılan veya ağız yolundan alınıp tam absorbe olmayan antibiyotiklerin kolonda anaerob florayı etkileyerek kolonizasyon direncini kıracağı ileri sürülmüştür (24, 25). Belirli antibiyotikleri kullanan kişilerde barsakta *Clostridium difficile*'nin toksijenik suşlarının kolonize olmasıyla nekrotizan enterokolit oluştuğu bilinmektedir. Bir yoğun bakım ünitesinde bir gün içinde hastaların % 22'sinde solunum yollarının Gram negatif çomaklarla kolonize olduğu, 4. gün bu oranın % 40'ı bulunduğu, daha sonraki günlerde yavaş artarak % 45'e çıktığı; trakeal entübasyon ve inhalasyon tedavisi gibi bazı faktörlerin yanında antimikrobiyal tedavinin de bu türlü kolonizasyonu arttıran bir faktör olduğu; *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter* ve *E.coli*'nin en sık kolonize olan bakteriler olduğu; Gram negatif çomakların kolonize olduğu hastaların % 23'ünde, böyle kolonizasyon olmayan hastaların ise sadece % 3.3'ünde solunum yollarında hastane infeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (12). Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeklerin nazofarinksine alfa hemolitik streptokokların implante edilmesi ile dirençli barsak bakterilerinin nazofarinkste kolonizasyonunun önlendiği bildirilmiştir (22). Yine de kolonizasyon direnci konusunda birbirine uyum göstermeyen bildiriler ve cevaplanacak birçok soru bulunmaktadır (18).

Dirençli bakteri suşlarının seleksiyonu ve yayılması

Antibiyotik kullanımının hastane infeksiyonları yönünden daha önemli etkisi hastanelerde dirençli bakterilerin seleksiyonunu, bu suşların yatan hastalarda ve personelde kolonizasyonunu ve hastane ortamında yayılmasını sağlamak; bu suşların da esasen vücut direnci kırılmış hastalarda infeksiyon oluşturabilmesidir. Nitekim penisilin

kullanılmaya başlanmasının hemen ardından penisiline dirençli *S.aureus* suşları ortaya çıkmış ve bu suşlar hastanede izole edilenler içinde 1949'da % 40, 1950'lerde % 75 oranlarına erişmiştir. Streptomisin, tetrasiklinler ve eritromisinin kullanılmaya başlanmasını, bu antibiyotiklere dirençli suşların belirmesi ve zamanla artması izlemiştir. Dirençli suşlar genellikle hastanelerde ortaya çıkmış ve zamanla toplumda da yayılmıştır. Fakat, muhtemelen penisiline dirençli *S.aureus* suşlarının toplumda da hastanedeki oranlara yaklaşması dışında, hastane suşları hemen daima toplumda izole edilenlerden daha yüksek direnç oranı göstermiştir ve göstermektedir. Örneğin ağızdan alınan antibiyotiklerin toplumda daha sık kullanılan antibiyotikler olmasına rağmen, hastanede yatan hastalar arasında barsaklarında bu antibiyotiklere dirençli *E.coli* suşları taşıyanların oranı toplumdaki hastalara göre, sulfametoksazol dışında, 1,3-4 kat daha yüksek bulunur (7). Ankara'da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmış, hastane içi ve dışında izole edilen Gram negatif çomaklarda direnç oranı sefotaksime sırasıyla % 24 ve % 8, sefoperazona % 59 ve % 39, seftazidime % 18 ve % 7, moksalaktama % 30 ve % 13 olarak bulunmuştur (2).

1960'lara kadar dirençli *S.aureus* suşları hastane infeksiyonlarının en sık etkeni olurken, 1960'lardan sonra *Enterobacteriaceae* ailesinden bakteriler ve *P.aeruginosa* gibi Gram negatif çomaklar öncülüğü almıştır.

Hastanede antibiyotiklerin çok kullanımı dirençli bakteri suşlarının seleksiyonunu sağlar. Bakteride direnç kromozomal bir mutasyonla meydana gelebilir veya bakteri kromozomu dışında plazmid denilen sirküler DNA yapısında genetik elemanlarla sağlanabilir. Kromozomal mutasyonla meydana çıkan direnç sadece o bakteride ve ondan üreyen bakterilerde bulunur. Bu suşun kişiden kişiye yayılması hastanede birçok hastanın hastane infeksiyonuna yakalanmasına yol açabilir; ancak bu direncin aynı türden başka suşlara veya başka türden bakterilere geçmesi olasılığı oldukça azdır. Buna karşılık plazmidlerle sağlanan direnç çeşitli yönlerden çok daha önemlidir.

