



Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonları ve Antimikrobik Tedavi

A. Atahan ÇAĞATAY*, Halit ÖZSÜT*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yoğun bakım ünite (YBÜ)'leri, hastaların uzun süre kaldığı, uzun süre parenteral antimikrobik ajanların uygulandığı, invaziv işlemlerin yoğun uygulandığı ve oldukça yüksek tedavi maliyetine neden olan ünitelerdir. YBÜ infeksiyonları, YBÜ'de yatmakta olan hastalarda görülen en sık komplikasyonlardır. Son yıllarda giderek artan direnç oranları ve dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyon hastalıklarının tedavisinin zorluğu, hekimleri zor durumda bırakmaktadır. Uygun antimikrobik tedavi politikaları, yeterli hemşire, hasta bakıcı eğitimi, izolasyon önlemlerinin iyi ol-

ması ile YBÜ infeksiyonları daha az görülecek ve mikroorganizmalardaki direnç oranları düşecektir.

Infections and Antimicrobial Therapy in Intensive Care Unit

Key Words: Intensive care unit, Infection, Pseudomonas aeruginosa, Methicillin resistance Staphylococcus aureus, Antimicrobial therapy.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, İnfeksiyon, Pseudomonas aeruginosa, Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, Antimikrobik tedavi.

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalar; hastanede klinik tablosu en ağır seyreden, invaziv girişimlerin yoğun olarak uygulandığı, parenteral antibiyotiklerin en çok kullanıldığı ve hastanede yatış süresi en fazla olan hastalardır. Yapılan invaziv girişimler nedeniyle birçok komplikasyonla karşılaşılabilir. YBÜ'lerde infeksiyonların gelişiminde, hastanın altta yatan hastalığı ile beraber uygulanan invaziv girişimlerin sayısındaki artış da önemlidir. YBÜ'lerdeki tüm hastalar, tüm hastanedeki hastaların yaklaşık %10-15'ini oluşturmalarına karşın hastanede gelişen infeksiyonların %25'i, tüm nozokomiyal pnömoni ve bak-

teriyemilerin %45-50'si, YBÜ'de yatan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Hasta YBÜ'ye yatırıldığında mevcut olan veya yatırılmadan önce mevcut olup ve yatırıldıktan sonra ortaya çıkan infeksiyonlara, primer infeksiyonlar; YBÜ'ye yatırıldıktan en az 48 saat sonra oluşan ve primer infeksiyondan farklı anatomik bölgede veya farklı mikrobik flora ile oluşan herhangi bir infeksiyon tablosu da YBÜ'de edinilmiş infeksiyonlar olarak tanımlanır. İnfeksiyonlar, ayrıca hastanın yaşamını tehdit edebildiklerinden dolayı, YBÜ'de yatmakta olan hastalarda görülen en sık komplikasyonlardır.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Halit ÖZSÜT

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa - İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 11.04.2001

Makalenin Kabul Tarihi: 16.04.2001

YBÜ'DE GÖRÜLEN İNFEKSİYONLAR ve ETKENLERİ

YBÜ'de infeksiyon oluşması için risk faktörleri:

1. Altta yatan kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kanser vb.),
2. Travma,
3. Yanık,
4. Cerrahi girişim olması,
5. İnvaziv girişimler uygulanması (entübasyon, kateterizasyon vb.),
6. YBÜ'de uzun süreli yatış,
7. Malnütrisyon,
8. Total parenteral beslenme,
9. Uzun süreli mekanik ventilasyon desteği gereksinimi,
10. İleri yaştır.

Nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık %25'i YBÜ'lerinde gelişir. Nozokomiyal pnömoni, komplike üriner sistem infeksiyonları, primer bakteriyemi ve sepsis, katetere bağlı infeksiyon, dekübütis ülser infeksiyonu, intraabdominal infeksiyonlar ve sinüzit YBÜ'de görülen infeksiyonlardır. YBÜ infeksiyonlarında tanı yaklaşımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. YBÜ infeksiyonlarında tanı yaklaşımı.

1. YBÜ'ye alınmadan önceki hastalık durumunu veya cerrahi girişimleri aşağıdakileri dikkate alarak gözden geçirin
 - Rezidüel doku hasarı veya nekroz
 - Hematom
 - Anastomoz kaçağı
 - Farkedilmeyen iyatrojen veya değil, hasar
(Kontrastlı incelemeler, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) ile komplikasyonların varlığı araştırılmalıdır)
2. Mevcut olan invaziv monitörizasyon ve yaşam destek cihazlarını gözden geçirin
 - İntravenöz kateter
 - Arteriyel kateter
 - Endotrakeal veya nazogastrik tüpler
 - İdrar sondaları
 - Cerrahi drenler
(Uygun olanları çıkartın ve kültürünü yapın)
3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu devam ediyor ve tanısal girişimlerden sonuç alınamıyorsa, tüm antibiyotik rapiyi 24-48 saat süreyle kesip hemokültür ve şüpheli odaklardan kültür alın

Nozokomiyal Pnömoni

Nozokomiyal pnömonilerin %45-50'si YBÜ'de görülmektedir. YBÜ'de en önemli mortalite nedeni nozokomiyal pnömonidir. Son 20 yıl içinde araştırmacılar, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) için risk faktörlerini araştırmış ve mekanik ventilasyonun en önemli risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Pnömoni; ateş, akciğerde infiltrasyon, pürülan sekresyon, lökositoz ve oksijen konsantrasyonunu sürdürmek için FiO₂'de %15 artış ile tanınır. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"nin 1988'de tanımladığı nozokomiyal pnömoni kriterlerine bakıldığında, fizik muayene bulgularına ek olarak aşağıdakilerden birinin olması tanı için gerekmektedir:

1. Yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde koyulaşma olması,
2. Kan kültüründe üreme olması,
3. Endotrakeal aspirat, bronş fırçalaması veya endobronşiyal biyopsi örneklerinde üreme olması.

VIP, mekanik ventilasyon uygulanan nozokomiyal pnömoni kliniğidir. Trakeal intübasyon yapıldıktan 48-72 saat sonra gelişen pnömoni erken başlangıçlı VIP, bu süreden sonra gelişen pnömoni ise geç başlangıçlı VIP olarak

tanımlanmaktadır. Erken başlangıçlı VIP'de, genellikle antibiyotiklere duyarlı bakteriler (metisiline duyarlı *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* ve *S. pneumoniae* vb.) etken olurken, geç başlangıçlı VIP'de ise antibiyotiklere dirençli patojenler (metisiline dirençli *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp.) etken olmaktadır.

