



Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Pozitif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu

Sercan ULUSOY*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde tedavi ve izlemleri yapılan hastaların hastane enfeksiyonu gelişimi açısından çok büyük bir risk altında oldukları iyi bilinmektedir. Gerçekten de hastanede gelişen enfeksiyonların %20-25'inin YBÜ'de görülmesi dikkat çekicidir. Üstelik, bu enfeksiyonlarda etken olan bakterilerin antibiyotiklere son derece dirençli hastane kökenleri olması tedavide de önemli sorunlara yol açmakta, mortalite ve morbiditenin yüksek olmasına neden olmaktadır. Gram-negatif bakterilerin yoğun bakım enfeksiyonlarındaki rolleri ve direnç sorunları zaten çok iyi bilinmektedir. Günümüzde aynı sorun gram-pozitif bakteriler için de geçerlidir. 1986-1997 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki hastanelerde "National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)" hastanelerindeki YBÜ'lerde bakteremi etkenleri arasında ilk üç sırayı koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) (%33.5), *Staphylococcus aureus* (%13.4) ve enterokoklar (%12.8) almaktadır. Nozokomiyal pnömonilerde en sık etkenler sıralamasında *S. aureus* (%17.4) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%17.4) ilk sırayı paylaşırken, cerrahi alan infeksi-

yonlarında da ilk üç sırada enterokoklar, KNS'ler ve *S. aureus*'un yer aldığı bilinmektedir^[1]. Ülkemizdeki birçok merkezde YBÜ enfeksiyonlarından soyutlanan bakteriler arasında ilk beş sıra içinde gram-pozitif bakterilerin mutlaka yer aldığı görülmektedir. Akdeniz ve Atatürk Üniversiteleri'nde yoğun bakım enfeksiyonu etkenleri arasında *S. aureus* ilk sırada yer almaktadır^[2].

Gerçekten de gram-pozitif bakteriler giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmalarının yanı sıra, ileri derecedeki antibiyotik direnci nedeniyle de ciddi bir sorun haline gelmişler ve bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar son yıllarda yeniden önem kazanmaya başlamıştır^[3].

Anaerob gram-pozitif koklar, *Clostridium* ve *Bacillus* türleri, viridans streptokoklar ve beta-hemolitik streptokoklarda günümüzde önemli bir direnç sorunu dikkat çekmemektedir. Pnömonoklarda penisilin direnci yanında diğer antibiyotiklere de çoğul direnç görülmesi önemli bir konu olmakla beraber, bu bakterilerin hastane enfeksiyonu etkeni olarak nispeten ender olarak soyutlanmaları ve enfeksiyonlarının

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 10.12.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 15.12.2002

tedavisinde başka seçeneklerin bulunması nedeniyle şimdilik çok büyük bir sorun yoktur. Ancak stafilokoklardaki metisilin direncinin ardından azalmış glikopeptid duyarlılığının ortaya çıkması, enterokoklardaki glikopeptid ve yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) bu bakterilerle oluşan infeksiyonların ayrı bir önem kazanmasına neden olmuştur^[4-7]. Ne yazık ki sonunda korkulan olmuş ve 2002 yılında ABD'den minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) 32 mg/L'nin üzerinde olan vankomisine dirençli iki ayrı *S. aureus* kökeni [VRSA, glikopeptid rezistan *S. aureus* (GRSA)] bildirilmiştir^[8,9]. Bu yazıda daha ziyade, hastane infeksiyonlarının en sık rastlanan gram-pozitif bakterileri olan ve tedavilerinde önemli sorunlarla karşılaşılan enterokok ve stafilokoklardaki direnç sorunları ele alınacaktır.

ENTEROKOK İNFEKSİYONLARI ve DİRENÇ SORUNLARI

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem (GİS) florasının bir üyesi olan ve yakın zamanlara kadar infeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilen enterokoklar; günümüzün önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır^[3,10,11]. Çünkü, yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, bu patojenin yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabilmekte, dolayısıyla el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde bu kişilerin elleri aracılığı ile hastane içinde kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu tür dirençli enterokoklar sağlık çalışanlarının, hatta hastaların GİS'inde kolaylıkla kolonize olabilmekte ve hastane içinde yayılımları için adeta bir rezervuar oluşmaktadır^[10,12-14].

Birçok hastanede nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan enterokoklar nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının ortalama %16'sından, nozokomiyal yara infeksiyonlarının %12'sinden ve nozokomiyal bakteremilerin %9'undan sorumludur^[3,13]. NNIS verilerine göre ABD'de tüm hastane infeksiyonlarının en sık rastlanan ikinci, nozokomiyal bakteremilerin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler^[14]. Nozokomiyal infeksiyonların değişen epidemiyolojisi, bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların giderek artacağını düşündürmektedir.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium*, infeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına göre gastrointestinal traktüs, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunur. Önceleri düşük infeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak düşünülen bu bakterilerin artık bakteremi ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca, batin içi infeksiyonlar, pelvik ve üriner traktüs infeksiyonlarından da sorumludurlar. Daha az olarak menenjit, selülit ve pnömoni nedeni de olabilirler^[7,14].

Enterokoklar, çok sayıda antibiyotiğe karşı intrinsek (kromozomal) direnç gösteren bakterilerdir. Beta-laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) dahil birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak dirençlidirler. Beta-laktamlara olan kısmi dirençleri penisilin bağlayan proteinlerinin (PBP) bu ajanlara karşı düşük afinitesi nedeniyle. Üstelik, hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili değildir. Aminoglikozidlerin hücre duvarından yeterince geçememeleri nedeniyle bu ajanlara karşı düşük düzeyde direnç gösterirler. Makrolid ve linkozamidlere de benzer mekanizma ile düşük düzeyde dirençlidirler. İn vitro olarak TMP-SMZ'ye duyarlı görünseler de ekzojen folat kaynaklarını kullanma yeteneğinde olduklarından bu ajana da dirençlidirler.

