

# KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2008-2011 YILLARI ARASI HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ DEĞİŞİMLERİ

## Nosocomial Infections Agents and Change in Antimicrobial Resistance Between 2008-2011 Years in Kahramanmaraş Sutcu Imam University Hospital

Remzi TOPRAK<sup>1</sup>, Hasan UÇMAK<sup>2</sup>, Nuretdin KUZHAN<sup>2</sup>, Ömer Faruk KÖKOĞLU<sup>2</sup>, Selma ATEŞ<sup>2</sup>, Mustafa GÜL<sup>3</sup>, Seyyit KUŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

<sup>3</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Geniş spektrumlu antimikrobiallerin yaygın kullanımı çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaları artırır. Bu çalışmanın amacı yıllara göre antibiyotik direnç değişiminin saptanmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamızda 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arası hastanemize ait 4 yıllık süreye ait sonuçlarına göre enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik direnç değişimi araştırılmıştır. Araştırmamızda aktif süreye ait Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), Methicillin-rezistant Staphylococcus aureus (MRSA), Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) pozitif Escherichia coli ve Klebsiella spp, Vancomycin-rezistant Enterococcus (VRE), karbapenem dirençli Pseudomonas aeruginosa, karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii suşları incelendi.

**Bulgular:** Araştırma sonucunda %0 olan karbapenem direnci 2011 yılında %15,96'ya, 2008 yılında %47,06 olan ESBL direnci (Escherichia coli ve Klebsiella spp) 2011 yılında %85,71'e, 2008 yılında %0 olan VRE oranı 2011 yılında %46,67'ye, 2008 yılında %0 olan MRKNS oranı 2011 yılında %85,71'e yükselmiş olarak saptanmıştır. Buna karşın 2008 yılında %100 olan MRSA oranı 2011 yılında %0 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma geniş spektrumlu antimikrobiallerin yoğun bakımlar başta olmak üzere sık olarak kullanılmasının direnç artışına neden olduğunu göstermiştir. Antibiyotik direncini azaltmak için enfeksiyon kontrol prosedürlerini uygulamak ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltmak gerekmektedir. Aynı zamanda tüm servislerin enfeksiyon kontrol komitesi ile koordinasyon içinde çalışması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hastane kaynaklı enfeksiyon, antimikrobiyal ilaç direnci, geniş spektrumlu beta-laktamazlar, vankomisin dirençli enterokok, metisilin dirençli stafilokok

### ABSTRACT

**Aim:** The widespread use of broad-spectrum antimicrobial drugs increases multidrug resistant microorganisms. The purpose of this study is detection of change of antibiotic resistance over the years.

**Material and Method:** In this study, between 1 January 2008 - 31 December 2011, change of resistance of nosocomial infection agents were investigated according to the results of the four-year surveillance report of nosocomial infections in Kahramanmaraş Sutcu Imam University Hospital. Methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus spp (MRCNS), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), extended spectrum beta lactamase (ESBL)-positive Escherichia coli and Klebsiella spp, Vancomycin-resistant Enterococcus spp (VRE), carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp strains were examined for the change of antimicrobial resistant.

**Findings:** At the end of the study, carbapenem resistance (Acinetobacter spp and Pseudomonas aeruginosa) was 0% in the 2008 and it was 15,96% in the 2011. ESBL resistance (Escherichia coli and Klebsiella spp) was 47,06% in 2008 and it was 85,71% in 2011. While prevalence of VRE in 2008 was 0% , it was 41,67% in 2011. Prevalence of MRCNS was %0 in 2008 and it was detected as 85,71% in 2011. Prevalence of MRSA was 100% in 2008 and it was 0% in 2011.

**Conclusion:** This study has demonstrated that widespread use of broad-spectrum antimicrobials in especially intensive care units causes increasing resistance problem. For the reduction of antimicrobial resistance is required implementation of infection control procedures and reduction of use of broad-spectrum antibiotics. Also all departments should work in harmony with infection control committee.