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonu

Nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık %40'ı üriner sistemden kaynaklanmaktadır. Sonda uygulaması en önemli predispozan faktördür. "YBÜ'de yatan hastalarda gelişen bakteriüri tedavi edilmeli midir?" sorusu genelde sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriüri, tek başına tedavi kriteri olmamalı; sonda değiştirilmeli ve idrar kültürü tekrarlanmalıdır. Ayrıca hastada semptomların (akut piyelonefrit veya ürosepsis tablosu) olması gerekmektedir. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmemelidir. YBÜ'de idrar sondası olan ve kandidürisi olan hastalarda kandidüri sıklıkla kolonizasyona bağlıdır. Koloni sayımının tanıda önemi yoktur. Kandidüri, genel durumu kötü hastalarda, kandideminin habercisi olabilir. Böyle hastalarda mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Genel durumu iyi olan hastalarda sonda değişimi sonrası kandidüri devam ediyorsa tedavi edilmelidir.

İntravasküler Kateter İnfeksiyonları

Kateterle ilişkili sepsis kriterleri iki kateroriye ayrılmıştır.

Kateterle kesin ilişkili sepsis ölçütleri:

1. Ateş (> 38°C),
2. Kan kültürü ve kateter ucundan alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın üremesi,
3. Başka infeksiyon odağının olmaması.

Kateterle olası ilişkili sepsis ölçütleri:

1. Ateş (> 38°C),
2. Kan veya kateter ucu kültürü pozitifliği,
3. Başka infeksiyon odağı bulunmaması.

Kateter infeksiyonları, kateter çıkış yeri infeksiyonu, tünel infeksiyonu ve katetere bağlı bakteriyemi şeklinde başlıca 3 ana başlıkta tanımlanabilir. Tünelsiz kateterlerin infeksiyon hızı, tünelli kateterlere oranla daha yüksektir. Mikrobiyolojik tanıda Maki'nin yarı kantitatif yöntemi veya kantitatif kültür yapılmalıdır.

Birincil Bakteriyemi ve Sepsis

Birincil bakteriyemi CDC kriterlerine göre:

1. Kan kültüründen üretilmiş ve başka bir infeksiyon odağı ile ilgisi olmayan bakterinin üretilmesi,

2. Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ve aşağıdakilerden biri:

a. Normal deri florası ve başka bir infeksiyon odağı ile ilgisi bulunmayan bir mikroorganizmanın en az iki ayrı kan kültüründe üretilmiş olması,

b. İntravasküler kateteri bulunan hastada kan kültüründe normal deri florasının üretilmesi ve uygun antimikrobik tedavi başlanması,

c. Kanda antijen testinin pozitif olması.

Bakteriyemi değerlendirilirken "üreyen etken mi? Klinik tablo ile uyumlu bir bakteri mi? Kaç şişede ürettiği? Antibiyotik kullanıp kullanmadığı?" Soruları yanıtlanabilmelidir.

CDC'nin klinik sepsis tanısı için kriterleri:

1. Başka bir nedene bağlanamayan ateş, hipotansiyon veya oligüriden birinin ve aşağıdakilerin bütününe varlığı:

a. Kan kültürünün alınmış veya antijenin saptanmamış olması,

b. Başka bir infeksiyon odağının olmaması,

c. Sepsis nedeni ile uygun antimikrobik tedavinin başlamış olması. Sepsis evreleri ise:

1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS),

2. Sepsis,

3. Ağır sepsis,

4. Septik şok, olmak üzere 4 gupta tanımlanır.

SİYS; aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması:

a. Ateş > 38°C veya < 36°C,

b. Kalp hızı > 90/dakika,

c. Solunum sayısı > 20/dakika,

d. Lökosit sayısı > 12.000/mm³ veya < 4.000/mm³ veya > %10 çomak formu olması.

Sepsis ise infeksiyona bağlı SİYS gelişmesidir. Ağır sepsis, sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon veya hipoperfüzyon (laktik asidoz, oligüri, mental durumda de-

ğişiklik) şeklindedir. Septik şok sıvı replasma-
nına karşın hipotansiyon ve perfüzyon bozuk-
luğunun sürmesidir.

Diğer İnfeksiyonlar

Nozokomiyal sinüzit, cerrahi alan infeksi-
yonu, dekübitüs ülseri infeksiyonu, mediastinit
daha seyrek görülen infeksiyonlardır. Bu tür
infeksiyonlara çoğu zaman hekim tanı koyma-
da gecikebilir; cerrahi girişim yapılmış hasta-
nın sık pansumanı yapılarak hem yara görül-
müş olur, hem de gereken hasta bakımı yapılmış
olur. Sürekli supin pozisyonunda yatması
gereken veya pozisyon değişikliği yapılması
gözdürülen hastalarda dekübitüs ülserleri
gelişebilir ve dışkı teması ile infekte olabilir.
Bu açıdan hekimlerin dikkatli olması gerekir.

YBÜ'DE DİRENÇ SORUNU

Antibiyotik direnci son yıllarda ürkütücü
bir hızla artmaktadır. Bu durum en fazla, di-
rençli nozokomiyal patojenlerin hastadan has-
taya geçebildiği YBÜ'de sorun oluşturmaktadı-
r. YBÜ'de antibiyotik direnç artışına, geniş
spektrumlu parenteral antibiyotiklerin tek
başlarına aşırı kullanılması önemli katkıda bu-
lunmuştur. Mekanik ventilasyon uygulanan ve
kısa süre önce antibiyotik kullanılmış hastalar-
da gelişen nozokomiyal pnömoni, genellikle
birden çok antibiyotiğe dirençli gram-negatif
enterik çomaklara bağlıdır. İki ventilatörle iliş-
kili pnömoni çalışmasında, daha önce antibi-
yotik kullanmış olan hastalar arasındaki VIP
vakalarında %48-65 arasında *P. aeruginosa*,
Serratia marcescens ya da *Acinetobacter* spp.
sorumlu bulunmuştur. Buna karşılık daha önce
antibiyotik kullanmayan VIP vakalarının üçte
birine yakın bölümünden *S. aureus* (genellikle
metisiline duyarlı) sorumludur. Antibiyotiklere
karşı direnç prevalansındaki artış, kritik has-
talarda ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde
çok önemli bir sorundur.

