

Yenidoğan Menenjitlerinin Mikrobiyolojik Yönleri ve *Klebsiella pneumoniae*'ye Bağlı Bir Epideminin Analizi

M.Haluk Vahaboğlu¹, Lütfiye Mülazımoğlu¹, Derviş Ersoy¹, İpek Yıldırım¹, Senay Dodanlı¹, Banu Taşer¹, Vildan Avkan¹, Savaş İnan²

Özet : Yenidoğan sepsis ve menenjitlerinde etken olan mikroorganizmaları saptamak amacıyla bir eğitim hastanesinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prospektif bir çalışma yürütüldü. Kasım 1992-Mart 1993 tarihleri arasında toplam 17 yenidoğan sepsis ve menenjit vakası saptandı. Hastaların 6'sından *Klebsiella pneumoniae*, 6'sından *Enterobacter aerogenes*, 4'ünden *Salmonella paratyphi B* ve 1 tanesinden de B grubu streptokok izole edildi. *Klebsiella* ve *Salmonella* suşları aynı biyotip ve antibiyotik direnç paterni gösterdiğinden bu infeksiyonlar aynı suş ile oluşmuş birer epidemiyi olarak değerlendirildi. *Salmonella*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarının üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu ("extended broad-spectrum") β -laktamaz yaptığı saptandı. Bu mikroorganizmaların izole edildiği hastalardan 10 tanesi hastalıklarının değişik günlerinde siprofloksasin (10 mg/kg gün) tedavisine alındı. Bunların 5 tanesi yaşadı.

Anahtar Sözcükler: *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz, siprofloksasin.

Summary: Microbiological aspects of neonatal meningitis and analysis of an epidemic due to *Klebsiella pneumoniae*. A prospective study at a neonatal intensive care unit of a teaching hospital was undertaken to determine the causes of neonatal meningitis. During the study period between November 1992 and March 1993, 17 neonatal meningitis cases were diagnosed. *Klebsiella pneumoniae* were isolated from 6, *Enterobacter aerogenes* from 6, *Salmonella paratyphi B* from 4 and group B streptococci from 1 patient. Since the biotypes and antibiotic resistance patterns of *Klebsiella* and *Salmonella* strains were indistinguishable they were accepted as two separate outbreaks. *Salmonella*, *Klebsiella* and *Enterobacter* strains were producing extended broad-spectrum β -lactamase which confer resistance to third generation cephalosporins. Ten of the patients were treated with ciprofloxacin starting on the various days of admittance. Five of them survived.

Key Words: *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, extended broad-spectrum β -lactamase, ciprofloxacin.

Giriş

Yenidoğan döneminin en önemli infeksiyonları sepsis ve menenjitir (1). Kan-beyin engeli henüz tam gelişmediği için sepsis çoğu kez menenjit ile birlikte görülür. En sık görülen etkenler B grubu streptokoklar, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* olarak bildirilmektedir (2). Empirik tedavi için önerilen rejim sık görülen bakteriler göz önüne alınarak genellikle ampicilin ile birlikte üçüncü kuşak sefalosporin olmaktadır (2).

Empirik rejimler mevcut bilgiler göz önüne alınarak saptanmaktadır. Ampicilin + üçüncü kuşak sefalosporinlerin neonatal sepsis için öngörülen rejim olması, altyapısı ve hastane organizasyonu ülkemizden hayli farklı ülkelerin bilgilerine dayanmaktadır. Bu ülkelerde hastane infeksiyon kontrol programları uygulanmaktadır ve hastane kökenli (nozokomiyal) infeksiyonların önemi azalmaktadır. Birçok yönü ile bizden farklı ülkelerin verileri her zaman bizim için doğru olmayabilir. Bu amaçla ülkemizin gerçeklerini saptamak ve kendi politikamızı oluşturmak zordurdayız.