**Keywords:** Nosocomial infection, antimicrobial drug resistance, extended-spectrum beta-lactamases, vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant Staphylococci

Gönderme tarihi / Received: 01.07.2016

Kabul tarihi / Accepted: 20.07.2017

İletişim / Correspondence: Uz. Dr. Remzi Toprak, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Tel.: Gizlenmiştir / Concealed

E-posta / E-mail: intaniye@gmail.com

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları (HE) bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. HE'ye bağlı morbidite, mortalite ve artan tedavi maliyetleri HE nedenlerinin tespit edilmesini, tespit edilen bu verilerin yıllar içinde izlenmesini, enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını zorunlu kılmıştır. İyi uygulanan enfeksiyon kontrol programları ile HE azalır, hastanede yatış süresi kısalmış ve hastane harcamaları azalır. (1) Hastaların modern tedavi imkanlarına kavuşması, yaşam sürelerinin uzaması, invazif girişimlerin artması HE sıklığını arttırmaktadır. Olağandışı ve antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların prevalansının arttığı bir çağda hastalığın özgül etyolojisinin belirlenmesi ve patojenlerin duyarlılık testlerinin elde edilmesi HE tanısının erken konulması ve antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi için şarttır.

HE başvuru sırasında mevcut veya inkübasyon döneminde olmayan, hastaneye yatırıldıktan sonra gelişen veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Genellikle hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde gelişir. Bu süre cerrahi alan enfeksiyonlarında bir aya, bazı ameliyat tiplerine göre 90 güne kadar uzayabilir. (2) Bu çalışmada hastanemizde sıklıkla karşımıza çıkan ve zaman içerisinde giderek artan bir direnç profili gösteren hastane enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ve yıllar içerisinde geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı gelişen direnç değişiminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arası yatan hastalarda meydana gelen

hastane enfeksiyonları retrospektif olarak incelendi. Araştırmaya belirtilen zaman aralığında hastanemizde yatarken HE tanısı almış ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) sistemine kaydı yapılmış hastalar dahil edildi. Hasta bilgileri, hastaların hastanemizde yattıkları dönemdeki dosyalarından ve UHESA sistemindeki bilgilerinden derlendi.

İzole edilen bakteriler öncelikle konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilmiş, daha sonra kesin identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması amacıyla Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir. (3) Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiş ve her hastadan bir suş çalışmaya alınmıştır. Kültür antibiyogram sonuçları kısıtlı bildirim yapılması nedeniyle yeniden incelendi ve tüm antibiyotik duyarlılık sonuçları kültür antibiyogram için hastanemizde kullanılan Vitek Otomatize Sistem'deki (BioMerieux, Fransa) bilgilerden yeniden kaydedildi.

## BULGULAR

Retrospektif olarak hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşılaşılan mikroorganizmaların 4 yıllık antimikrobiyal direnç değişimi şu şekilde görüldü. MRSA'da önemli bir direnç saptanmazken ESBL direnci; 2008 yılında %47,06, 2009 yılında %74,29, 2010 yılında %69,74, 2011 yılında %85,71 olarak bulundu. Araştırmamızda P.aeruginosa ve A.baumannii suşlarında karbapenem direnci (KD); 2008 yılında %0, 2009 yılında %5,71, 2010 yılında %6,37, 2011 yılında %15,96 olarak bulundu. Araştırmamızda penisilin dirençli pnömokok (PRP) 4 yıllık izlem periyodunda tespit edilmedi. Enterokok türlerindeki VRE oranı; 2008, 2009 ve 2010 yılında tespit %0 iken 2011 yılında %46,67 olarak bulundu. Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokok oranı (MRKNS) 2008 yılında %0, 2009 yılında %100, 2010 yılında %46,15, 2011 yılında %85,71 olarak tespit edildi. Sürveyansı yapılan

mikroorganizmaların 4 yıllık direnç değişimleri, rastlanan etkenler içinde MRSA, ESBL, KD, VRE ve MRKNS oranları tablo şeklinde aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 1-5)

### TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve sağlık maliyetlerinde artış ile ilişkilidir. (4) Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin hastane güvenliğini, hasta sağlığını ve son yıllarda toplum sağlığını bile olumsuz etkileyen antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalar önemli bir sorun haline gelmiştir. Nozokomiyal bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir. Bunun için her hastane hatta hastane içindeki her bir birim aktif sürveyans yapmalıdır. Araştırmamızda hastanemizde 4 yıllık hastane enfeksiyonları sürveyans sonuçları değerlendirilmiştir. MRSA ve MRKNS direncinin yıllara göre bu kadar farklılık göstermesi hastane enfeksiyonu olarak tespit edilen etken sayısının az olmasına, MRSA verilerinin yetersiz olmasına, 2008 ve 2009 yılındaki MRKNS verilerinin yetersiz olmasına, UHESA raporlama sisteminin yıllar içinde daha düzenli takibinin yapılmasına, hastanemizin servis ve yoğun bakım yatan hasta yatak sayısının az olmasına (toplamda 120 yatak) bağlı olabileceği düşünüldü. 2010 ve 2011 yıllarında MRKNS de artış olması; özellikle diyaliz ünitesi ve yoğun bakımlar olmak üzere santral kateter takılması gibi invazif işlemlerin daha çok yapılması, hastanemizin fiziki şartlarının uygun olmaması, hasta yoğunluğunun artmasına bağlı olarak, ortak tuvalet, lavabo, buzdolabı gibi kullandıkları alanlar etkili olabilir. 4 yıllık MRSA ve MRKNS'de gözlenen ortalama direnç MRSA da %33,92 olarak ve MRKNS de %57,96 olarak bulundu. Ülkemizde MRSA ile ilgili yapılan benzer çalışmalarda Yiğit ve arkadaşları farklı olarak Atatürk Üniversitesinde çeşitli klinik izolatlardan elde edilen 35 Staphylococcus aureus suşundan 14'ünde (%40) metisilin direnci saptamışlarken

**Tablo 1. MRSA oranı - Yıllara göre değişim**

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
Toplam Etken Sayısı	2	1	14	3
Dirençli Mikroorganizma Sayısı	2	0	5	0
Direnç %	100	0,00	35,71	0,00

**Tablo 2. MRKNS oranı - Yıllara göre değişim**

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
Toplam Etken Sayısı	1	1	13	7
Dirençli Mikroorganizma Sayısı	0	1	6	6
Direnç %	0,00	100	46,15	85,71

**Tablo 3. ESBL oranı - Yıllara göre değişim**

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
Toplam Etken Sayısı	17	35	76	49
Dirençli Mikroorganizma Sayısı	8	26	53	42
Direnç %	47,06	74,29	69,74	85,71

**Tablo 4. Enterokok ve VRE oranı - Yıllara göre değişim**

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
Toplam Etken Sayı	1	7	15	12
Dirençli Mikroorganizma Sayısı	0	0	0	5
Direnç %	0,00	0,00	0,00	41,67

**Tablo 5. Karnapenem direnci (KD) - Yıllara göre değişim**

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
Toplam Etken Sayısı	26	70	157	94
Dirençli Mikroorganizma Sayısı	0	4	10	5
Direnç %	0,00	5,71	6,37	15,96

(5) Eşel ve arkadaşları toplum kökenli KNS'de metisilin direnci saptamazken, S.aureus'da % 9 oranında bulmuşlar ve hastane kökenli KNS'de % 73, S.aureus'da % 66 metisilin direnci saptamışlar. (6) Ekşi ve arkadaşları da Gaziantep Üniversitesinde çeşitli klinik izolatlardan elde edilen 116 Staphylococcus aureus suşundan 71'inde (%61.2) metisilin direnci saptamışlardır. (7)

KNS normal insan cilt florasında da bulunduğundan nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptandıklarında enfeksiyon ve kolonizasyon ayırımı iyice yapılmalıdır. Bulaş yollarını engellemek için enfeksiyon kontrol önlemlerine, asepsi-antisepsi kurallarına dikkat edilmelidir. Çetin ve arkadaşları YBÜ'den gelen kültürlerden izole edilen KNS'lerde metisilin direncini %64, S.aureus'da %69 olarak bulmuşlardır. (8) Yiğit ve arkadaşları 101 KNS suşundan 36'sında (%35,6) metisilin direnci saptamışlarken (5), Altun ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 114 KNS suşundan 60'ında (%52,6) metisilin direnci saptamışlar. (9)

Araştırmamızda E.coli ve, Klebsiella spp'de saptanan toplam ESBL direnci; 2008 yılında %47, 2009 yılında %74, 2010 yılında %70, 2011 yılında %86 olarak bulundu (Tablo 3). Yıllar içinde ESBL üreten mikroorganizmaların oranının devamlı arttığı, hatta 2008 ile 2011 yılları arasında yaklaşık %100'lük bir artış olduğu görüldü. Parlak ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada da 2006 yılında E. coli'lerde ESBL üretimi %39 iken 2010 yılında %52'ye 2006 yılında Klebsiella pneumonia'da ESBL üretimi %61 iken 2010 yılında %67'ye yükselmiştir. (10) Çelik ve arkadaşları YBÜ'deki nozokomiyal enfeksiyonları inceledikleri çalışmalarında ESBL oranını E.coli'de % 29, Klebsiella spp.'de % 57 bulmuşlardır. (11)