YBÜ'de Direnç Nedeniyle Sorun Yaratan Bakteriler

***Pseudomonas aeruginosa*:** *P. aeruginosa* has-
tanede nozokomiyal pnömonilerin %16-31'in-
den sorumludur. Klinik başarısızlık hızları,
bakteriyel persistans ve nüks hızları tedaviden
bağımsız olarak yüksektir. Dünyanın her ye-
rinde, *P. aeruginosa*'da beta-laktamlara karşı
direnç artmakta olup, direnç kromozomal beta-
laktamazların derepresyonu ile ilgilidir. Plaz-

mid tarafından kodlanan beta-laktamazlar or-
taya çıkabilir, fakat gram-negatif enterik çomak-
lara göre daha seyrek görülür. *P. aeruginosa*'da
plazmid aracılığı ile saptanan beta-laktamazlar da
[TEM-1, LCR-1, NPS-1, OXA-1, OXA-2, OXA-3,
OXA-5, OXA-6, CARB-4, PSE-1 (*P. aeruginosa*'da en sık
görülen tip), PSE-2, PSE-3 ve PSE-4] tanımlanmıştır.
Ayrıca 8 adet genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
tanımlanmıştır. Bu enzimlerden PER-1 enzimi ilk
kez Türkiye'de saptanmış olup daha sonra Ankara ve
İstanbul'da yapılan iki çalışmada aynı suş izole edilmiştir.
PER-1 üreten *P. aeruginosa* suşlarının özelliği seftazidime
yüksek direnç (MİK > 256 µg/mL) saptanmasına karşın
seftazidim/klavulanik asite duyarlı olması (MİK = 1-4
µg/mL) ve piperasilin için düşük MİK değerlerini (MİK = 8-16
µg/mL) göstermeleridir. *P. aeruginosa*'nın beta-laktamlara karşı
dirençinin ortaya çıkması, MİK'in antibiyotik konsantrasyonuna
oranı ile bağlantılıdır. Antibiyotik subinhibitör konsantrasyonları
dirençli suşların ortaya çıkmasına olanak verebilir. Bu
nedenle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında klinik başarısızlık ve
dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını önlemek için bir anti-
Pseudomonas beta-laktam ile aminoglikozid içeren kom-
bine tedavi yapılmalıdır. Özel durumlarda aminoglikozid
yerine siprofloksasin kullanılabilir. Tedavide monoterapinin
yeri yoktur.

***Acinetobacter* spp.:** *Acinetobacter* spp.,
YBÜ'lerde mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki
pnömonilerin %4-15'inden sorumludur. Bakteriyemi ya da
pnömonilerde mortalite %40'ın üzerindedir. *Acinetobacter*
türlerinin edinilmesindeki risk faktörleri arasında trakeostomi
ya da endotrakeal entübasyon, YBÜ'de yatış, uzun süreli
mekanik ventilasyon destek gereksinimi, invaziv aletlerin
yerleştirilmiş olması ve kısa süre önce antibiyotik kullanımıdır.
YBÜ hastalarının gastrointestinal sistemi çoğul dirençli
A. baumannii bakımından önemli bir epidemiyolojik rezervuar
olabilir. Direnç, beta-laktamaz oluşturulması (plazmidler ya da
kromozomlar aracılığıyla), penisilin bağlayan proteinlerde
değişiklikler ve hücre duvarı geçirgenliğinin azalması gibi çe-
şitli mekanizmalarla gelişebilir. *Acinetobacter* suşlarının
%98'e varan oranlarda sefalosporinaz oluşturduğu saptanmıştır.
Acinetobacter türlerinin oluşturduğu Grup I beta-laktamazlar
(sefalosporinazlar), beta-laktamaz inhibi-

törleri (klavulanik asit ya da sulbaktam) tarafından zayıf olarak inhibe edilir. *Acinetobacter* suşları da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (OXA-21 ve PER-1 gibi) üretebilmektedir. Bu suşlarda PER-1 enzimi yalnız genişlemiş spektrumlu beta-laktamlara değil aynı zamanda sefoperazon/sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına da direnç gösterebilmektedir. OXA enzimlerinin özelliği ise beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmamalarıdır. Karbapenemler en etkin antimikrobiklerdir, fakat seçirici baskısına bağlı olarak karbapenemlere karşı direnç gelişebilir. Sefalosporine karşı dirençli *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı tek başına karbapenem tedavisi uygulandıktan sonra karbapenemlere karşı dirençli *Acinetobacter baumannii* suşları ortaya çıkmıştır. Aminoglikozidlerin etkinliği değişkendir (%30-70 duyarlılık). *A. baumannii* aminoglikozidlerin çoğuna duyarlı olmaya eğilimlidir. Ancak amikasinin inaktive edebilen APH(3')-VI enzimi ile direnç geliştirebilir. Aminoglikozidlere karşı gelişen direncin bir diğer mekanizması da geçirgenliğin azalmasıdır. Florokinolonların *Acinetobacter* türlerine karşı etkinliği değişkendir. %30-97 arasında direnç oranları bildirilmiştir.

Klebsiella spp.: *Klebsiella* spp. nozokomiyal pnömonilerden %6-8 arasında sorumlu olan gram-negatif çomaklardır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç yüksek orandadır. *Klebsiella* türlerinin seftazidime karşı direnç hızı çarpıcı şekilde artmıştır. Seftazidime direnç %20-22 oranında saptanırken %73 oranında gentamisin/tobramisine ve %52 oranında florokinolonlara karşı çapraz direnç saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan *K. pneumoniae*'ye bağlı çeşitli salgınlar seftazidim monoterapisinin yoğun uygulanmasıyla bağıntılı bulunmuştur, yoğun seftazidim kullanımı bırakıldığında salgınlar sona ermiş, sınırlandırıldığında da azalmıştır. Ağır nozokomiyal infeksiyonlarda seftazidim kullanımının azaltılıp piperasilin-tazobaktam kullanımına ağırlık verilmesi ile bu eğilim tersine dönmüştür. Kromozomal beta-laktamazların aksine üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *K. pneumoniae*, plazmid aracılığı ile direnç oluşturmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan *K. pneumoniae* suşlarında, sefalosporinlere in vitro duyarlılık saptansa bile tedavide bu ajanları kullanmamak

gerekir. Karbapenemler suşların çoğuna karşı etkinliklerini sürdürmektedir.

Enterobacter spp.: *Enterobacter* spp. son yıllarda, büyük ölçüde antibiyotik kullanımının (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler) seçirici baskısına bağlı olarak, önemli bir nozokomiyal patojen şeklinde ortaya çıkmıştır. *Enterobacter* spp. nozokomiyal pnömonilerin %7-12'sinden sorumludur. Beta-laktamlara direnç (kromozomal, indüklenebilir beta-laktamazlara bağlı) son 10 yılda çarpıcı ölçüde artmıştır. Günümüzde *Enterobacter* spp. üçüncü kuşak sefalosporinlere %20-40 arasında dirençlidir. *Enterobacter* türlerine bağlı pnömoni tedavisinde direnç potansiyeli nedeniyle tek başına sefalosporin kullanımından in vitro duyarlılık testlerine bakılmaksızın kaçınılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu yeni bir sefalosporin olan sefepim çoğul dirençli *Enterobacter* türlerine karşı etkinse ve de klinik sonuçlar iyi olsa da direnç gelişimindeki rolü bilinmemektedir. Tedavi sırasında direnç gelişebilir. Florokinolonlar ya da kotrimoksazol genellikle tek başlarına çoğu zaman etkilidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere ek olarak karbapenemleri hidrolize edebilen IMI-1 enzimi ilk olarak *Enterobacter cloacae* suşunda tanımlanmıştır. Karbapenem direnci seyrek görülmekte olup *Enterobacter* spp.'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde karbapenemler rahatlıkla kullanılabilir.