Bulduğumuz bölgede yenidoğan sepsis ve menenjitlerine sebep olan mikroorganizmaları saptamak amacıyla prospektif bir çalışma planlanmış, çalışmanın seyri sırasında iki ayrı epidemiyi karşılaşılmıştır. Bu çalışmada bu epidemiler ve mevcut tedavi protokolleri irdelenmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmada Kasım 1992-Mart 1993 tarihleri arasında bir eğitim hastanesinin Yenidoğan Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde yürütülmüştür. Bu ünite 25 yatak, 10 kuvöz ve bir izole kan transfüzyonu, canlandırma ve küçük cerrahi girişim için kullanılan odadan

oluşmaktaydı. Bu üniteye hastane infeksiyonları yönünden uyarılmış ve dikkatli bir ekip çalışmakta idi.

Hasta tanımı: Hastalar klinisyenin sepsis şüphesi ya da tanısına ek olarak alınan kan kültürü ya da beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda bakteri üremesi ile tanımlandı.

Epidemi tanımı: Aynı API ve antibiyotik direnç paterni olan mikroorganizmaların beklenenden fazla sayıda hastadan izole edilmesi ve infeksiyon kontrol ilkelerinin uygulanması (ya da kaynağın bulunup ortadan kaldırılması) ile olgu sayısının eski düzeyine dönmesi epidemiyi olarak tanımlandı.

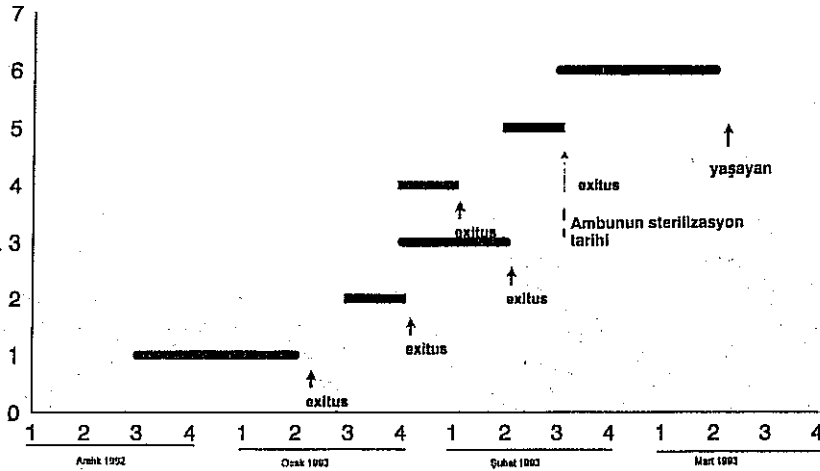
***Klebsiella pneumoniae* epidemisi:** Sepsis dışı şikayelerle servise kabul edilen 6 yenidoğan, aynı API ve antibiyotik direnç paterni olan *Klebsiella pneumoniae* suşu ile infekte oldu (Şekil 1). Klinik tanı sepsis ve menenjit idi. Hastaların yaş ortalaması 5.4 gün, ağırlık ortalaması 2660 gr idi (Tablo 1). Tanının 7. ve 14. günlerinde hastaların ikisi ampicilin + sefotaksim + amikasin ile tedavi edildi. Bu sırada ülkemizde imipenem piyasaya çıkmamıştı. Hemen her bebek bir öncekinin son günlerinde ya da ölümünden sonra üniteye yatırılmıştı. Yapılan çalışmada bir ambu cihazından da aynı suşun izole edilmesi üzerine bu cihaz kaynak olarak kabul edilerek ste-

Tablo 1. *Klebsiella pneumoniae* ile infekte olan Yenidoğanların Demografik Özellikleri

| No. | Yattığı Tarih | Yatış Ağırlığı (gr) | Yatış Yaşı (gün) | Kaç gün yattığı | Kaç gün Siprofloksasin Kullandı | Sonuç |
|-----|---------------|---------------------|------------------|-----------------|---------------------------------|---------|
| 1 | 20.11.92 | 300 | 6 | 26 | 0 | Exitus |
| 2 | 16.12.92 | 4400 | 4 | 9 | 3 | Exitus |
| 3 | 24.12.92 | 1480 | 9 | 21 | 7 | Exitus |
| 4 | 29.12.92 | 2300 | 3 | 11 | 0 | Exitus |
| 5 | 7.1.93 | 2150 | 5 | 4 | 0 | Exitus |
| 6 | 14.1.93 | 1250 | 45 | 27 | 18 | Yaşiyor |

(1) Taksim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

(2) Zeynep-Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul



Şekil 1. *Klebsiella pneumoniae* ile infekte yenidoğanların hastanede kalma süreleri

rilize edildi ve genel infeksiyon kontrol önlemleri alındı. Bu işlemden sonra aynı suş ile infeksiyon görülmedi.