Araştırmamızda 4 yıllık gözlenen ortalama ESBL direnci %69 olarak bulundu. Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada YBÜ'den soyutlanan Klebsiella suşlarında ESBL araştırılmış, Türkiye'den elde edilen suşlarda direnç % 59 oranında bulunmuştur. (12) Birçok çalışma sonucunda görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da ESBL oranı yüksek bulunmuştur. Bu direnç artışlarının başlıca nedenleri olarak mikrobiyolojik inceleme yapılmaksızın yoğun ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin kolay ulaşılabilirliği sayılabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinler, son yirmi yıldır çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle servis hastaları ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda sıklıkla empirik olarak kullanılmakta ve bunun sonucu olarak geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç gelişmektedir. (13) Nozokomiyal ve toplum kaynaklı ESBL pozitif E.coli ve Klebsiella spp.'de en etkili antibiyotikler karbapenem grubu antibiyotiklerdir. ESBL üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon geliştiğinde mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi maliyeti artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap da azalmaktadır. ESBL pozitif gram negatif bakterilerin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hızla artması karbapenem grubu antibiyotiklerin son yıllarda fazla kullanılmasına sebep olmuştur. (14) Özer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakım hastalarında kullanılan antibiyotiklere bakıldığında karbapenemler aminoglikozidlerden sonra en sık kullanılan antibiyotik grubu olmuştur. (15) Bu durum beraberinde

karbapenem dirençli mikroorganizmaların prevalansında artışa neden olabilmektedir.

Araştırmamızda dört yıl içinde KD'nin %0 dan %16 yükseldiği izlendi (Tablo-5). Benzer başka çalışmalarda; Namıduru ve arkadaşları cerrahi YBÜ'de *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direncini % 82 ve % 67; *A.baumannii*'de % 16 ve % 22 olarak bulmuşlardır. (16) Koçulu ve arkadaşları non-fermentatif suşlarda imipenem ve meropenem direncini % 78 ve % 82 olarak bildirmişlerdir. (17) Eşel ve ark. karbapenem direncini *P.aeruginosa*'da % 37.5, *Acinetobacter*'de % 42.9 olarak bulmuşlardır. (6) Karbapenemlerin kültür antibiyogram sonucu olmadan yaygın kullanılması, antibiyotik seleksiyonuna uğramış dirençli suşların ortaya çıkmasına ve yetersiz enfeksiyon kontrol önlemleri ile yayılmasına yol açmaktadır. (15) *P. aeruginosa* için karbapenem direnci OprD kaybı, MexAB-OprM aktif dışa pompalama sistemi, permeabilite mutasyonları, aşırı miktarda kromozomal AmpC beta-laktamaz üretilmesi ve metallo-betalaktamaz enzimlerinin üretilmesi şeklinde olabilir. (18) *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncinin gelişimi, çoklu antibiyotiğe direnç gelişiminin önemli bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Hastanede direnç gelişimini önlemeye yönelik tedbirlerin alınması, çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının sıklığında azalma sağlayabilir. Hastanemizdeki karbapenem direncinin diğer çalışmalardan az olması özellikle yoğun bakım hasta sayısı olmak üzere genelde hasta yatak sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Dört yıllık ortalama VRE direnci %11 olarak tespit edildi. 2011 yılında VRE direncinin %46,67 olarak saptanması bu yıl içerisinde görülen iki VRE salgınına bağlandı. Landman ve arkadaşları hastane kaynaklı VRE kolonizasyonu ile ilgili çalışmalarında hastanede yatan 189 hastadan perirektal

sürüntü örnekleri almışlar ve 101 (%53) hastada VRE kolonizasyonu tespit etmişlerdir. (19) Ceryan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üç gün ya da daha uzun süre hastanede yatan hastalardan rektal sürüntü örnekleri alınmış ve izole edilen 197 enterokok suşundan 5'inde (%2.5) vankomisin direnci saptanmıştır. (20) Direnç oranları arasındaki bu farklılık VRE enfeksiyonlarının salgınlar şeklinde seyretmesine dolayısıyla da salgın dönemlerinde direnç oranlarında belirgin artmalara bağlı olabilir.