Bakterilerde çeşitli antibiyotiklere, kemoterapötiklere, dezenfektanlara, bazen metal iyonlarına direnç genleri taşıyan plazmidler direnç plazmidleri, resistans faktörleri veya kısaca R faktörleri olarak adlandırılır. Bir direnç plazmidini (R faktörü) bir direnç geni taşıyabildiği gibi 10-12 kadar antibiyotiğe direnç sağlayan direnç genleri de taşıyabilir. Bazı plazmidler aynı türden, aynı cinste farklı türlerden veya tamamen farklı cinslerden bakterilere konjugasyon olayı ile geçebilir. Bu plazmidler konjugasyon için gerekli genleri de içerirler ve konjugatif plazmidler olarak tanımlanırlar. Bazı plazmidler ise daha küçüktür, konjugasyon için gerekli genleri içermezler ve bir bakteriden diğerine konjugasyonla geçemezler. Nonkonjugatif plazmidler denilen bu plazmidler ya transdüksiyon ile veya aynı bakteride bulunan konjugatif bir plazmidin sağladığı konjugasyon ile başka bakterilere geçebilirler.

Konjugasyon veya başka bir genetik olayla bir direnç plazmidini (R faktörünü) kazanan bakteri bu plazmidde taşıyan direnç genlerine göre

bir veya birçok antibiyotiğe bir anda direnç kazanmış olur ve bunu başka bakterilere geçirebilir. Bu şekilde aynı plazmid o hastanede hastalardan, personelden, çevreden izole edilen birçok bakteride, örneğin *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* suşlarında bulunur. "Plazmid salgını" denilen bu durum bazan çeşitli bakterilerin benzer direnç paterni göstermesi ile farkedilebilir (26). Ancak farklı türlerden bakterilerin farklı antibiyotiklere intrinsek dirençlerinin de olabilmesi, bazılarının daha başka plazmidler de taşıyabilmesi direnç paterni ile plazmid salgınının farkedilmesine imkan vermeyebilir. Agaros-gel elektroforezi ile plazmidlerin elde edilip incelenmesi durumu ortaya koyabilir. Bakterinin içerdiği direnç plazmidi nedeniyle dirençli olduğu antibiyotiklerden herhangi birinin kullanılması, o hastanın normal floralarındaki duyarlı bakterilerin baskılanmasına ve dirençli bakterinin seleksiyonuna yol açar. Bu nedenle, bir hastanede çok kullanılan bir antibiyotiğe dirençli bir bakteri ile hastane infeksiyonu salgını oluştuğunda, bu suşun seleksiyonunu ve yayılmasını önlemek için bir başka antibiyotik kullanımı düşünülürse, o suştaki plazmidin yeni antibiyotik için bir direnç geni taşımadığından emin olmak gerekir.

Bir direnç plazmidindeki direnç genleri (r determinantları) bakteriyi çeşitli mekanizmalarla dirençli kılar. Örneğin beta-laktam antibiyotiklere direnç sağlayan genler hemen daima antibiyotiğin beta-laktam halkasını hidrolize eden beta-laktamaz enzimlerini kodlar. Aminoglikozidlere direnç sağlayan genler asetil transferaz, fosforilaz, nükleotidil transferaz gibi antibiyotiğin moleküler yapısını değiştiren; kloramfenikole direnç sağlayan genler kloramfenikolu asetilleyerek inaktive eden enzimleri kodlarlar.

Direnç plazmidlerinin bakteriden bakteriye konjugasyonla geçişi deride ve sindirim sisteminde ve genellikle antibiyotik baskısı varken meydana gelir. Bu nedenle hastanede yatan hastalar ve personel arasında direnç plazmidini taşıyan (R^+) bakteriler kolaylıkla yayılır; belirli bakteriler o hastanenin endemik suşları haline gelir. Bir çalışmada hastane personelinin % 20'den fazlasının R^+ *E.coli* taşıdığı saptanmıştır (9). R faktörü içeren bakterinin kişide ya da bir hastanede varlığını sürdürebilmesinde de antibiyotik baskısının önemi büyüktür. Bu baskı kalktığında R^+ suşlar azalır. Örneğin hastanede kanamisine direnç geni içeren R^+ bakterileri kazanan bebeklerin, topluma döndükten sonra, bir yıl içinde yarısından bu bakteriler kaybolmuştur (6).