Salmonella epidemisi: Ortalama yaşları 7 gün olan 4 yenidoğan sepsis ve menenjit tanısı ile YYBÜ'ye yatırıldı. Benzer API ve antibiyotik direnç paterni olan mikroorganizmalar *Salmonella paratyphi* B olarak idantifiye edildi. Yenidoğanlardan 3 tanesi 3., 5. ve 8. günlerde siprofloksasin (2x5 mg/kg) tedavisine alındı (Tablo 2).

Bunlardan bir tanesi yaşadı. Klinik cevap siprofloksasinin erken uygulanması ile ilgili değildi. Bu bebeklerin tümü aynı hastanenin doğum ünitesinde dünyaya gelmişlerdi. Bu üniteye kaynağın bulunmasına ilişkin çalışma için müsaade alınmadı.

Bakteri tanımlaması ve antibiyogramı: Bakteriler API 20E

Tablo 2. *Salmonella paratyphi* B ile infekte Olan Yenidoğanların Demografik Özellikleri

| No. | Yattığı Tarih | Yatış Ağırlığı (gr) | Yatış Yaşı (gün) | Kaç Gün Yattığı | Kaç Gün Siprofloksasin Kullandığı | Sonuç |
|-----|---------------|---------------------|------------------|-----------------|-----------------------------------|---------|
| 1 | 18.11.92 | 2550 | 4 | 11 | 3 | Exitus |
| 2 | 16.3.93 | 3100 | 1 | 3 | 0 | Exitus |
| 3 | 16.3.93 | 1950 | 6 | 8 | 4 | Exitus |
| 4 | 23.1.93 | 2700 | 17 | 32 | 30 | Yaşiyor |

Tablo 3. Orijinal Suş ve Transkonjugatın MIC Değerleri (µg/ml)

| | <i>E. coli</i> ATCC 25923 | <i>E. coli</i> J-53-1 | <i>S. paratyphi</i> B Kontrol | <i>S. paratyphi</i> B | J-53-1 Konj. <i>S. paratyphi</i> B | <i>K. pneumoniae</i> | J-53-1 Konj. <i>K. pneumoniae</i> |
|------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| AMP | 2 | 2 | 2 | 1024 | 1024 | 1024 | 1024 |
| SULB | 2 | 2 | 2 | 128 | 128 | 128 | 16 |
| CTX | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 256 | 0.125 | 64 | 16 |
| CAZ | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 1024 | 0.25 | 1024 | 64 |
| SULP | 0.125 | 0.125 | 0.25 | 32 | 2 | 32 | 2 |
| CEP | 0.125 | 0.125 | 0.25 | 256 | 4 | 256 | 256 |
| CIP | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 2 | 0.125 |
| CHL | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 512 | 0.125 | 256 | 256 |

AMP: Ampisilin; SULB: Ampisilin-Sulbaktam; CTX: Sefotaksim; CAZ: Sefotazidim; SULP: Sefoperazon-Sulbaktam; CEP: Sefoperazon; CIP: Siprofloksasin; CHL: Kloramfenikol C; Kloramfenikol

(BioMerieux) ile tanımlandı. Serogruplama işlemi "Behring" marka antiserumlar kullanılarak yapıldı. Antibiyogramlar NCCLS Document M2-A4 önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton agarı (Difco)'nda yapıldı. Agar dilüsyon testi de NCCLS Document M7-A2 önerileri doğrultusunda yapıldı. Antibiyotikler saf ve deney potensleri belli olarak üretici firmalardan sağlandı. Agar dilüsyon testinde piyasada yapılmış bir cihaz kullanılarak inokulumda 10^4 - 10^5 bakteri olması sağlandı. Çift diskli sinerji (double-disk synergy) testi tarif edildiği gibi "Oxoid" marka diskler kullanılarak yapıldı (3).