İntrinsek direncin dışında diğer bir sorun da ekstrinsek (kazanılmış) dirençtir. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı çok kolay direnç geliştirebilme yeteneğine sahip olup bu yolla tetrasiklinlere, makrolidlere, linkozamidlere ve kloramfenikole dirençli hale gelmişlerdir. Çok sayıdaki farklı aminoglikozid modifiye edici enzimleri ile YDAD gösterirler^[7,13,15-18]. Bütün bunlara ilave olarak; son yıllarda ortaya çıkan plazmid kökenli beta-laktamaz direnci de başka bir sorundur. Çoğu enterokok beta-laktamazları yüksek düzey gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmıştır^[19]. Florokinolon direnci ise çok yüksek boyutlara ulaşmıştır. Ama günümüzdeki en büyük sorun olan enterokoklardaki vankomisin direnci ise klinik olarak ilk kez 1988 yılında tanımlanmış ve ardından hızla tüm ABD ve

Avrupa'ya yayılmıştır^[19]. 1991 yılında Wade ve arkadaşları ilk kez hem vankomisine ve penisiline dirençli hem de YDAD gösteren *E. faecium* kökenini tanımlamışlardır^[20]. Daha sonra NNIS tarafından 1989 yılında %0.3 olan vankomisin dirençli enterokok (VRE) oranının 1993 yılında %7.9'a yükseldiği ve bu oranın YBÜ'de daha da yüksek olduğu açıklanmıştır^[10]. Glikopeptid direnci daha ziyade *E. faecium*'da olup, *E. faecalis*'te daha azdır^[10,11,15,16, 21,22]. Gerek intrinsek direnç gerekse hızlı gelişen çoklu ilaç direnci genlerini taşıyan bu kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisi için günümüzde etkili bir rejim bulunamaması, sorunun büyüklüğünü göstermektedir. Gerçekten glikopeptid dirençli kökenlerin çoğu tedavi edilemeyen infeksiyonlara neden olmaktadır^[10,11,18,20,23].

Enterokoklarda Vankomisin Direncinin Mekanizması

Enterokoklarda; farklı klinik öneme sahip VanA, VanB, VanC, VanD ve VanE olarak adlandırılan beş adet direnç fenotipi tanımlanmıştır^[10,24]. VanA ve VanB fenotipleri hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'da görülür. VanA fenotipi hem vankomisine (MİK > 256 mg/L) hem de teikoplanine (MİK > 32 mg/L) yüksek düzeyde direnç gösterir. VanA direnci indüklenebilir ve aktarılabılır bir dirençtir. *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans* ve *Enterococcus mundtii*'de de saptanmıştır^[24]. Klinik anlamı en önemli olan direnç fenotipidir. Ülkemizde ilk kez Vural ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden bildirilen VRE'ler, günümüzde hemen hemen tüm üniversite hastanelerinden bildirilmeye başlanmıştır. Bugün, sayıları 20'yi geçen, Türkiye'de saptanmış VRE kökenlerinin tümü VanA fenotipindedir^[25]. Ülkemizdeki VRE sorunu şimdilik çok önemli boyutlarda olmasa bile, bir süre sonra büyük bir problem haline geleceği kesindir. Buna karşın bazı ülkelerde vankomisin direnci ürkütücü boyutlardadır. Örneğin; ABD'de VRE oranı %15-20'lere ulaşmıştır^[10].

VanB fenotipi indüklenebilir özelliktedir. Değişik düzeylerde vankomisin direnci (MİK: 16-256 mg/L) söz konusu olup, teikoplanine duyarlılık devam etmektedir. VanC fenotipi ise indüklenebilir ve intrinsek bir dirençtir. *Enterococcus gallinarum*'da saptanmış olup, bu kökenler düşük düzeyde vankomisin direnci gös-

terirler, ancak teikoplanine duyarlıdırlar. VanD ve VanE direnç fenotipleri çok az sayıda izolatta tanımlanmış olup, şimdilik çok önemli bir sorun olarak görünmemektedirler.

Bu direnç fenotipleri içinde genetik ve biyokimyasal yönden en ayrıntılı olarak araştırılan VanA fenotipidir. Vankomisin direncinden sorumlu genler Tn 1546 transpozonu üzerinde bulunmuştur. Bu transpozon enterokoklarda bulunan farklı plazmidlerle taşınır. Glikopeptid antibiyotikler peptidoglikan prekürsörlerine bağlanarak etki ederler. Pentapeptidin, serbest karboksil ucunda bulunan iki terminal D-alanine bağlanır ve peptidoglikan sentezini, dolayısıyla hücre duvarı sentezini engeller. VanA geni vankomisin varlığında bile hücre duvarı sentezini devam ettiren modifiye depsi-peptidlerin sentezini sağlayan VanA ligaz enzimini kodlar. VanH proteini; VanA ligaz enzimi için substrat üreten bir enzimdir. VanX konak hücre tarafından yapılan dipeptid prekürsörlerinin degradasyonu ile oluşan vankomisin direnci için gerekli olan bir diğer genidir. VanY ve VanZ aksesuar proteinlerdir. VanR ve VanS direnç genlerinin düzenlenmesinden sorumludur^[26].

VanB fenotipini kodlayan genler deneysel olarak klonlanmış ve bunların bakteri kromozomu üzerinde lokalize olduğu görülmüştür. Fakat, VanB ve VanC fenotiplerinin mekanizması çok iyi anlaşılabilmiştir. Bununla birlikte VanB ve VanC ligazlar VanA ligazlarla homoloji göstermektedir. VanA'nın aksine VanB ve VanC genleri plazmidler üzerinde yer alamazlar^[26].

VRE İnfeksiyonları İçin Risk Faktörleri

VRE'lere bağlı infeksiyonların gelişiminde değişik risk faktörleri saptanmıştır.