VRE kolonizasyonunun erken tespiti, enterokokkal enfeksiyonların kontrolünde önemlidir. Hastane içinde VRE yayılımının önlenmesi için CDC önerilerine uyulmalıdır. Bu amaçla rektal sürüntü kültürlerinin yapılması önerilmektedir. (21)

## SONUÇ

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yatan hastalardaki morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresini artıran önemli bir sağlık sorunudur. Antimikrobiyallerin sık ve uygunsuz olarak kullanılması dirençli mikroorganizmaların her yıl artmasına neden olmaktadır. Araştırmamızda 2008 yılında hastanemizde görülmeyen karbapenem direnci 2011 yılında %16'ya yükselmiş, ESBL direnci 2008 yılında %47 iken 2011 yılında %86'ya yükselmiş, VRE oranı 2008, 2009 ve 2010 yıllarında tespit edilmemişken 2011 yılında %47'ye yükselmiş, MRKNS oranı 2008 yılında %0 iken 2011 yılında %86 olarak bulunmuştur. Direnç oranlarındaki bu artışlar durumun önemini bir kez daha göstermektedir. Bu direnç artışı sorunu global bir sorun olarak görünmektedir. Bu sorunla mücadelede enfeksiyon kontrol önlemlerine azami ölçüde özen gösterilmelidir. Bu doğrultuda hastane içinde tüm birimlerin ve özellikle de YBÜ'lerin aktif ve kesintisiz sürveyansı yapılmalı, antibiyotikler uygun doz ve sürede kullanılmalı, kültürler özenle alınmalı ve kültür sonuçları çıkana kadar başlanacak antimikrobiyaller hastanın klinik durumu ve mevcut ortamın

florası dikkate alınarak başlanmalıdır. Kültür antibiyogram sonuçları takip edilmeli ve antibiyogram sonuçlarına göre güncel rehberler eşliğinde antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1 Edmond MB, Wenzel RP. Organization for infection control. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). Principles and Practise of Infectious Diseases 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2988-2991.
- 2 Surgical Site Infection (SSI) Event. January 2016. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf> 21.07.2016
- 3 Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; 19.Bilgi Eki, M100-S19, (Çeviri editörü: Deniz Gür). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009.
- 4 Leblebicioğlu H, Esen S. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003;53:207-10.
- 5 Yiğit N, Aktaş AE, Al FD. Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokokların Metisilin, Fusidik Asit ve Mupirosin Direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65(1):17-23.
- 6 Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1038-44.
- 7 Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekem G. Klinik Örneklerden Soyutlanan Staphylococcus aureus Suşlarının Metisilin Direncinin Belirlenmesi ve Antimikrobiyal İlaçlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2007;21(1):27-31.
- 8 Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14(2):69-73.
- 9 Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli Hastanelerde İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Fusidik Asit ve Sık Kullanılan Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:8-11
- 10 Parlak M, Çıkman A, Bektaş A, Berktaş M. Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimi ve Antibiyotiklere Direnç: Beş Yıllık İzlem. *Sakaryamj* 2012;2(1):11-15. DOI: 10.5505/sakaryamj.2012.5744
- 11 Çelik AD, Yuluğkural Z, Erkan T. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane İnfeksiyonları. III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı s.94, Trabzon (2007)
- 12 Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(3):409-24
- 13 Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşçelik G. Yoğun Bakım Ünitelerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.
- 14 Karabay O, Hosoglu S. Increased Antimicrobial Consumption Following Reimbursement Reform in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(5):1169-71. doi: 10.1093/jac/dkn055. Epub 2008 Feb 13
- 15 Özer B, Otkun MT, Memiş D, Otkun M. Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri, Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antibiyotik Kullanımı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 2006;20(3):165-70.
- 16 Namıduru M, Karaoğlan Ü, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlan M. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde hastane enfeksiyonu etkeni olan bakteriler ve antibiyotiklere direnç durumları. *İnfeksiyon Derg*

- 2003;17(1):39-44.
- 17 Koçulu S, Karadeniz A, Başaran S. Yoğun bakım birimi hastalarından alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılığı. III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı, P 052, Trabzon (2007).
  - 18 Livermore MD. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance In *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:634-40.
  - 19 Landman D, Quale JM, Oydna E, Willey B, Ditore V, Zaman M, et al. Comparison of selective media for identifying fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):751-2.
  - 20 Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz AO, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı, 2000;12-5.
  - 21 Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006 <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf> 21.07.2016