Stenotrophomonas maltophilia: *S. maltophilia* nozokomiyal infeksiyonlarda oldukça seyrek rol alan bir bakteri olup özellikle kistik fibrozlu hastalarda pnömoniye neden olabilir. Altta yatan malignite, santral venöz kateter kullanımı ve antibiyotik kullanımı *S. maltophilia* kolonizasyon veya infeksiyonuna neden olmaktadır. Özellikle bir çalışmada imipenem kullanımının *S. maltophilia* kolonizasyonunu 10 kat artırdığı gösterilmiştir. Birçok beta-laktam antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir. *S. maltophilia* dezenfektanlara da dirençlidir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada, kontamine olmuş dezenfektana bağlı 69 nozokomiyal infeksiyon olgusu bildirilmiştir. Beta-laktamlar genellikle etkisizdir (suşların %20'den azı duyarlıdır). Tikarsilin-klavulanik asit en etkin beta-laktamdır ve *S. maltophilia* suşları tikarsilin-klavulanik aside %50'ye varan oranda duyarlıdır. Piperasilin-tazobaktamın etkinliği tek başına piperasilinden daha iyi değildir.

Florokinolonlar orta düzeyde etkilidir (duyarlık %15-40 arasında), aminoglikozidlerin etkinliği zayıftır. En etkin antibiyotikler kotrimoksazol ve minosiklidir (in vitro duyarlılık sırası ile %69-97 arasında); fakat bu ajanlar bakteriyostatik etkilidir. Tedavide ilk seçilecek ajan kotrimoksazoldur. *S. maltophilia*'nın etken olduğu infeksiyonlarda kotrimoksazole ek olarak duyarlı ise tikarsilin-klavulanik asit veya rifampisinden biri sinerjistik amaçlı kullanılabilir.

Burkholderia cepacia: *B. cepacia* sağlıklı bireylerde hastalık oluşturmaz, ancak seyrek olarak nozokomiyal pnömoniye yol açar. YBÜ'de sporadik salgınlar ya da *B. cepacia* ile kolonizasyon görülmüştür. *B. cepacia* beta-laktam antibiyotiklere kromozomal beta-laktamazlar aracılığı ile dirençlidir. Aminoglikozidlere karşı dış membran geçişi olmamasından dolayı doğal dirençlidir. En etkin ajanlar kotrimoksazol, seftazidim, minosiklin ve florokinolonlardır. Tedavi seçimi antibiyogram sonuçlarına göre yapılmalıdır.

Staphylococcus aureus: Nozokomiyal pnömonilerin %15-25'inden *S. aureus* suşları sorumludur. *S. aureus*'un metisilin direncine (MRSA) PBP'lerdeki değişiklikler yol açar ve tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç kazandırır. Hastanede *S. aureus* suşlarının %15-70'i metisiline direnç kazanmıştır. *S. aureus* ile kolonizasyona (burun ya da solunum yolu taşıyıcılığı) ya da infeksiyona yol açan risk faktörleri; kısa süre önce geçirilen nöroşirürjikal operasyon, kafa travması, kortikosteroid kullanımı, yanıklar, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, YBÜ'de uzun süreli yatış, intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon ve trakeostomidir. MRSA ile infeksiyona yakınlaştırmacı faktörler önceden beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı, burun taşıyıcılığı ya da tıp personelinden bulaşmadır. MRSA infeksiyonlarında ilk seçilecek ajan vankomisin veya teikoplanindir, çünkü bu suşlar tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir. 1997 yılında Japonya ve ABD'den MRSA suşlarında, az sayıda da olsa, vankomisine duyarlılık azalması ve MİK değerlerinden belirgin yükselme bildirilmiştir. Normal şartlar altında hastane etkeni olan MRSA, birçok hastanede endemiler meydana getirmektedir. Ancak Amerika'da yapılan çalışmalarda, toplumdan edinilen MRSA

olar olduğu ve bu hastaların bazı yüksek risk taşıyan intravenöz ilaç bağımlısı hastalar olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek risk grubunda olmayan ve sağlıklı olan 4 çocuğun toplumdan edinilen MRSA etkenli infeksiyonlar nedeniyle kaybedildiğini içeren olgular bildirilmiştir. Bu hastaların tümü daha önceden ampirik olarak sefalosporin kullanmaları dikkati çekici bulunmuş. Vankomisine duyarlılık azalması ilk olarak 1996 yılında saptanmıştır. Daha sonra Fransa, Japonya ve ABD'de vankomisin dirençli *S. aureus* suşlarının üretildiği bildirilmiştir. Direnç mekanizması açısından bakteri hücre duvarındaki değişiklikler olduğu saptanmıştır. Özellikle bu suşlara yönelik etkin tedavi henüz geliştirilmemiştir. Ancak antibiyotik kullanımının azaltılması ve infeksiyon kontrolünün iyileştirilmesi önerilmektedir.

Enterokoklar: Enterokoklar (örneğin *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) hastanede yatan erişkin hastalarda en sık bakteriyemi nedenleri arasında üçüncü sırada olup, hastanede üriner sistem, pelvik, intraabdominal ve yara infeksiyonlarının sık görülen nedenlerindedir. Bu bakteride antibiyotik direncinin çarpıcı ve ürkütücü şekilde yayılması öğretici olmalıdır. Aminoglikozidlere karşı edinilmiş yüksek düzeyde direnç ilk olarak 1970'lerde bildirilmiştir. 1980 ortalarında ampisiline karşı direnç saptanmış, beta-laktamazlar ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Beta-laktamaz oluşturan suşlar genellikle aminopenisilin + beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına duyarlıdır. Enterokoklar sefalosporinlere karşı doğal olarak dirençlidir. Vankomisine yüksek derecede dirençli enterokoklar (VRE), ilk olarak 1986'da saptanmıştır ve o zamandan beri de giderek yayılmaktadır. 1989 yılından bu yana ABD'de vankomisine dirençli enterokok etkenli infeksiyonlarla sık olarak karşılaşılmakta idi. Ancak etkin tedavi ajanlarının bulunamaması ve direnç oluşturan genlerin diğer bakterilere (özellikle *S. aureus*) geçmesi açısından kaygı vericidir. VRE edinilmesindeki risk faktörleri altta yatan ağır hastalık ya da düşünlük, YBÜ'de yatış, uzun süren tedavi ve önceden sefalosporinler, vankomisin ya da birden çok antibiyotik kullanılmasıdır. Vankomisinin serbestçe kullanılması VRE yayılımını çarpıcı ölçüde arttırmıştır. 1993'e gelindiğinde ABD'de YBÜ'deki hastalardan elde edilen enterokok

suşlarının %14'ü VRE idi. Son 8 yıl içinde aminoglikozidlere, vankomisine ve ampisiline karşı çoğul direnç gösteren enterokok suşları bildirilmiştir. Bu suşların yol açtığı infeksiyonlar için şu anda hiçbir tedavi seçeneği yoktur.