- Uzun süreli hospitalizasyon,
- YBÜ'de yatış,
- Hastane içinde koğuşlar arasında hasta nakli,
- Karaciğer transplantasyonunu takiben cerrahi reeksplorasyon gereksinimi,
- Enteral beslenme tüpü veya sükralfat kullanımı,
- İmmünyetmezlik ve nötropeni,
- Özellikle sefalosporin ve vankomisin başta olmak üzere, önceden antibiyotik kullanımı bunlar arasındadır^[10,26].

Antibiyotik kullanımı VRE infeksiyonları için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. IV vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, VRE kolonizasyonu ve infeksiyonları için önemli risk faktörleri arasındadır. Oral vankomisin VRE kolonizasyonu için bir risk faktörü olabileceğinden antibiyotiğe bağlı kolit tedavisinde ilk seçenek olarak kullanımından kaçınılması önerilmektedir^[26].

VRE'lere Bağlı İnfeksiyonların Klinik Önemi

VRE'lerle kolonizasyon oranları, bu bakterilere bağlı infeksiyon oranlarının çok üzerindedir. Bir çalışmada GİS'i kolonize eden bakterilerin %40'ı *E. gallinarum* olarak bulunmuş, ancak bunlara bağlı hiçbir infeksiyon saptanmamıştır^[16]. VRE bakteremili hastalarda mortalite oranı %60-70 civarındadır ve bunların yaklaşık yarısında ölüm direkt olarak infeksiyona bağlanmaktadır. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda VRE infeksiyonları yüksek oranda mortalite göstergesidir. Enterokokal infeksiyonla ilişkili mortalite düzeyi VRE bakteremili karaciğer hastalarında %46 olarak saptanmıştır. Bu oran vankomisine duyarlı enterokoklarla oluşan bakteremilerde görülen %25 mortalite oranına göre belirgin olarak yüksektir. Gerçekten VRE ve vankomisine duyarlı enterokok bakteremilerinin mortalite oranları arasında anlamlı farklılıklar vardır. Oysa ki; VRE'lerin, aynı türün vankomisine duyarlı kökenlerinden daha virülen olduklarına ilişkin hiçbir kanıt yoktur^[10].

Birçok nozokomiyal enterokokal bakteremi polimikrobiyal olmasına rağmen, birçok seride VRE bakteremilerinin %80-90'ı monomikrobiyal olarak bildirilmiştir. Çoğunlukla kateterle ilişkili olan bakteremilere ilaveten VRE'ler idrardan, intraabdominal apselerden, cerrahi sonrası yara infeksiyonlarından ve batin içindeki değişik infeksiyonlara bağlı uygulanan tüp ve drenlerden de soyutlanabilir. Rutin kültürlerde üreyen enterokokların infeksiyon veya kolonizasyon ayrımlarının yapılması, yani klinik önemlerinin saptanması her zaman kolay olmayabilir. Bu özellikle idrar veya solunum örneklerinden soyutlandığında veya polimikrobiyal infeksiyonlar içinde yer aldığı daha da zordur. Bu nedenle birçok olguda gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir^[10].

VRE İnfeksiyonlarında Tedavi

Ciddi enterokokal infeksiyonların geleneksel tedavisi hücre duvarı sentezini inhibe eden bir ajanla bir aminoglikozidin kombinasyonudur^[10,17,26,27]. Ancak başta *E. faecium* olmak üzere VRE'lere, özellikle de hem ampisilin hem de YDAD'li kökenlere bağlı infeksiyonların tedavisi büyük bir sorun oluşturmaktadır. Üstelik VRE'lere bağlı infeksiyonların tedavisini tam anlamıyla değerlendirebilecek kontrollü in vivo çalışmalar da yoktur. Bu konudaki bilgiler daha çok in vitro çalışmalar ve hayvan modelleri ile kısıtlıdır^[26]. Örneğin; Framow ve Venu-ti, hem VanA hem de VanB fenotipine sahip vankomisine dirençli, ampisiline yüksek düzeyde dirençli *E. faecium* kökenlerini incelemişler ve ampisilin, vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun, aminoglikozid duyarlı kökenlere karşı bakterisidal olmadığını göstermişlerdir^[28]. Leclercq ve arkadaşları, daptomisin ve gentamisin kombinasyonunun VRE'lere karşı bakterisidal olduğunu kanıtlamışlardır^[29]. Ancak daptomisinin ileri düzeydeki toksitesi bu kombinasyonun in vivo çalışmalarını engellemiştir. Çok merkezli bir çalışmada, 42 çoğul dirençli enterokok kökeninin tümü klo-ramfenikol, novobiyosin ve trospektomisin; %93'ü ise doksisisikline duyarlı bulunmuştur. Novobiyosin ile kinolon kombinasyonu additif etki gösterirken, doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonunun antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir^[26].

Siprofloksasin, rifampin ve gentamisin kombinasyonunun da in vitro bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni bir semisentetik streptogramin olan kinupristin/dalfopristin VRE'lere in vitro olarak etkili bulunmuş olup, in vivo çalışmaları devam etmekte, ancak çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Vankomisin ve siprofloksasin kombinasyonunun bazı VRE'lere sinerjik etkili olduğu da bildirilmiştir^[26].

Tavşan endokardit modelinde teikoplanin ve daptomisin tek başlarına ve gentamisinle kombinasyonlarının yüksek düzeyde glikopeptid dirençli *E. faecium* kökenlerine karşı etkinliği değerlendirilmiş ve tedavi için gereken serum düzeylerinin çok yüksek olduğu anlaşılmıştır. Florokinolonların tek başlarına etkinliklerinin çok kötü olmasına karşın siprofloksasinin, rifampisin ve gentamisin ile kombinasyo-

nu deneysel VRE endokarditi tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Oysa ki; birçok VRE kökeni rifampin ve gentamisine dirençlidir. Ayrıca, siprofloksasin ve novobiyosinin kombinasyonunun VRE endokarditli tavşanlarda baktereminin temizlenmesinde belirgin etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir^[17,26]. Bir başka deneysel endokardit çalışmasında ise vankomisin ve gentamisin kombinasyonu; orta düzey penisilin, yüksek düzey vankomisin ve düşük düzey aminoglikozid dirençli *E. faecium* kökenlerinde başarısız kalmıştır^[10,26].