Bir hastanede R^+ bir bakteri ile hastane infeksiyonu salgını olduğunda, o bakterinin hastalar arasında ve hasta-personel arasında yayılımını durdurmak için alınması gerekli sanitasyon önlemleri ve gerektiğinde hastaların izolasyonu yanında yapılması gereken iş, bakterideki plazmidin direnç sağladığı antibiyotiklerin kullanılmamasıdır. Örneğin, bakteriyemilerin ampirik tedavisi için gentamisin kullanıldığı bir hastanede gentamisine dirençli bakterilerle bakteriyemi insidensinin artması üzerine gentamisin yerine amikasin kullanılmaya başlanmış ve gentamisin ile tobramisine dirençli suşlar çok ileri derecede anlamlı olacak şekilde azalmış, örneğin *Providencia*

suşlarında % 31 olan gentamisin direnci % 8'e kadar gerilemiştir (3). Bir yanık servisinde karbenisilin de dahil bir kısım kemoterapötige dirençli R⁺ *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* suşlarıyla enfeksiyona sık rastlanması üzerine karbenisilin kullanılması durdurulmuş, bir süre sonra karbenisiline dirençli hiçbir suşa rastlanmaz olmuştur (14).

Dirençli bakterilerin özellikle hastane ortamında çoğalmasında plazmidlerin oynadığı rol transpozonların mevcudiyeti ile daha da önem kazanmıştır. Transpozonlar iki uçlarında tersine dizilmiş aynı nükleotid dizileri içeren, kromozomda, plazmidde, bakteriyofaj DNA'sında bulunabilen ve bunların birinden diğerine atlayabilen DNA yapısında genetik elementlerdir. Transpozonlar bakteri kromozomu, bakteriyofaj genomu veya plazmid arasında birinden diğerine transpoze olmalarını sağlayan genlerden başka genler, bu arada direnç genleri de taşıyabilirler. Bu şekilde bir bakteride kromozomda bulunan direnç geni, eğer bir transpozonda taşınıyorsa, bu transpozonla birlikte bir plazmidde atlayabilir ve bu plazmidle başka bakterilere geçip onları da dirençli kılabilir. Bu olayın demonstratif bir örneği ABD'de saptanan Vanderbilt olayıdır (21). O zamana kadar bölgede *P.aeruginosa* dahil gentamisin direncine çok seyrek rastlanırken, 1973'de Vanderbilt Üniversite Hastanesinde bir hastadan gentamisin dahil birçok antibiyotige dirençli bir *Serratia marcescens* suşu izole edilmiştir. Sonraki 22 ayda personel ve hekimlerin dönmeli çalıştığı 4 hastanede 200 üzerinde hasta bu suş (faj tipi 186, serotipi 01:H7) ile hastane enfeksiyonuna yakalanmıştır. Suşların çoğu idrardan, % 8'i kandan izole edilmiş, bulaşmaların önlenmesi için mümkün olan her önlem alınmış, gentamisin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı yasaklanmış, her türlü muayene maddesinden gentamisine dirençli suşların bir an evvel tesbiti için gentamisin içeren selektif bir besiyerine de ekim yapılmıştır. Bu önlemler yararlı olmuş, gentamisine dirençli *S.marcescens* suşları azalmıştır. Ancak daha sonra gentamisine dirençli 3 farklı serotipten *Klebsiella pneumoniae* suşları süratle artmış, hastaların idrar, balgam ve % 15'inin kanından gentamisine dirençli *K.pneumoniae* suşları izole edilmeye başlanmıştır. *S.marcescens*'de gentamisin direnci geni nonkonjugatif bir plazmidde taşındığı için *K.pneumoniae*'nin bu geni nasıl kazandığı iki yıl sonra anlaşılabilmiştir. Agaros-gel elektroforezi ile yapılan plazmid izolasyonları ve incelemeleri, bu olaydaki gentamisine dirençli *S.marcescens* suşlarında gentamisin direncinin 9.8 megadaltonluk nonkonjugatif bir plazmiddeki bir transpozonda kodlandığını, aynı suşta 100 megadaltonluk bir konjugatif plazmid de bulunduğunu, küçük ve büyük plazmidler arasında transpozisyon sonucu gentamisin direnç genini de taşıyan 105 megadaltonluk bir plazmid oluştuğunu, bu plazmidin konjugasyonla *K.pneumoniae*'ye geçmesi sonucu Vanderbilt olayında salgının ikinci döneminin yaşandığını göstermiştir (20). Bu olay farklı bakterilerle uzun dönemde yaşanan iki hastane enfeksiyonu salgınının temelinde aynı transpozonu taşıyan plazmidlerin bulunmasını gösterdiği için oldukça ilginçtir.