YBÜ'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

YBÜ'de yatmakta olan hastalarda antibiyotik kullanımı, diğer servislerde yatan hastalardaki tedavi yaklaşımlarından farklılık gösterir; antibiyoterapiye daha çabuk başlanmalıdır, etken patojenin ilk tedaviyle kuşatılması yamsal önem taşır (Tablo 2).

Yaşamı tehdit eden bir infeksiyon geliştiğini gösteren bulgular varsa, klinik mikrobiyolo-

jik tanı hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Sepsis, menenjit, pnömoni ve primer bakteriyemide tedavi acilen başlanmalıdır. Sonuç olarak, YBÜ hekimi ve infeksiyon hastalıkları konsültan hekimi hastayı beraber değerlendirip gerektiğinde ampirik tedaviye hemen başlamalıdır. Antimikrobiyal tedavinin, gerekli kültürler (kan kültürü, trakeal aspirat, idrar, kateter, infekte dekübitüs ülserinden alınabilecek derin doku veya en azından debridman kültürü vb.) alındıktan sonra başlanmasına dikkat edilmelidir.

Yaşamı tehdit eden durumlarda, hekimler tedavide oldukça geniş spektrumlu antimikrobik tedavi başlamayı tercih ederler. Başlanan

Tablo 2. YBÜ infeksiyonlarında antibiyoterapi özellikleri.

- YBÜ'de yatmakta olan bir hastada, başka infeksiyon bulgusu olmadan ateşin varlığı, otomatik olarak antimikrobik tedavi başlanmasını gerektirmez.
- Uygun tedavi için aşağıdakilerin varlığını göstermek önemli
 - Tedavi edilmesi gereken bir infeksiyon varlığı
 - İnfeksiyon bölgesi
 - Etken patojenler (örneğin istenmeyen etkiler, maliyetler, bakteri seleksiyonu)
- İnfeksiyonların çoğunda etken çoğul dirençli bakterilerdir.
- Direnç paterni lokal farklılıklar gösterir.
- Antibiyoterapi başladığında mutlaka hasta kayıtlarına neden yazılmalı ("pnömoni tedavisi için", "penetran batin travması profilaksisi için" gibi)
- Mümkünse ve özellikle etken bakteri (ler) biliniyorsa en dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalı
- Antibiyoterapinin devamının gerekliliği günlük olarak yeniden değerlendirilmeli ve etken bakteri duyarlılığı elde edilebilirse en etkili, en dar spektrumlu ajanlar seçilmeli/değiştirilmeli
- Etkinlik monitörizasyon ile izlenmeli, çoğul dirençli bakteri, *Candida* ve *Clostridium difficile* süperinfeksiyonu sıklığı izlenmeli
- Gerekirse antibiyoterapi daha uygun ajanlarla değiştirilmeli
- İlk tedavi rejimi ile etken patojenin de tedavi ediliyor olması daha önemli
- Bazı bakteriler için tek antibiyotik yeterli değil (örneğin *P. aeruginosa*)
- Antibiyotik farmakokinetikleri bozulabilir.
- İlaç etkileşimleri ve toksisiteleri daha sık ortaya çıkabilir.
- YBÜ infeksiyonlarında antibiyotik suistimali
 - Klinik mikrobiyolojik incelemelerle yapılmadan ampirik antibiyotik kullanımı
 - Gereksiz kombine tedavi
 - İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılmaması
 - Gereksiz uzun süreli tedavi
 - Politravması nedeniyle antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin gözden kaçması

ampirik tedavinin spektrumu olası infeksiyon etkenini içermeyebilir. Bazı patojenler hemen hemen hiç belirgin klinik sendromlara yol açmaz (örneğin *E. faecalis* hemen hemen hiç pnömoni ya da menenjitte neden olmaz). Ayrıca çoğu yaygın bakteri için, evrensel olarak ve her zaman aktif tek bir ajan sözkonusu değildir, örneğin vankomisine dirençli *E. faecalis*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), amikasinine dirençli *P. aeruginosa*; ancak akla gelen tüm olasılıkları kapsaması için fazla sayıda ajana eklemek, özellikle ayırıcı tanıya çok sayıda bakteri dahil edilmişse, mantıklı ve pratik bir yol değildir. Eklenen her ajan beraberinde istenmeyen ilaç etkileşimleri, süperinfeksiyonları ve maliyet artışını da getirmektedir. Özellikle fungemi gelişiminde çoğul antimikrobik tedavilerin rolü kesin olarak bilinmektedir. Acil ampirik tedavi başlanması gereken hasta grubu iyi belirlenmelidir. Burada hızlı laboratuvar hizmeti YBÜ'nün her zaman yardımında olmalıdır. Klinik mikrobiyolojik destek verecek laboratuvarın, alınan örneklerle ilgili sonuçları hasta kliniği temelinde değerlendirme yetkisi ve tecrübesinde olması kaçınılmaz bir gerçektir.

Hastanın klinik durumu iki veya üç antibiyotik kullanımını gerektirebilir. Ampirik antimikrobik tedavi kararı, belirli bir hastanede yaygın olarak kendini gösteren flora hakkında ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında bilgi sahibi olmayı gerektirir. Örnek olarak MRSA'nın endemik veya epidemik olduğu bir YBÜ'de stafilokoksik bir infeksiyon şüphesinde başlanması gereken ampirik tedavi glikopeptidlerden biri olmalıdır.

YBÜ'de klinik durumu iyi olmayan hastaların tedavisinde başlanacak antimikrobik ajanın seçimi kadar uygun dozda başlanması ve uygun süre verilmesi de önemlidir. Ayrıca başlanacak ajanın farmakodinamik etkinliğine dikkat edilmelidir. Özellikle aminoglikozid, florokinolonlar gibi etkisi konsantrasyona bağlı olan ajanların, beta-laktamlar ve vankomisin gibi hızlı bakteri ölümüne neden ajanların seçiminde bu özellikleri önem kazanmalıdır.