Penisilin ve vankomisin kombinasyonu ile sinerjistik bakteriyostatik etki gözlenmiş, ancak mekanizması anlaşılammıştır. Penisilin, vankomisin ve gentamisinin üçlü kombinasyonu veya yüksek doz penisilin ve gentamisin kombinasyonu ile aktivitenin arttığı bildirilmiştir^[26]. Diğer bir yeni çalışmada hayvan endokardit modelinde beta-laktam ve vankomisin sinerjisi gözlenmiştir. Işın ilginç yanı, seftriakson-vankomisin-gentamisin kombinasyonu, penisilin-vankomisin-gentamisin kombinasyonuna göre baktereminin temizlenmesinde daha etkili bulunmuştur^[30].

VRE infeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda yeni yaklaşımlar hayvan modellerinde denenmektedir. Beta-laktam/beta-laktam kombinasyonları, beta-laktam/glikopeptid ve beta-laktam/florokinolon kombinasyonları bunlar arasındadır^[17]. Ancak hiçbirinin şu ana kadar anlamlı bir yararı saptanamamıştır. VRE'lere in vitro etkili, araştırma aşamasındaki diğer ajanlar arasında oksazolidinonlar, glisilsiklinler ve ketolidler vardır. LY-333328 olarak bilinen semisentetik glikopeptid, enterokoklara karşı bakteriyostatik olduğu kadar bakterisid etkisi ile oldukça iyi bir ajan olarak gözükmektedir. Tetrasiklinlere benzeyen yeni bir grup olan glisilsiklinler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle, oksazolidinonlar grubundan bir molekül olan linezolid VRE infeksiyonlarında iyi bir seçenek gibi gözükmektedir. Ülkemizde kısa bir süre sonra kullanıma girmesi beklenmektedir. Glisilsiklinlerin enterokoklara in vitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu bildirilmektedir^[10,26,31,32].

Özellikle VanA fenotipleri başta olmak üzere, VRE infeksiyonlarının optimal tedavisi halen bir soru işaretidir. VanB fenotipleri için teikoplanin seçilecek ilaç olabilir. Bakteremi, endo-

kardit ve ciddi infeksiyonlarda eğer köken YDAD değil ise bir aminoglikozid eklenebilir. 18-24 g gibi yüksek doz ampisilin, bu ajana dirençli olmayan kökenler için akılcı bir yaklaşım olabilir. VRE bakteremili nötropenik hastalarda daha düşük (2 g, her dört saatte bir) ampisilin ile gentamisin kombinasyonunun bakteri klerensini sağlayamadığı gözlenmiştir. Yüksek doz devamlı infüzyonla verilen ampisilin (20 g) veya ampisilin-sulbaktam (30 g) ile aminoglikozid kombinasyonu VRE bakteremisinde başarıyla kullanılmıştır.

Bir başka çalışmada, karaciğer transplantlı bir hastada gelişen VRE bakteremisinde gentamisinle kombine edilmiş günde 20 g ampisilin (ortalama serum düzeyi 103 mg/L) tedavisi ile başarısızlık bildirilmiştir^[22]. Aynı çalışmada daha sonra ampisilin yerine günde 30 g ampisilin-sulbaktam (20 g ampisiline eş değer, ortalama serum düzeyi 130 mg/L) uygulanmış ve bakteremi tedavi edilmiştir. Araştırmacılar bu başarıyı ampisilin-sulbaktamın ampisiline kıyasla *E. faecium*'a karşı az da olsa daha iyi bir aktiviteye sahip olmasına bağlamışlardır (sırasıyla MİK 32 mg/L, 64 mg/L). Burada bir beta-laktamaz üretimi söz konusu değildir. Aslında bazı kökenlerin gerçekten ampisilin-sulbaktama ampisiline oranla bir dilüsyon daha duyarlı oldukları bilinen bir gerçekse de bu yaklaşımın bir yararı olacağı kuşkulu karşılanmaktadır.

Kloramfenikol; çoğul ilaç dirençli *E. faecium*'un birçok kökenine karşı in vitro aktivitesi bulunan birkaç ajandan biridir. Bu ilaç VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış ve sınırlı (mortalitede azalma yok) veya orta derecede (%53 klinik yanıt) bir başarı elde edilmiştir^[10,11]. VRE'lerin bir kısmı tetrasiklinlere duyarlı olabilir. Doksisisiklin sıklıkla diğer ilaçlarla kombine olarak VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır, iyi sonuçlar bildirilmekle birlikte gerçek başarı oranlarını değerlendirmek güçtür. Novobiyosin ve siprofloksasin kombinasyonları ile çalışmalar vardır. Ancak yüksek relaps oranları bildirilmiştir. Günümüzde çok sık görülen kinolon direnci nedeniyle bu tür kombinasyonlar etkisizdir. Ayrıca, tek başına novobiyosin kullanımı da çok hızlı direnç gelişimine yol açar. Nitrofurantoin birçok VRE kökenine etkilidir. Üriner sistem infeksiyonu düşünüldüğünde alternatif bir ajan olarak düşünülmelidir^[10,26].

Dalfopristin-kinupristin, streptograminler grubundan bakteriyostatik etkili olan ve vankomisin dirençli *E. faecium*'un birçok kökenine etkili bir antibakteriyel ilaçtır. Ancak *E. faecalis*'e karşı etkisizdir. Hatta *E. faecium* enfeksiyonu tedavisi sırasında *E. faecalis* süperenfeksiyonu bildirilmiştir. Tedaviden sonra relapsla birlikte ilacın MİK değerlerinde yükselmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte vankomisin dirençli *E. faecium*'a bağlı çok değişik enfeksiyonlarda çok sayıda hastada belirgin başarı oranları bildirilmiştir^[33].