Konjugasyon: Logaritmik üreme fazında verici *S. paratyphi* B ve alıcı *E. coli* J-53-1 suşları eşit miktarlarda katılarak LB buyyosu içinde 37°C'de gece boyu inkübe edildi.

Tablo 4. Yenidoğan Sepsis ve Menenjit Etkenleri

| Bakteri Adı | Hasta Sayısı |
|-------------------------------|--------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 6 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> B | 4 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 6 |
| Grup B streptokok | 1 |
| Toplam | 17 |

Transkonjugatlar 100 µg/ml nalidiksik asid ve 64 µg/ml ampisilin içeren Mueller-Hinton agarında seçildi.

Plazmid çalışmaları: Plazmidler mini-prep metodu ile izole edilip 12 v/cm ile % 1'lik agaroz jelde yürütülerek incelendi (4).

Sonuçlar

***Klebsiella pneumoniae*:** Transkonjugatlar ile orijinal suşun MIC değerleri aynı bulundu. Bu da transkonjugasyonun tam olduğunu ve sorumlu plazmidin *K. pneumoniae* suşunun antibiyotik direncinden bütünüyle sorumlu olduğunu göstermekteydi.

Tablo 3'te gösterilen MIC değerleri kloramfenikol direncinin de aynı plazmid tarafından kodlandığını göstermektedir. Bu plazmid seftazidimi seftotaksimden daha fazla inaktive eden ve sefoperazon-sulbaktam tarafından inhibe olan bir β-laktamaz kodlamaktadır. Bu bilgiler *Klebsiella* suşunun bir seftazidimaz yaptığı düşünülmektedir.

***Salmonella paratyphi* B:** Transkonjuge olmuş *E. coli* Tablo 3'te görülen direnç paterni ile orijinal suştan farklı olarak üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç göstermemektedir. Bu da bize *S. paratyphi* B'nin iki ayrı enzim yaptığını, bunlardan transkonjuge olanının klasik TEM-1 olabileceğini düşündürmektedir.

Plazmid çalışması: *S. paratyphi* B ve transkonjuge olmuş *E. coli*'den izole edilen plazmidler agaroz jelde referans DNA ile yürütüldüğünde *S. paratyphi* B'de bulunan plazmidlerin (büyük olan 23 kilobaz çiftlik) konjuge olduğu görülmüştür. Alıcı *E. coli* genişlemiş spektrumlu ("extended broad-spectrum") β-laktamaz (EBS Bla) yapmamaktadır. Plazmid geçtiği halde EBS Bla yapılamaz.

Tablo 5. *Enterobacter aerogenes* Suşları ile İnfekte olan Yenidoğanların Demografik Özellikleri

| No. | Yattığı Tarih | Yatış Ağırlığı (gr) | Yatış Yaşı (gün) | Kaç Gün Yatığı | Kaç Gün Siprofloksasin Kullandığı | Sonuç |
|-----|---------------|---------------------|------------------|----------------|-----------------------------------|---------|
| 1 | 9.4.93 | 2260 | 1 | 3 | 0 | Exitus |
| 2 | 23.4.93 | 2250 | 17 | 5 | 0 | Exitus |
| 3 | 26.4.93 | 2350 | 20 | 32 | 29 | Yaşiyor |
| 4 | 10.5.93 | 3500 | 25 | 14 | 10 | Exitus |
| 5 | 10.6.93 | 2800 | 8 | 52 | 52 | Yaşiyor |
| 6 | 12.6.93 | 3500 | 15 | 50 | 32 | Yaşiyor |

ması bu enzimin bir transpozon ya da benzeri küçük bir dizi tarafından kodlandığının ve bu dizinin kromozom üzerinde yer aldığı düşünülmektedir.