Bir hastada yaşamı tehdit eden bir bakteriyel infeksiyon olduğunda, birçok uzman, belirli patojenlerin kombine rejimlerle optimal olarak tedavi edilebileceğine inanmaktadır. Bu nedenle, ampirik ya da spesifik rejimlerini planlarken, hekimlerin, tek bir patojene karşı

birkaç ajan seçmeleri gerekebilir. Karbapenemler, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanik asid, sefepim, siprofloksasin, ofloksasin gibi güçlü ajanların bulunmasıyla tek bir bakteriye karşı yapılan kombine tedavi daha fazla tartışılan bir konu haline gelmiştir. Monoterapi, hastanın infeksiyon etkeni kanıtlanmış ise düşünülmelidir. Etkin bir tedavi için, kombine tedavi gram-negatif enterik çomakları, *P. aeruginosa*'yı, *S. aureus* ve enterokokları kapsamalıdır. Bazı durumlarda, kombine tedavi gerekliliği kanıtlanmıştır, daha önce belirtildiği gibi *P. aeruginosa* infeksiyonlarında, sinerjistik bir aminoglikozid ve anti-*Pseudomonas* aktiviteli bir beta-laktamla kombine edildiğinde, monoterapiden daha iyi bir yanıt alınmaktadır. Bu nedenle, *P. aeruginosa*'dan şüphelenilen herhangi bir yaşamı tehdit eden durum karşısında, hastanın nötropenik olup olmadığına bakılmaksızın, mutlaka kombine tedavi kullanılmalıdır.

Hekimin, kullanılan ilacın farmakokinetiğini de düşünmesi gerekmektedir. Tedavi dozlarında değişiklik yapılması gerektiğini bilmelidir. Hastalarda genellikle böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, değişmiş dağılım hacimleri ve hipoalbuminemiden bir veya birkaçı sözkonusudur. İlaç dozlarının dikkatli ayarlanması gerekir. Örneğin, 10 L sıvı resüsitasyonu sonucu hastada dağılım hacmi artmışsa, yüklenen doz daha da artırılabilir. Hastada hipotansiyondan dolayı akut tubuler nekroz gelişirse, daha sonraki doz aralıklarının ayarlanması gerekir.

Antimikrobik ajanlar birçok istenmeyen etki ve toksisitenin kaynağı olabilmektedir. Bu istenmeyen etki ve toksisiteler, hastanın almakta olduğu diğer ilaçlardan kaynaklananların üzerine eklenmiş olabilir veya bunlarla birlikte görülebilir. Antimikrobik ajan seçimi spesifik bir hastada toksisite gelişebileceği, ancak bu hastanın bu toksisiteyi ne derece tolere edebileceği olasılığına göre belirlenir. Örneğin, beta-laktamların, aminoglikozidlerden genellikle daha az ciddi toksisiteleri vardır, bu nedenle hastada hipotansiyondan dolayı ağır böbrek yetmezliği, üriner obstrüksiyon, daha önce nefrotoksik ajanlara maruz kalma veya diabetes mellitus varsa, gram-negatif çomak infeksiyonu tedavisinde tercih edilirler.

Antimikrobik tedavi rejimlerine karar verirken, klinisyen, konak florasındaki değişikliklerin, sonucu olumsuz etkileyeceğini bilmelidir. Klinik kötüye gidişi ve ölümü önlemek için kombine rejimlerin gerekli olabileceği doğru olsa da mümkün olduğu kadar kısa sürede verilen antibiyotik sayısını azaltma, potansiyel toksisite sayısında, potansiyel zararlı ilaç etkileşiminde ve konak florasındaki değişimlerde de azalma sağlayacaktır. Antibiyotik baskısı, mantar ve antibiyotiklere dirençli bakteri kolonizasyonuna yol açarak *Candida*, *Aspergillus*, dirençli *Pseudomonas* spp., enterokoklar, çoğul dirençli gram-negatif çomaklar ya da *Clostridium difficile*'den dolayı yaşamı tehdit eden süperinfeksiyonlara zemin hazırlar.

Özellikle kritik durumda olan hastalarda, antibiyotik düzeylerinin izlenmesinin büyük önemi vardır. Ek olarak, toksisiteden kaçınmayı amaçlayan bir izlemin, farmakokinetik parametrelerin tahmininin güç olduğu bir hasta popülasyonunda özel bir yeri vardır. Bu özellikle, hemofiltrasyon veya diyaliz gibi işlemlerden geçen ve böbrek-karaciğer fonksiyonları değişiklik gösteren hastalar için düşünülmelidir.

Özellikle beta-laktam ve florokinolonlar gibi geniş spektrumlu ajanlar olmak üzere, kritik durumdaki hastaların tedavisi için birçok yeni antibiyotik kullanıma girmektedir. Son yıllarda klinik kullanıma giren ajanlardan her birinin, antimikrobik spektrum, toksisite profili ve farmakokinetik konularında kendine özgü özellikleri vardır. Herbiri birçok eski alternatiften daha pahalıdır. Yeni bir antibiyotiğin klinik uygulamaya sokulup sokulmaması konusunda karar verirken; hekimlerin, belli bir YBÜ'de ne kadar fazla sayıda antibiyotik kullanılırsa, o kadar fazla hata ortaya çıkacağını bilmeleri gerekir. Herbir antibiyotiğin kullanım özelliklerini hatırlamak zor olabilir. Bu yüzden, hekim antibiyotik seçerken, hemşire de bunu uygularken, eğer tanımadıkları antibiyotikleri kullanıyorlarsa hata olasılığı çok fazla olacaktır. Antibiyotiğin kan-beyin bariyerini geçip geçmediği, daha önce serebrovasküler atak geçirmiş bir hastada kullanılıp kullanılmayacağı, H₂ reseptör blokerleri-sükralfat-proton pompa inhibitörleri ile uyumlu olup olmadığı, karaciğer veya böbrek yetmezliği durumunda dozunun azaltılıp azaltılmayacağı, infüzyon hızının ne kadar olması gerektiği gibi

konuların hatırlanması güçtür ve YBÜ personeli bu konuları başvuru kitaplarından araştırmaya genellikle zaman bulamaz. Bu nedenle, YBÜ'de kullanılan antibiyotik sayısını, mümkün olduğu kadar sınırlamak iyi olacaktır. Ek ajanlar da, gereksinim ortaya çıktığında, belirli durumlarda, daha seyrek başvurulanan ajanların nasıl kullanılacağı konusunda spesifik öneride bulunabilecek olan infeksiyon hastalıkları servisiyle mutabakat sağlanarak kullanılabilir. Başlanacak tedavinin, hastanın infeksiyon etkenine etkili, bakterisid olması, direnç gelişiminin zor olması ve ucuz olmasına dikkat edilmelidir.

YBÜ'de Kullanılan Antibiyotikler ve Direnç Durumu

Penisilinler: Birçok gram-negatif bakterinin ampisiline karşı gösterdiği dirence, bir beta-laktamaz geni olan TEM-1'in kazanılması yol açmaktadır. Bu gen bir plazmid üzerinde yer almaktadır ve *Escherichia coli*'deki ampisiline karşı direncin %60'ından sorumludur. SHV-1 öncelikle *Klebsiella* türlerinde bulunan ikinci bir beta-laktamaz genidir. TEM-1 ve SHV-1 oluşturan bakteriler beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmiş penisilinlere (örneğin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam) duyarlı kalır.