Antibiyotiklerle hastane enfeksiyonlarının ilişkisinden söz ederken bazı bakteri suşlarında görülen antibiyotik toleransına da değinmek

gerekir. Tolerans bir bakterinin, hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren beta-laktamlar, sikloserin, vankomisin gibi antibiyotiklerin öldürücü etkisine dayanıklı olmasıdır. Bir diğer deyişle antibiyotiğin o suş için MIC'u artmasa da MBC'unun artması, çok defa MIC'un 32 katına veya daha fazlasına çıkmasıdır (17). Bakterisid etkili bir antibiyotik toleran bir suş için bakteriyostatik etkili bir antibiyotik gibi davranır. Toleran suşlarla olan hastane infeksiyonlarının tedavisinde bakterinin inhibe olacağı fakat ölmeyeceği, bu şekilde başkalarına bulaşma olasılığının artacağı düşüncesi deneysel olarak kanıtlanmaya muhtaçtır.

ANTİBİYOTİK KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ HASTANE İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ

Epidemik hastane infeksiyonları

Antibiyotiklerin hastane infeksiyonlarının sıklığını ne şekilde etkilediği sorusuna epidemik ve endemik hastane infeksiyonları için farklı cevap vermek gerekecektir. Antibiyotiklerin çok kullanılmasının dirençli suşların seleksiyonunu, bunların hastalarda ve personelde kolonizasyonunu sağlayarak bazen belirli bir suşla hastane infeksiyonu epidemisi oluşmasına yol açması mantıklı bir beklenti ve pek çok defa kanıtlanmış bir durumdur. Böyle bir epideminin durdurulmasında, yeni bulaşmaların kesilmesi için alınacak önlemler yanında, o suşun dirençli olduğu ve plazmid taşıyorsa o plazmidde kendileri için direnç genleri bulunan antibiyotiklerin kullanılmaması doğal olarak etkili bir rol oynayacaktır. Yukarıda sözü edilen Vanderbilt olayının ilk bölümünde epidemik suşun dirençli olduğu gentamisin kullanımdan kaldırılması ile *S.marcescens* ile oluşan salgının durdurulması buna bir kanıttır. Bu düşünceye kanıt olacak bir olay da Glaskow'da yaşanmıştır. Profilaksi için ve etiyolojisi belli olmayan infeksiyonlarda ampirik tedavi için ampisilin kullanılan bir nöroşirürji yoğun bakım servisinde ampisiline ve birçok başka antibiyotiğe dirençli *K.pneumoniae* (*K.aerogenes*) ile hastane infeksiyonu salgını olmuş, hastaların 1/4'ünün balgamından izole edilen bu bakteri bir hastada menenjitte ölüme yol açtıktan, çevre ve personelden de yoğun bir şekilde izole edildikten sonra servis tadilat için birkaç ay kapatılmıştır (19). Bu arada başka bir yere taşınıp modernleştirilen serviste bütün aletler sterilize edilmiş, hemşirelik hizmetleri gözden geçirilmiş, ancak açılıştan 4 hafta sonra tekrar aynı bakteri boy göstermiş, toplam 228 hastanın % 28'inde solunum yolu, % 20'sinde idrar yolu, ikisinde yara infeksiyonuna neden olmuş, 7 hastada ise menenjit ile ölüme yol açmıştır. 16 hastada suşun duyarlı olduğu kolistin, normal günlük dozun 6 katı dozda ve 10 gün süre ile, kullanılarak bakterinin balgam ve idrardan kaybolması sağlanmış, ancak bu uygulamaya rağmen insidens sadece yarıya indirilebilmiş ve bu arada 11 hasta daha bakterinin oluşturduğu menenjitte kaybedilmiştir. Bunun üzerine serviste antibiyotik kullanımı tamamen kaldırılmış, 4 haftada ilk önce yara infeksiyonları kaybolmuş, hastaların sadece % 2'sinin balgamından *Klebsiella* izole edilmiş ve hiç menenjitte rastlanmamıştır. Hiç