Sepsis ve menenjitlerin değerlendirilmesi: Çalışma döneminde toplam 17 hasta sepsis ve menenjit olarak tanımlandı. Bunlardan 6'sından *K. pneumoniae*, 4'ünden *S. paratyphi* B, 6'sından *Enterobacter aerogenes* ve 1'inden grup B streptokoklar izole edildi (Tablo 4).

EBS Bla yapan *K. pneumoniae* ve *S. paratyphi* B suşları ile infekte olan yenidoğanlardan sadece ikisi hayatta kaldı. Siprofloksasin 3'ü *Klebsiella* suşu ile 3'ü *Salmonella* suşu ile 4'ü de *Enterobacter* ile infekte toplam 10 çocukta kullanıldı (Tablo 1,2 ve 5). Bu yenidoğanlardan 5 tanesi yaşadı. Yaşayan hastaların yatış ağırlıkları ve siprofloksasinin kullanıma başlama günü ile ölen hastaların değerleri arasında bir fark bulunamadı. Siprofloksasin kullanımının bu doz ve bu yaş grubunda EBS Bla yapan mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonlarda başarısız olabileceği düşünüldü.

İrdeleme

Sepsis ve menenjit yenidoğan döneminde ölümüne sebep olan en önemli infeksiyon hastalıklarıdır. En sık rastlanan sepsis ve menenjit etkenleri altyapısı gelişmiş ülkelerde *E.coli*, grup B streptokoklar ve *Listeria monocytogenes* olarak bildirilmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi ampirik tedavi için ampisilin + sefotaksim önermektedir. Bu bilgiler altyapısı gelişmiş ülkelerde nozokomiyal suşların yenidoğan sepsis ve menenjitinde önemli bir yer tutmadığını göstermektedir. Yenidoğan döneminde görülen nozokomiyal sepsislerin en sık rastlanan etkenlerinden biri *Klebsiella* türleridir. *Enterobacter* spp ve *E.coli* de sıklıkla rastlanan ajanlar arasındadır. Yenidoğan döneminde rastlanan nozokomiyal sepsislerin etkenleri intübasyon gibi invazif bir girişimle personel tarafından inoküle edilebileceği gibi yenidoğanın kendi fekal florasından da kaynaklanabilir (6).

Frykland ve arkadaşları (7) ampisilin kullanımı ile *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarının fekal kolonizasyonu arasında yakın bir ilişki göstermişlerdir. Bütün bu veriler nozokomiyal suşların antibiyotik kullanımıyla ilişkili olarak seçilip kolonize olduklarını göstermektedir. İnfeksiyon kontrol ölçülerinin yetersiz olduğu ülkelerde bu suşlarla oluşan infeksiyonların önemli bir yer tutacağını beklemek doğru olur.

Bir antibiyotik yaygın kullanımı o antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların ve yeni direnç mekanizmalarının seçilmesine sebep olmaktadır. Naumovski ve arkadaşları (8) seftazidimin sık kullanıldığı bir pediyatrik kanser tedavi ünitesinde seftazidime dirençli mikroorganizmalarla olan bir salgın tanımlamışlardır. Bir çok başka araştırmacı da bir antibiyotik grubunun yaygın kullanımı ile bu gruba direnç gösteren mekanizma ve bakterilerin seçildiğini net olarak göstermişlerdir (9,10).

Mikroorganizmalar β -laktamaz adı verilen bir tür enzim yaparak penisilin, sefalosporin, monobaktam ve penem grubu antibiyotikleri, yani β -laktam antibiyotikleri hidrolize ve inaktive eder-