Sefalosporinler: 1970'lerde bazı gram-negatif çomakların tedavi sırasında sefalosporinlere karşı direnç geliştirdikleri fark edilmiştir. *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *S. marcescens* ya da *P. aeruginosa*'nın yol açtığı infeksiyonlarda %10-20 arasında bakteriyolojik başarısızlık gözlenmiştir. Tedavi sırasında direnç gelişmesine tip 1 kromozomal sefalosporinazlar yol açar. Sefalosporinlerle karşılaşmamış suşlar in vitro testlerde duyarlı gözükür. Sefalosporinlerin varlığında bu bakteriler tek bir mutasyona uğrayabilir ve konstitütif olarak yüksek düzeyde beta-laktamaz oluşturabilir. Bunun sonucunda, başlangıçta duyarlı olan bakterilerde tedavi sırasında direnç gelişimi indüklenebilir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan gram-negatif enterik çomaklar (özellikle *K. pneumoniae*) son 10 yılda çarpıcı bir biçimde artmıştır. Direnç TEM-1 beta-laktamaz genindeki nokta mutasyonlarının bir sonucudur. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinazlar genellikle beta-laktamaz inhi-

bitörleri ile inhibe olur; ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam bu suşlara karşı genellikle oldukça etkilidir. TEM-6 ve SHV-1 genlerinin kombinasyonlarından oluşan ve hem sefalosporinlere hem de beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere karşı direnç kazandıran plazmidler kısa süre önce bildirilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çoğu, birden çok antibiyotik sınıfına karşı direnç kazandıran plazmidler üzerinde kodlanmıştır. Bu tip suşların ortaya çıkmasıyla ilgili risk faktörleri hastanenin yatak sayısının fazla olması, hastanede yatış süresinin uzaması, YBÜ'de yatış ve daha önce antibiyoterapi görmektir. Belli bir antibiyotik sınıfının aşırı kullanımı, bu antibiyotik sınıfına karşı direnç gelişimine yol açabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin (özellikle seftazidim) aşırı kullanımı, plazmid aracılı genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlara ve gram-negatif enterik çomaklara ya da *P. aeruginosa*'nın indüklenebilir beta-laktamaz oluşturan suşlarının ortaya çıkmasına bağlı direnç gelişimine yol açabilir. Plazmidlerle ilişkili genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin sayısı, seftazidimin kullanıma girmesinden sonra çarpıcı ölçüde artmıştır. Seftazidime dirençli *Enterobacter* spp. ve *K. pneumoniae* suşlarında son yıllarda doğrusal bir artışı işaret etmektedir. Beta-laktamaz oluşturan gram-negatif enterik çomakların yol açtığı epidemik infeksiyonlar anti-*Pseudomonas* penisilinlere ya da karbapenemlere geçilecek önlenir.

Karbapenemler: Karbapenemlerin ilk üyeleri imipenem/silastatin ve meropenem genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri ya da penisilinleri hidrolize edebilen birçok beta-laktamaz tarafından parçalanmaya dayanıklıdır. Karbapenem monoterapisi ağır nozokomiyal infeksiyonlar ya da pnömonilerde yüksek yanıt hızları (%56-80 arasında) sağlar, fakat *P. aeruginosa* etken ise, kabul edilemeyecek kadar yüksek bir klinik başarısızlık, bakterinin persiste ettiği ve direnç geliştiği gözlenebilir. Monoterapi bazı patojenlerde uygun değildir (özellikle *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.) ve antibiyotik direnç gelişimini hızlandırabilir. Karbapenemlere karşı direnç sorunu da giderek büyümektedir, karbapenem direnci kromozomal beta-laktamazlara, karbapenemazlara, geçirgenlikte ya da penisilin bağlayan proteinlere bağlanma

afinitesinde değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir. *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Bacteroides fragilis* ve diğer bakterilerde, karbapenemlere karşı direnç kazandıran, plazmidler tarafından kodlanan metallokarbapenemazlar saptanmıştır. Karbapenemlerin aşırı kullanımı diğer beta-laktamlara dirençli olabilen çoğul dirençli patojenlerin (örneğin *S. maltophilia*, *B. cepacia* ya da *Acinetobacter* spp.) seçilmesine yol açabilir. Karbapenemler, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* ve diğer gram-negatif çomaklarda; diğer beta-laktam antibiyotiklere direnç sağlayan, fakat karbapenemleri etkilemeyen beta-laktamazların oluşturulmasını uyarabilir.

Glikopeptidler: Gram-pozitif koklar, özellikle *S. aureus*, son yıllarda en sık karşılaşılan YBÜ patojenleri arasındadır. Direnç sorunu nedeniyle de tedavi giderek zorlaşmaktadır. Glikopeptidler hemen tüm gram-pozitif koklara etkili ajanlardır. Gram-negatif çomak etkinlikleri yoktur. Glikopeptidlerden klinik kullanımda olanlar vankomisin ve teikoplanindir. Günümüzde önemli bir direnç sorunu olmamakla birlikte, daha önce belirtildiği gibi stafilokoklarda vankomisin MİK değerlerinde artış sözkonusudur, yine de günümüzde direnç sorunu nedeniyle stafilokok infeksiyonlarında, çoğu YBÜ'de ampirik tedavide ilk seçenek ajanlardır. Ancak enterokok direnci konusunda çok dikkatli olmak gerekir.

Florokinolonlar: Florokinolonlar gram-negatif çomaklara karşı mükemmel etkinlik yelpazesine ve gram-pozitif koklara karşı orta derecede etkinliğe sahiptir. Florokinolonlar beta-laktamazlardan etkilenmediklerinden beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili olabilir. Florokinolonlara karşı hızla direnç gelişebilir ve bu antibiyotik sınıfının etkinliğini azaltabilir. Direnç DNA girazı, bakteri hücre duvarı geçirgenliğini ya da her ikisini birden etkileyen mutasyonlara bağlı olabilir. DNA girazı değiştiren kromozomal mutasyonlar sadece kinolonlara direnç kazandırabilir, fakat bakterinin hücre duvarı proteinlerindeki değişiklikler birçok antibiyotiğe karşı (beta-laktamlar dahil) direnç kazandırabilir. Direncin ortaya çıkmasındaki risk faktörleri daha önce florokinolon tedavisi görmüş olmak, *P. aeruginosa* infeksiyonlarında monoterapi ve uzun süreli profilaksidir. Florokinolonlara kar-