antibiyotik kullanılmaması sonucu diğer bakterilerle infeksiyonların artacağından korkulmuşsa da serviste 10 haftalık antibiyotiksiz dönemde, önceki döneme göre, herhangi bir etkenle oluşan solunum yolu infeksiyonları % 45'den % 15'e, idrar yolu infeksiyonları % 28'den % 8'e, bütün nöroşirurji bölümündeki solunum yolu infeksiyonları da % 12'den % 4'e düşmüştür.

Endemik hastane infeksiyonları

Hastane infeksiyonu epidemileri ile antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki, Glaskow örneğindeki gibi çok açıksa da, endemik hastane infeksiyonu olguları ile antibiyotik kullanımının bir ilişkisi görülmemektedir. Endemik olgularda antibiyotiklerin ilişkisini aramak için ABD'de hastane infeksiyonu oranları % 3-10 arasında, antibiyotik uygulanan hasta oranları % 22-39 arasında değişen hastanelerde; Hollanda'da hastane infeksiyonu oranları % 7-13 arasında, antibiyotik uygulanan hasta oranları % 10-33 arasında değişen çeşitli hastanelerde taramalar yapılmış, ancak daha çok hastaya antibiyotik uygulanan hastanelerde daha çok endemik hastane infeksiyonu görülüyor şeklinde bir korelasyon saptanmamıştır (4). Böyle bir korelasyonun görülmemesi bizi, antibiyotik kullanımı mı endemik hastane infeksiyonlarını arttırıyor, infeksiyonlar mı antibiyotik kullanımını arttırıyor diye, belki de sonuçsuz kalacak bir tartışmadan da kurtarmaktadır.

SONUÇ

Yukarıda aktarılan bilgiler, hasta kişilerin sağlıklarına kavuşmak için başvurdukları hastanelerde, kendilerine uygulanan tıbbî ve cerrahi girişimlerin doğal olarak beraberlerinde getirdikleri infeksiyon riskleri yanında, ortaya çıkmasında hastanede antibiyotiklerin gereğinden çok ve uygun olmayan kullanımının büyük rol oynadığı epidemik hastane infeksiyonu riskine de maruz kaldıklarını göstermektedir. Hastanelerde gereksiz veya uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanımının en aza indirilmesi, yalnız tedavinin parasal giderlerini azaltmakla ve hastayı antibiyotiklerin bazı istenmeyen etkilerinden korumakla kalmayacak, aynı zamanda hastanelerde ve dolayısıyla toplumda dirençli suşların artmasını frenleyecek ve epidemik hastane infeksiyonlarının önlenmesinde çok önemli bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E: Hastanelerde rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanması, *ANKEM Derg* 3: 515 (1989).
- 2- Baykal M, Akalın H E: Hastane dışı ve hastane infeksiyonlarından izole edilen Gram-negatif bakterilerin üçüncü kuşak cephalosporin'lere duyarlılıkları (özet), *KÜKEM Derg* 9: 135 (1986).
- 3- Betts R F, Valentini W M, Chapman S W, Chonmaitree T, Mowrer G, Pincus P, Messner M, Robertson R: Five-year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital, *Ann Intern Med* 100:219 (1984).