Tedaviye; çok sayıda pozitif kan kültürü olan hastalarda, in vitro duyarlılık sonuçlarına göre başlanmalıdır. Tek bir pozitif kan kültürüne daima tereddütle bakmalıdır. Tek pozitif kan kültürü hastaların büyük çoğunluğunun derideki VRE kolonizasyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Çok sayıda kan kültürü alma alışkanlığı edinilmeli ve tedavi klinik bulgulara dayandırılmalıdır. *E. faecium* bakteremilerinde yüksek mortalite vardır. Ancak bunun altta yatan hastalıklar, virülans faktörleri veya antibiyotik direncine mi bağlı olduğu konusu belirsizdir^[10,26].

VRE'lerin Nozokomiyal Yayılımı ve Kontrolü

Klasik olarak enterokok enfeksiyonlarının endojen floradan köken aldığı düşünülür. Ancak günümüzde bu bakterilerin nozokomiyal yayılım gösterdikleri de anlaşılmıştır. Moleküller epidemiyolojik teknikler kullanılarak tek bir enterokok kökeninin yayılmasıyla çeşitli salgınlar bildirilmiştir. VRE, sağlık personelinin ellerinde, çevrede, değişik yüzeylerde çok uzun süre canlı kalabilmektedir. VRE salgını sırasında epidemik köken intravenöz pompalardan, monitörlerden, yatak başındaki dolap ve masalardan, tansiyon cihazlarından, stetoskop gibi birçok eşyadan üretilebilmektedir^[26].

Yukarıda sözü edilen direnç özellikleri göz önüne alındığında VRE'lerin hem hasta hem klinisyen hem de sağlık kuruluşu için çok önemli bir problem oluşturdukları anlaşılmaktadır. VRE ile infekte hastalar enfeksiyonla savaşta çok büyük olasılıkla yenilgiye aday olan kişilerdir. Günümüzde çoğul dirençli VRE'lere gerçekten etkinliği kanıtlanmış uygun bir seçenek bulunmaması nedeniyle çabalar daha ziyade bu bakterilerin hastane ortamında yayılımının engellenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastane enfeksiyon kontrol prosedürleri ve labora-

tuvar desteği ve personel eğitimi bu konuda çok önemlidir.

VRE'lerin nozokomiyal yayılımının kontrolüne ilişkin "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından yapılan öneriler şunlardır:

- a. Vankomisinin bilinçli ve ihtiyatlı kullanımı,
- b. Hastane tıbbi personelinin eğitimi,
- c. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin çalışması,
- d. Eldiven giyme, el yıkama gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin kuralına uygun şekilde uygulanması^[10].

1980'li yıllarda hastanelerde vankomisin kullanımı belirgin şekilde artma göstermiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu ilacın kullanımının kısıtlanmasının VRE salgınlarının kontrolünde belirgin derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve *C. difficile* kolitine sık neden olan ajanların kullanımını kısıtlayan politikaların da etkili olduğu belirtilmektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin çok ciddi uygulanmasının VRE salgınlarını önlemede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Hastada sonradan gelişecek bir enfeksiyon riskini, kolonize hastalara uygulanan enfeksiyon kontrol prosedürleri ile ilişkili hastane giderlerini ve çevredeki VRE rezervuarlarını azalttığı düşüncesiyle VRE'lerin gastrointestinal kolonizasyonunun eradikasyonunun yararı olduğu da öne sürülmüştür. Novobiyosin ile tetrasiklin veya doksisisiklin kombinasyonu, sekiz hastanın yedisinde dışkıdan VRE eradikasyonunda başarısız olmuştur. Oral basitrasine daha iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak gastrointestinal eradikasyonun yararı hakkında kesin bir şey söyleyebilmek mümkün değildir^[10,26].

STAFİLOKOK İNFEKSİYONLARI ve DİRENÇ SORUNLARI

S. aureus gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden biridir^[34]. Gram-pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonlara neden olur^[35,36]. Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alın-

mayan KNS'ler de günümüzün en önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadırlar. Özellikle *Staphylococcus epidermidis* damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz şantları, damar greftleri ve protez kalp kapakları infeksiyonlarının en önemli etkenidir^[34,36]. Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden önce ciddi stafilokokal infeksiyonların prognozunun son derece kötü olduğu bilinmektedir. 1940 yılında penisilin kullanıma girmesiyle bu infeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) kullanımını kısıtlamıştır. Penisilinaz üretimi ilk kez 1944 yılında saptanmış ve bu tür kökenlerin hastane ortamındaki sıklığı iki yıl gibi kısa bir süre içinde %60'a yükselmiştir. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiş ise de bir yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenleri ortaya çıkmış ve giderek yayılmıştır^[34].

Metisilin direncinin yayılımı ilk ortaya çıktığı 1960 yılından sonra nispeten yavaş olmuştur. Ancak 1970'li yılların ikinci yarısında, büyük olasılıkla sefalosporinlerin o yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmasına bağlı olarak çok hızlanmıştır. Günümüzde MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) kökenlerinin görülme sıklığı çok artmış olmakla beraber ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Örneğin; Danimarka'da %0.1 olan metisilin direnç oranı, Japonya'da %60'lara kadar çıkabilmektedir. ABD'de eyaletler arasında %5 ile %40 arasında değişmektedir^[35-38]. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kalp Damar Cerrahisi ve Nöroşirürji kliniklerinin YBÜ'lerinde metisilin direnci %80'in üzerindedir^[39]. Hastane kökenlerindeki metisilin direnci, toplumdan soyutlanan kökenlere oranla belirgin olarak fazladır. Metisiline dirençli kökenlerin birçok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü; metisiline dirençli kökenlerin ne-