şı direnç önce *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'ta bildirilmiştir. Birçok merkezde *P. aeruginosa* ya da *S. aureus* suşlarının %30-50'si florokinolonlara dirençlidir. Gram-negatif enterik çomaklarda direnç florokinolonların kullanıma girmesini izleyen ilk 3 yılda çok seyrek görülmüş, fakat son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır. *P. aeruginosa*'da siprofloksasine karşı direnç nozokomiyal suşlarda daha hızlı artmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklerle kolaylıkla tedavi edilebilecek infeksiyonlarda aşırı florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Yeni Antibiyotikler: Henüz ülkemizde bulunmayan ancak yurtdışındaki birçok merkezde prelinik araştırmaları yapılmış ve hatta bazı ülkelerde kullanılmakta olan iki antibiyotik grubu bulunmaktadır. Bu ajanlar streptograminler ve oksazolidinonlardır. Streptograminler, ribozomun 50S alt birimine etki ederek protein sentezini inhibe ederler. Grup A streptograminler, peptidil transferaz katalitik merkezinin donör P bölgesine ve akseptör A bölgesine substratın bağlanmasını inhibe ederler, bu da elongasyon basamağını önler. Grup B streptograminler, indirekt olarak peptid zincir oluşumunu etkiler, donör bölgesinden inkomplet peptidlerin salınımına neden olur. Etki spektrumu; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus hemolyticus* ve *Listeria monocytogenes* için MİK değeri 1 mg/L olarak belirlenmiştir. Beta-laktamlara, makrolidlere, florokinolonlara ve glikopeptid antibiyotiklere dirençli olanlar da dahil olmak üzere gram-pozitif koklar, kinupristin/dalfopristin (Q/D)'ye duyarlıdır. Q/D, penisilin ve makrolidlere duyarlı ve dirençli pnömokoklara etkilidir. Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar ve streptokoklar da Q/D'ye duyarlı olarak bulunmuşlardır. Enterokoklar, Q/D'ye değişken duyarlık gösterir. *E. faecalis*'in duyarlılığının az olmasına karşın *E. faecium* duyarlıdır. Vankomisin dirençli *E. faecium*'a da in vitro etkili bulunmuştur. Linezolid, oksazolidon grubundan bir antibiyotiktir. Özellikle gram-pozitif bakteriler üzerine etkilidir. Penisilin ve sefalosporine dirençli *S. pneumoniae*, MRSA ve VRE infeksiyonlarında etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Vankomisinle kıyaslandığında, oral biyoyararlanımı %100 olduğu için hastaların tedavilerini ayaktan alması büyük rahatlık sağlayacaktır. Bazı çalışmalarda etkinlik açısından van-

komisine eş değer olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda ise bakteriyostatik olduğu dikkat çekilmektedir. Bir diğer oksazolidinon ise eprezolid hakkında yeterli çalışma henüz yoktur. Ülkemizde glikopeptid-intermediate *S. aureus* (GISA), vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA), VRE'ler henüz olgu bildirmesi ve ufak epidemiler olarak görülmektedir. Bununla beraber hastanelerimizin gözbebeği olan YBÜ'lerin yüksek mortalite hızına ulaşmaması için öncelikle en sık ölüm nedenlerinden biri olan infeksiyonun az görülmesi, görülse de sorunsuz bakterilerin etken olması hepimizin ortak arzusudur. Yine bu amaç; izolasyon önlemlerine uyulması, özellikle el yıkama, eldiven kullanma, hasta bakıcı eğitimleri ile mümkün olacaktır. Antibiyotik kullanım ilkelerinin, bu ünitelerde de şaşmaz bir doğru olarak uygulanması ortak çabamız olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Yoğun bakım birimi infeksiyonları ve konsültasyonları. Eraksoy H, Yenen OŞ (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000;87-94.
2. Akça O. Yoğun bakımda nozokomiyal pnömoniler: Klinik yaklaşım ve prognoz. İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 1996.
3. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the united states: Increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis 1997;24:211-5.
4. Bahoric A. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the united states. Am J Med 1991;91(Suppl):185-91.
5. Bostic GD, Perri MB, Thal LA, Zervos MJ. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:109-12.
6. Bush KC, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin. Japan: 1996. MMWR 1997;46:624-6.
8. Chenoweth C, Lynch JP III. Antimicrobial resistance: Implications for managing respiratory failure. Current Opinion Pul Med 1997;3:159-69.
9. Clarke DE, Kimelman J, Raffin TA. The evaluation of fever in the intensive care unit. Chest 1991;100: 213-20.

10. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumoniae and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:792-6.
11. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108:1-16.
12. Çakar N, Tütüncü A. Yoğun bakım birimine yataş sebepleri, invaziv girişimler ve infeksiyon sorunu. *Klimik Derg* 1996;9:3-5.
13. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:281-94.
14. Flaherty J, Weinstein R. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-48.
15. Goetz A, Yu VL. The intensive care unit: The hottest zone. *Current Opinion Infect Dis* 1997;10:319-23.
16. Gold H, Moellering RC Jr. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
17. Hancock REW, Speert DP. Antibiotics for *Pseudomonas* and related infections. In: Dodge JA, Brock DJH, Wilddicome JH (eds). *Cystic Fibrosis: Current Topics*. New York: John Wiley & Sons INC 1996: 245-66.
18. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23:779-84.
19. Kunin CM. Urinary tract infections. Detection, Prevention, and Management. 5th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins 1997:226-78.
20. Lambert T, Gerbaud G, Bouvet P, Vieu JF, Courvalin P. Dissemination of amikacin resistance gene aph A6 in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1244-8.
21. Lynch JP III. Combination antibiotic therapy is appropriate for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Semin Respir Infect* 1993;8:268-84.
22. Maki S. Risk factors for nosocomial infection in intensive care: Device vs nature and goals for next decade. *Arch Intern Med* 1989;70:719-32.
23. Mouton YJ, Beuscart CM. Respiratory tract infections and resistance in the intensive care unit. *Current Opinion Infect Dis* 1994;7(Suppl 1):23-9.
24. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michelbriand Y, Labia R. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 1993;37:862-9.
25. Özsüt H. İnfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonları: Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonları. İstanbul: Office Print 1996.
26. Reed II RL. Antibiotic choices in surgical intensive care unit patients. *Surg Clin North Am* 1991;71: 765-89.
27. Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, Engquist A, Frimodt-Moller N. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish University Hospital. *J Antimicrob Agents Chemother* 1993;32:633-42.
28. Saltoğlu N. Streptograminler. Eraksoy H, Yenen OŞ (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji* 2000. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000; 253-8.
29. Sieradzki K, Tomasz A. Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1997;179:2557-66.
30. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994;20:2-6.
31. Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
32. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infection in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994; 20:1-4.
33. Vahaboğlu H, Hall LMC, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from İstanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
34. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G ve ark. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
35. Vila J, Navia M, Ruiz J, Casals C. Cloning and nucleotide sequence analysis of a gene encoding an OXA-derived beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2757-9.
36. Wishart MW, Riley TV. Infection with *Pseudomonas maltophilia*: Hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust* 1976;2:710-12.
37. Yang YJ, Wu PJ, Livermore Dm. Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:252-5.