- 4- Broek P J van den: Relationship between the prevalence of hospital infections and the use of antimicrobial agents, "M F Michel, J W M van der Meer (eds): *Resistance and Development of Resistance. Possible Implications for Antibacterial Policy*, Proceedings of the BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics" s.61, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 5a- Çalangu S, Erođlu L, Akalın E, Gökşen Y, Engin A, Eraksoy H, Salman N, Dündar V, Keskin S: Hastanede antibiyotik kullanım politikası (panel konuşmalarında s. 325 ve 343) *ANKEM Derg 4*: 324 (1990).
- 5b- Çalangu S, Erođlu L, Arnođul O, Eraksoy H, Salman N, Keskin S: İstanbul Tıp Fakóltesi kliniklerinde antibiyotik kullanımını, *5.Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi*, Antalya, 1-4 Mayıs (1990).
- 6- Damato J J, Eitzman D V, Baer H: Persistence and dissemination in the community of R factors of nosocomial origin, *J Infect Dis 129*: 205 (1974).
- 7- Degener J E: The relationship between the prevalence of bacterial resistance in hospitalized and non-hospitalized individuals and the use of antimicrobial agents, "M F Michel, J W M van der Meer (eds): *Resistance and Development of Resistance. Possible Implications for Antimicrobial Policy*, Proceedings of the B R L Kurhaus Workshop on Antibiotics" s. 53, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 8- Eickhoff T C: Antibiotics and nosocomial infections, " J V Bennett, P S Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2. baskı" kitabında s. 171, Little, Brown and Co, Boston-Toronto (1986).
- 9- Gardner P, Smith D H: Studies on the epidemiology of resistance (R) factors. I. Analysis of Klebsiella isolates in a general hospital. II. A prospective study of R factor transfer in the host, *Ann Intern Med 71*: 1 (1969).
- 10- Giamarellou H, Touliatou K, Koratzanis G, Petrikkos G, Kanellakopoulou K, Lelekis M, Pagona A, Tsagarakis J, Symeonides J, Falagas M: Nosocomial consequences of antibiotic usage, *Scand J Infect Dis (Suppl) 49*: 182 (1986).
- 11- İbanoğlu U, Tezcan S, Akalın H E: Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesi dahiliye servislerinde antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi (özet), *ANKEM Derg 2*: 123 (1988).
- 12- Johanson W G, Pierce A K, Sanford J P, Thomas G D: Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract, *Ann Intern Med 77*: 701 (1972).
- 13- Kunin C M, Tupasi T, Craig W A: Use of antibiotics: A brief exposition of the problem and some tentative solution, *Ann Intern Med 79*: 555 (1973).
- 14- Lowbury E J L, Babb J R: Clearance from a hospital of Gram-negative bacilli that transfer carbenicillin-resistance to Pseudomonas aeruginosa, *Lancet 2*: 941 (1972).
- 15- McGowan J E Jr, Finland M: Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital: Changes in prevalence during the decade 1964-1973, *J Infect Dis 129*: 421 (1974).
- 16- McGowan J E Jr, Finland M: Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification, *J Infect Dis 130*: 165 (1974).
- 17- Michel M W, Goessens W H F: Tolerance to antimicrobial agents in Staphylococcus aureus, "M F Michel, J W M van der Meer (eds): *Resistance and Development of Resistance. Possible Implications for Antibacterial Policy*, Proceedings of the BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics" s.19,

Beecham Farma B V, Betchworth (1986).

- 18- Neu H C: Colonization resistance: Fact or fancy, significant or insignificant? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 91 (1988).
- 19- Price D J E, Sleigh J D: Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics, *Lancet* 2: 1213 (1970).
- 20- Rubens C E, Farrar W E Jr, McGee Z A, Schaffner W: Evolution of a plasmid mediating resistance to multiple antimicrobial agents during a prolonged epidemic of nosocomial infections, *J Infect Dis* 143: 170 (1981).
- 21- Schaberg D R, Rubens C E, Alford R H, Farrar W E, Schaffner W, McGee Z A: Evolution of antimicrobial resistance and nosocomial infection. Lessons from the Vanderbilt experience, *Am J Med* 70: 445 (1981).
- 22- Sprunt K, Leidy G A, Redman W: Abnormal colonization of neonates in an I C U: conversion to normal colonization by pharyngeal implantation of alpha hemolytic *Streptococcus* strain 215, *Pediatr Res* 14: 308 (1980).
- 23- Stevens G P, Jacobson J A, Burke J P: Changing patterns of hospital infections and antibiotic use. Prevalence survey in a community hospital, *Arch Intern Med* 141: 587 (1981).
- 24- Waalj D van der: Selective decontamination: how to avoid resistance without destroying colonization resistance, "M F Michel, J W M van der Meer (eds): *Resistance and Development of Resistance. Possible Implications for Antibacterial Policy*, Proceedings of the B R L Kurhaus Workshop on Antibiotics" s.43, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 25- Waalj D van der: Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical consequences, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 103 (1988).
- 26- Weinstein R A, Kabins S A: Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection, *Am J Med* 70: 449 (1981).