den olduğu infeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır^[38,40]. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisin yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kalmıştır^[34,40,41]. Daha sonra klinik kullanıma giren teikoplanin bir diğer glikopeptid olarak bu alandaki yerini almıştır^[41,42]. Kırk yılı aşkın bir zamandır kullanımında olmasına rağmen stafilokoklarda çok yakın zamana kadar vankomisin direncinin görülmemesi ilginçtir. Bunda yan etkileri ve fiyatı nedeniyle kullanımının geçmiş yıllarda nispeten kısıtlı olmasının da rolü olabilir. Ancak son yıllarda glikopeptid kullanımının belirgin şekilde arttığı çok iyi bilinmektedir. Çünkü, metisilin dirençli stafilokoklar ve bunların neden olduğu infeksiyonlar belirgin derecede artmıştır. Ayrıca, diğer antibiyotiklere dirençli enterokok ve *Corynebacterium* infeksiyonlarının giderek artması, bazı penisiline dirençli pnömokok infeksiyonlarında ve *Clostridium difficile* enterokolitinde daha sık kullanılır olması yaygın vankomisin kullanımının diğer nedenleridir. Yaygın kullanım, glikopeptid direncinin ortaya çıkmasındaki en önemli faktör olmuştur. Aslında vankomisine karşı duyarlılık azalması ilk olarak, daha az virülen olduğu düşünülen KNS'lerde bildirilmiştir^[34,36]. Artmış MİK değerleri *Staphylococcus haemolyticus* ve *S. epidermidis*'te gösterilmiştir. Halbuki, *S. aureus*'un enterokoklardan daha virülen, kolonize personel aracılığı ile hastane ortamında kolayca yayılabilen, olumsuz çevre koşullarına adapte olabilme ve hemen tüm yeni antibiyotiklere kolayca direnç geliştirme yeteneğinde olan bir bakteri olması nedeniyle *S. aureus*'ta glikopeptid direncinin daha sonra gelişmesi ilginçtir. Nitekim, 1997 yılında önce Hiramatsu tarafından Japonya'da, daha sonra CDC tarafından ABD'de vankomisine duyarlılığı azalmış (MİK= 8 mg/L) ilk *S. aureus* kökenleri bildirilmiştir^[4,6]. Bu kökenler vankomisin-intermediate *S. aureus* (VISA) veya glikopeptid-intermediate *S. aureus* (GISA) olarak adlandırılmışlardır^[34]. Ne yazık ki, 2002 yılının ikinci yarısında ABD'de arka arkaya iki vankomisin dirençli *S. aureus* (MİK > 32 mg/L) kökeni (VRSA, GRSA) bildirilmiş ve böylece bu tür bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde elimizdeki son silah da etkisiz hale gelmiştir^[8,9].

Stafilokoklardaki glikopeptid direncinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak VRE'lerdeki glikopeptid direncinden farklı bir mekanizma ile oluştuğu bilinmektedir. Günümüze değin az sayıda bildirilen glikopeptid dirençli klinik izolatlarda bazı biyokimyasal ve fenotipik değişiklikler dikkati çekmektedir.

- a. Moleküler ağırlığı 35, 37 veya 39 kDa olan bir veya birkaç yeni proteinin aşırı üretimi,
- b. PBP2'de modifikasyonlar (yüksek molekül ağırlıklı PBP),
- c. Peptidoglikan tabakasının çapraz peptid bağlarında yapısal değişiklikler,
- d. Koagülaz aktivitesinde azalma,
- e. Lizostafin duyarlılığında azalma,
- f. Hücre duvarı kalınlığının ve hücre çapının artması^[34].

VRE'lerde bir D-laktat şeklinde sonlanan bir depsi-peptid peptidoglikan prekürsörü sentezlendiği anlaşılmıştır. Bu prekürsörler glikopeptidlere karşı çok düşük afinite gösterirler ama peptidoglikan sentezi için bir substrat görevi görürler. VanH; böyle dirençli enterokoklarda D-laktat üretiminden sorumlu plazmid tarafından kodlanan bir enzimdir. Bu nedenle, laboratuvarında elde edilmiş glikopeptide dirençli bir *S. aureus* izolatında D-laktat dehidrogenaz (D-LDH) enziminde (yapı ve işlev açısından VanH'ye benzeyen bir enzim) bir artış saptandığından, *S. aureus*'daki glikopeptid direncinin D-laktat terminali bulunan öncü maddenin yapımına bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür. Bununla beraber D-LDH'yı kodlayan enzimin inaktivasyonu, bunun glikopeptid direnci için gerekli olmadığını göstermiştir. Dahası, yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC) analizleri göstermiştir ki; D-LDH aşırı üretimine rağmen D-laktat prekürsörü içermeyen dirençli kökenler de vardır. Bir vankomisin-dirençli *S. haemolyticus* kökeninde az miktarda D-laktat peptidoglikan prekürsörü saptanmıştır. Bu nedenle *S. haemolyticus*'daki vankomisin direncinde bu prekürsörlerin bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir^[22,34].

Son zamanlarda birçok laboratuvar kökenli VRSA mutantlarında bunların duyarlı ebeveynleriyle karşılaştırıldıklarında PBP2 üretiminin arttığı saptanmış ve artmış PBP2 üretiminin glikopeptid direnci için bir neden olabileceği düşünülmüştür. Çünkü PBP2 ve vanko-

misin; peptidoglikan prekürsörünün D-ala-D-ala terminal ucu için yarışacaklardır. Japonya'da saptanan, vankomisine düşük düzeyde direnç gösteren bir klinik *S. aureus* izolatında da benzer şekilde artmış PBP2 üretiminin saptanması bu görüşü desteklemektedir. Bu gözlemler vankomisine düşük düzeyde dirençli, klinikten soyutlanmış *S. aureus* kökenlerinin laboratuvarında elde edilmiş dirençli mutantlarla benzer fenotipe sahip olduklarını düşündürmektedir^[34].