ler. Bugüne kadar 30'dan fazla kromozmal ya da plazmid kökenli genler tarafından kodlanan β -laktamaz bildirilmiştir. Her enzim değişik bir substrat profiline sahiptir. Bu genetik kökenli direnç, mikroorganizmaların doğal ürünlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır ve daha β -laktam antibiyotikler kullanıma girmeden, ilk kez 1940 yılında bildirilmiştir (11). Mutasyona uğrayan bakteri dirençli hale geldiği antibiyotik yoğun kullanıldığı ortamda duyarlı bakterilerin yok olması ile seçilip çoğalmaktadır. Yeni kullanıma giren her antibiyotik grubunun deneimsiz kullanımı yeni bir direnç yayılmasına sebep olmaktadır. β -laktamazların en sık kullanılan sınıflaması Bush (12)'un 1989 yılında yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflamada geniş spektrumlu β -laktamaz olarak adlandırılan ve penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri parçalayan enzimler Gram-negatif enterik bakteriler arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinler bu enzimlere dirençlidir. İlk kez 1983 yılında Almanya'dan üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan bir enzim bildirilmiştir (13). Geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu bu direnç yayılmıştır. Artık dünyanın her tarafından genişlemiş spektrumlu ("extended broad-spectrum") β -laktamaz (EBS Bla) olarak adlandırılan ve üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı parçalayan enzimler rapor edilmektedir (14). Bu enzimleri kodlayan genetik dizi bir plazmid ya da transpozon üzerinde yer almaktadır ve klasik geniş spektrumlu β -laktamazı kodlayan dizi üzerinde oluşan nokta mutasyonlarıyla gelişmektedir (15). Bu mutant suşlar üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı ile seçilir. Bu tür direnç yaygın olarak nozokomiyal suşlar arasında bulunur ve çoğu kez çoğul antibiyotik direnci ile birlikte dir. Hastane infeksiyonlarına ve zaman zaman epidemilere sebep olan bu mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisi zor ve masraflıdır. Bu tür dirençli toplum kökenli epidemiler yapan bir bakteri türüne geçmesi bizim gibi altyapısı yetersiz ülkeler için daha da önemlidir. Bu çalışma sırasında izole ettiğimiz EBS Bla yapan *S. paratyphi* B suşu toplum kökenli epidemilerin ve yenidoğan sepsislerinin sebebi olabilecek önemli bir bakteridir. *S. paratyphi* B'nin EBS Bla yaptığı henüz bildirilmemiştir. Malezya'da bulunduğu iddia edilmiş; ancak yayımlanmamıştır (Kişisel iletişim: D Livermore). Literatürde sadece iki yayında EBS Bla yapan *Sallonnella* suşu bildirilmektedir. Bunlardan biri *S. mbandaka*, diğeri *S. wien*'dir (16,17).

YBÜ'de çalışılan 4 aylık sürede izole edilen sepsis ve menenjit etkenleri hemen tamamen nozokomiyal suşlardır. Bu da ülkemizin gerçeklerinin kavranmadan başka ülkelerin rakamlarına dayalı ampirik tedavilerin ne denli yetersiz kalabileceğine işaret etmektedir. Bu ünite de kullanılan ampirik rejim ampisilin + sefotaksimdir ve bu rejim birçok yenidoğan ünitesinde uygulanmaktadır. Sefotaksim yoğun ve amaçsız kullanımı EBS Bla yapan suşların seçilmesine sebep olmaktadır. EBS Bla klasik enzimleri kodlayan genetik dizilerdeki mutasyonlarla oluşmaktadır. Bunlar TEM ya da SHV kökenli olabilir. TEM kökenli enzim yapan mikroorganizmaların infeksiyonları sefoperazon-sulbaktam tarafından çok etkin olarak tedavi edilebilirken SHV kökenli enzimler bu kombinasyona dirençlidir (18). SHV kökenli enzim yapan bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinde imipenem, siprofloksasin ya da geniş spektrumlu bir penisilin + aminoglikozid kombinasyonu denenebilir. EBS Bla'yı kodlayan plazmid veya transpozon genellikle kloramfenikol ve aminoglikozid direncini de kodlamaktadır. Bu çoğul dirençli toplum kökenli epidemiler yapan *Salmonella* gibi bir bakteriye geçtiğinde o toplumda antibiyotik politikalarının gözden geçirilmesi çok önem kazanır.