Son zamanlarda vankomisin dirençli laboratuvar kökenlerinde PBP2 üretiminde artışın yanı sıra otolitik aktivitede azalma saptanmıştır. Azalmış otolitik aktivitenin vankomisine dirençli klinik izolatlarda da görülüp görülmeyeceği daha ilerideki çalışmalarla açığa çıkacaktır.

Stafilokok İnfeksiyonlarında Tedavi

Metisiline duyarlı kökenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde penisilinaze dirençli penisilinler hala ilk seçenek ilaçlardır^[34,35,40]. Sefalotin ve sefazolin gibi birinci kuşak sefalosporinler ise iyi birer alternatifler. Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin gibi beta-laktamların sırasıyla sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonlarının da metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yararlı oldukları kanıtlanmıştır^[34]. Metisiline duyarlı stafilokoklara bağlı endokarditli hastalarda beta-laktamlara oranla vankomisin alanlarda ateş ve bakteremilerin daha uzun süreli olduğu ve beta-laktamlara oranla belirgin tedavi başarısızlıkları saptandığı bilinmektedir. Vankomisin in vitro olarak nafsiline oranla daha yavaş bir öldürme hızına sahiptir ve tavşanlardaki deneysel metisilin duyarlı stafilokoklara bağlı subkütanöz apselerin tedavisinde nafsilin ve sefazoline göre etkinliği daha azdır^[43]. Bu nedenle, metisiline duyarlı stafilokokların tedavisinde glikopeptidler rutin olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, glikopeptidler pahalı ve özellikle vankomisin toksik bir ilaçtır. Ayrıca, *S. aureus*'ta son zamanlarda saptanan duyarlılık azalması nedeniyle sık kullanımın direnç gelişimini hızlandırması kaçınılmazdır.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde altın standart glikopeptidlerdir^[38]. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)

de bu tür MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Ancak damar içi ilaç kullananların stafilokokal infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin, bu ajana oranla belirgin olarak etkili ve güvenli bulunmuştur. Üstelik TMP-SMZ direnç bölgesel farklılıklar gösterir. Bu nedenle ciddi MRSA infeksiyonlarında glikopeptidler tercih edilmelidir^[34]. Başlangıçtaki in vitro çalışmalar değişik florokinolonların MRSA'lara karşı oldukça etkin olduğunu göstermesine karşın, hızlı direnç gelişimi bu ilaçların kullanımını ve yararını belirgin olarak kısıtlamıştır.

Son zamanlarda sentetik bir glikopeptidin (LY-333328) MRSA ve vankomisin dirençli *E. faecium* (VDEF)'a etkili olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre bu ilaç metisilin dirençli stafilokoklara vankomisinden daha etkili görünmektedir. Bu ilaç gentamisin veya rifampisinle birlikte MRSA, MRSE ve VDEF kökenlerine sinerjistik etkilidir. VRSA'ya karşı etkinliği ise sınırlıdır^[32].

Stafilokoksik olduğu düşünülen bir infeksiyonun ampirik tedavisi için antimikrobiyal ilaç seçimi stafilokoklardaki bölgesel metisilin direnç oranını yansıtmalıdır. Metisilin direncinin muhtemelen yüksek olduğu klinik ortamında glikopeptidler ampirik tedavide seçilecek ilaç olmalıdır. Diğer durumlarda penisilinaze dirençli bir penisilin yeterli olacaktır^[34,38].

Stafilokok infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi tartışmalı ve netleşmemiş bir konu olma özelliğini sürdürmektedir. Farklı teknikler ve kriterler kombinasyon rejimleriyle ilgili in vitro çalışmaların sağlıklı sonuçlar vermesini engellemektedir. Dahası, hasta popülasyonlarındaki, kökenler arasındaki ve infeksiyonların lokalizasyonları arasındaki farklılıklar klinik çalışma sonuçlarının yorumlanmasını ve değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ciddi stafilokok infeksiyonlarının kombine tedavisiyle ilgili fazla çalışma yoktur^[38]. MRSA infeksiyonlarının kombine tedavisinde vankomisine rifampisin, aminoglikozid veya fusidik asit eklenerek yapılan çalışmalar vardır. Yalnız vankomisin kullanılarak yanıt alınamayan olgularda rifampisinle kombinasyonun başarılı olduğu bulunmuştur. Ancak MRSA endokarditinde vankomisin ve rifampisinin kombine kullanımında tedavi başarısızlığı ve yavaş klinik yanıt bildirilmiştir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yenidoğanlar-

da stafilokoksik bakteremilerde persistans saptanması, bu kombinasyonun başarısızlığına diğer bir örnektir^[34]. Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun birçok MRSA kökenine sinerjik etkisi olduğu gösterilmiştir. Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonuna (metisiline dirençli kökenlerde) veya metisilin ve aminoglikozid kombinasyonuna (metisiline duyarlı kökenlerde) intravenöz rifampisin eklenmesi ile 24 saat içinde on yenidoğandan sekizinin bakteremisinin temizlendiği bildirilmiştir^[34].

Fusidik asit, metisiline duyarlı veya dirençli stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilir. Ancak *S. aureus* kökenlerinde az sayıda da olsa dirençli mutantlar bulunabildiğinden tek başına kullanılmaması önerilmektedir. *S. aureus*'a bağlı bakteremilerde flukloksasilin ve fusidik asit kombinasyonunun relaps riskini çok azalttığı bildirilmiştir^[44].

VISA ve VRSA'nın neden olduğu infeksiyonların optimal tedavisini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara ve deneyimlere gereksinim vardır. VISA infeksiyonlarında yüksek doz vankomisin veya başka alternatifler çözüm olabilir. Örneğin; Japonya'dan bildirilen ilk VISA kökeninin neden olduğu bakteremili hasta ampicilin-sulbaktam ve arbekasin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir^[34]. Ancak asıl sorun 2002 yılında izole edilmeye başlanan VRSA veya GRSA'ların tedavisinde yaşanacaktır. Bu tür kökenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi çok net değildir. Yeni geliştirilmekte olan ajanlardan ne şekilde fayda göreceğimiz henüz çok iyi bilinmemektedir. Örneğin; Temmuz 2002 tarihinde bildirilen ilk VRSA kökeni TMP-SMZ ile tedavi edilebilmiştir. Ancak bu VRSA kökeni kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz uygulanan bir hastadan, kateter çıkış yeri infeksiyonundan sürüntü ile alınan bir kökendi^[8]. Sepsis, endokardit gibi ciddi infeksiyonlarda bu tedavinin etkinliği konusunda kuşku olacaktır.