Sonuçları özetlemek gerekirse hastanelerimizde yabancı kaynaklara dayalı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bu da o ülkelerin koşullarından hayli farklı olan ülkemizde genellikle yetersiz kalmaktadır. Ülkemizde antibiyotik direnç mekanizmaları etkili bir şekilde araştırılmamaktadır ve gelişen direnç mekanizmaları çoğu kez bilinmemektedir. Ampirik tedavi protokolleri Batılı ül-

kelerde kültür sonuçları gelene kadar uygulanır ve daha sonra değerlendirilir. Bizde ise infeksiyon hastalıkları etyolojik açıdan araştırılmadığı için ampirik rejimler sabit değişmeyen tek uygulama olarak karşımıza çıkar. Oysa bir antibakteriyel tedavi protokolünün sürekli uygulanması direnç mekanizmalarının seçilmesine sebep olmaktadır. Seçilen direnç nozokomiyal infeksiyonların tedavisini iyice zorlaştırır. Ülkemizde infeksiyon kontrol önlemleri yetersiz olduğu için nozokomiyal infeksiyonlar yenidoğan dönemi gibi immün sistemin yetersiz olduğu durumlarda çoğu kez ilk sırada yer alır. Altyapısı gelişmiş ülkelerde en sık infeksiyon etkeni olarak bildirilen bakteri infeksiyonlarına bizde az rastlanırken, tedavide bu ülkelerin önerdikleri protokoller uygulanmaktadır. Bunun sonucunda [a] tedavi başarısız olur; [b] direnç faktörleri seçilerek nozokomiyal infeksiyonların tedavisinin hemen neredeyse imkansız hale gelmesine sebep olur; [c] ülkemiz gelişen direncin bedelini milyonlarca dolar olarak ödemektedir.

Bu sorunların çözüme kavuşabilmesi için infeksiyon hastalıklarının etkenlerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar mutlaka yapılmalıdır; bir antibiyotik rejimi çok uzun süre uygulanmamalı, kısa aralıklarla gözden geçirilmelidir ve antibiyotik kullanım politikalarımız mutlaka kendi verilerimize dayanarak belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Siegel JD, McCracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-7
2. Louvois J.D. Neonatal meningitis. In: Lambert HP, ed. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: BC Decker 1991: 161-74
3. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-77
4. Leonard GD. Plasmid "mini-prep" method. In: Leonard GD, ed. *Basic Methods in Molecular Biology*. New York: Elsevier, 1987: 102-4
5. Bhutta ZA, Naqvi SH, Muzaffar T, Farooqui BJ. Neonatal sepsis in Pakistan. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 596-601
6. Kühn I, Tullus K, Möllby R. Colonization and persistence of *Escherichia coli* phenotypes in the intestines of children aged 0 to 18 months. *Infection* 1986; 14: 7-12
7. Fryklund B, Tullus K, Burman LG. Epidemiology of enteric bacteria in neonatal units: influence of procedures and patient variables. *J Hosp Infect* 1991; 18: 15-21
8. Naumovski L, Quin J.P, D Miyashiro, Patel M, Bush K, Singer S.B, Graes D, Palzkill T, Arvin AM. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum β -lactamases in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1991-6
9. Chanal CM, Sirot DL, Petit A, Labia A, Morand A, Sirot JL, Cluzel RA. Multiplicity of TEM-derived β -lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at the same hospital and relationship between the responsible plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1915-20
10. Papanicolaou GA, Medeiros A A, Jacoby G A. Novel plasmid-mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-9
11. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature (London)* 1940; 146: 837
12. Bush K. Characterization of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259-63
13. Knoth H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-7
14. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended spectrum β -lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992; 22: 163-78
15. Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to third generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 879-84
16. Hammami A, Arlet G, Benn Redjeb S, Grimont F, Ben Hassen A, Rekik A, Philippon A. Nosocomial outbreak of acute gastroenteritis in a neonatal intensive care unit in Tunisia caused by multiply drug resistant *Salmonella wien* producing SHV-2 β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 641-6
17. Poubart MC, Chanal C, Sirot D, Labial R, Sirot J. Identification of CTX-2, a novel cefotaximase from *Salmonella mbandaka* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1498-500
18. Jacoby GA, Carreras I. Activities of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 858-62