Beta-laktam dışı birçok antibiyotige karşı direnç oranları coğrafik olarak farklılıklar gösterir ve belli direnç göstergelerini taşıyan epidemik kökenlerin varlığını geçici olarak yansıtabilir. Genellikle KNS'lerdeki direnç düzeyleri *S. aureus*'tan yüksektir. Chicago Üniversite Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, 1996-1997 yılları arasında bir yıllık dönemde soyut-

lanan tüm *S. aureus* kökenlerinde eritromisin, klindamisin, TMP-SMZ ve siprofloksasin direnç oranları sırasıyla %51, %36, %13 ve %43 iken, *S. epidermidis* kökenlerinde bu oranlar sırasıyla %80, %59, %53 ve %56 olarak bulunmuştur^[34].

Plazmid ve transpozonları üzerinde çok sayıda direnç genleri taşınmasına rağmen metisiline duyarlı stafilocokların nonbeta-laktam antibiyotiklere karşı direnç oranlarında çok küçük değişiklikler olması ilginçtir. Ancak aynı durum metisiline dirençli stafilocoklar için söz konusu değildir. Bir çalışmada, iki yıllık bir periyod sonunda metisiline duyarlı izolatlarda nonbeta-laktam antibiyotiklere karşı çok küçük oranlarda direnç artışı saptanırken, aynı süre içinde metisiline dirençli kökenlerde kinolonlara, klindamisine, eritromisine, TMP-SMZ'ye ve gentamisine karşı çok belirgin direnç artışı saptanmış ve üstelik çalışma sonunda klindamisine, eritromisine ve trimetoprime karşı direncin hemen hemen universal olduğu, kökenlerin çoğunun gentamisin ve kinolonlara dirençli olduğu belirlenmiştir^[34].

KAYNAKLAR

1. Semiannual Report, Aggregated Data from the Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System, December 1999.
2. Tekeli E. Yoğun bakım infeksiyonlarının dünü, bugünü, yarını (değişen profili). Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(Ek 1):9-13.
3. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91(Suppl 3B):725-8.
4. Hiramatsu K. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan. MMWR 1997;46:624-6.
5. CDC Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. MMWR 1997;46:756-66.
6. CDC Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. MMWR 1997;46:813-5.
7. Moellering RC. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-8.
8. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. MMWR 2002;51:565-7.
9. CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. MMWR 2002;11:902.
10. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Infect Dis Clin North Am 1997;11:851-65.
11. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. Clin Infect Dis 1996;23:760-6.
12. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, et al. Outbreak of vancomycin, ampicillin, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1363-7.
13. Henning K, Brown AE. Vancomycin-resistant Enterococci. Infect Med 1997;12:17-9.
14. Johnson AP. Reviews: The pathogenicity of enterococci. J Antimicrob Chemother 1994;33:1083-9.
15. Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. J Hosp Infect 1995;30:483-93.
16. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. Ann Intern Med 1995;123:250-9.
17. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents. J Infect Dis 1996;173:909-13.
18. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. Clin Infect Dis 1996;22:663-70.
19. Murray BE. Beta-lactamase producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2355-9.
20. Wade J, Rolando N, Casewell M. Resistance of *Enterococcus faecium* to vancomycin and gentamicin. Lancet 1991;337:1616.
21. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:585-9.
22. Mekonen ET, Noskin GA, Hacek DM, et al. Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin resistant *Enterococcus faecium*. Microbial Drug Resis 1995;1:249-53.
23. Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988;319:157-61.
24. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1563-71.
25. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu. ANKEM Derg 1998;12:113.
26. Stosor V, Noskin GA, Peterson LR. The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci. Infect Med 1998;13:24-31.
27. Herman DJ, Gerding DN. Antimicrobial resistance among enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1-4.

28. Fraimow HS, Venuti E. Inconsistent bactericidal activity of triple-combination therapy with vancomycin, ampicillin and gentamicin against vancomycin-resistant, highly ampicillin resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1563-6.
29. Leclercq R, Bingen E, Su QH. Effects of combinations of beta-lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:92-8.
30. Caron F, Pestel M, Kitzis MD, et al. Comparison of different beta-lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly glycopeptide resistant isolate of *Enterococcus faecium*. J Infect Dis 1994;171:106-12.
31. Leclercq R. In vitro activity of new oxazolidinones, eperozolid (U-100592) and linezolid (U-100766) against staphylococci and enterococci (abstract). Clin Microbiol Infect 1997;3:288.
32. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, et al. In vitro activity of LY-333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2416-9.
33. Chow JW, Davidson A, Sanford E, et al. Superinfection with *Enterococcus faecalis* during quinupristin/dalfopristin therapy. Clin Infect Dis 1997;24:91-2.
34. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
35. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Drugs 1996;52(Suppl 2):50-4.
36. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilgan PH. Emergence of vancomycin-resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987;316:927-31.
37. Muder RR. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Med 1994;9:8-12.
38. Mulligan ME, Leisure KAM, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993;94:313-28.
39. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Kliniklere göre soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılık sonuçları. 1996:26-31.
40. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. BMJ 1993;307:1049-52.
41. Daschner FN, Krepec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14(Suppl 1):12-7.
42. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1995;171:1646-8.
43. Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: The sequel. Ann Intern Med 1991;115:739-42.
44. Gosden PE, Reeves BC, Osborne JRS, Turner A, Millar MR. Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Infect 1997;3:32-40.