



# Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu

Bülent SÜMERKAN\*

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) fizyolojik bakımdan stabil olmayan hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesine ve altta yatan hastalığın tedavisine yönelik, zamana karşı yarışarak, seri ve bilimsel tıbbi ekip hizmeti veren tedavi birimleridir. Hastane yatak kapasitesinin çok az bir kısmını oluşturmalarına karşın, nozokomiyal infeksiyonların neredeyse %25'i YBÜ'lerde saptanır. Hastanelerdeki diğer birimlerle kıyaslandığında YBÜ'lerde nozokomiyal infeksiyon sıklığı beş-on kat daha fazla gözlemlenmektedir<sup>[1]</sup>. Ayrıca, YBÜ'lerdeki nozokomiyal infeksiyonlarda mortalite oranı diğer birimlere göre 2-2.5 kat daha fazladır; bu infeksiyonlardan dolayı hastanede yatış süresi ortalama 6.4 gün uzamaktadır<sup>[2]</sup>.

YBÜ'lerde görülen nozokomiyal infeksiyonlarda ilk sırayı alt solunum yolu infeksiyonları alırken, bunu üriner sistem infeksiyonları, bakteremi ve cerrahi yara infeksiyonları izlemektedir<sup>[3]</sup>.

YBÜ'lerde izlenen hastalardaki infeksiyonların sıklıkla antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiği bildirilmektedir. Bu direnç artışını hastalığın şiddeti, kullanıma giren yeni aletler, dirençli bakterilerle karşılaş-

ma olasılığındaki artış, yetersiz infeksiyon kontrolü, ampirik olarak kullanılan çok ilaçlı antimikrobiyal tedavi etkilemektedir. Ayrıca, YBÜ'lerde yatan hastaların çoğunun immüdüşkün hastalar olması ve antibiyotik kullanımının fazla olması da direnç sorununu arttırmaktadır.

YBÜ'lerde bakterilerde antimikrobiyal direncin ortaya çıkışı genelde nozokomiyal infeksiyon etkeni bakterilerde ortaya çıkan direnç mekanizmaları ile benzerlik gösterir. Direncin ortaya çıkış ve yayılış mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir:

1. Daha önce duyarlı olan bir bakteri popülasyonunun dirençli bir organizma ile karşılaşması,
2. Duyarlı bir suşun spontan mutasyon veya genetik transferle direnç kazanması,
3. Popülasyonda var olan direncin ekspresyonu,
4. Dirençli bir subpopülasyonun seleksiyonu,
5. Dirençli organizmaların yayılımı.

YBÜ'lerde en çok izole edilen problem gram-negatif bakteriler, Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca Tablo 2 ve Şekil 1'de 2002 yılın-

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Bülent SÜMERKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Makalenin Geliş Tarihi: 15.01.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 20.01.2003

**Tablo 1. Yoğun bakım ünitelerinde en çok izole edilen problem gram-negatif bakteriler.**

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	İndol pozitif <i>Proteus</i> 'lar
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	

**Tablo 2. Hastanemiz YBÜ'lerinde yatan hastalardan 2002 yılında izole edilen 100 ardışık gram-negatif bakterinin dağılımı.**

Bakteri	Sayı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19
<i>Escherichia coli</i>	17
<i>Klebsiella</i> spp.	12
<i>Enterobacter</i> spp.	11
Diğer gram-negatifler	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
Toplam	100

da Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi YBÜ'lerinden üç aylık bir periyotta izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere direnç durumları gösterilmiştir.

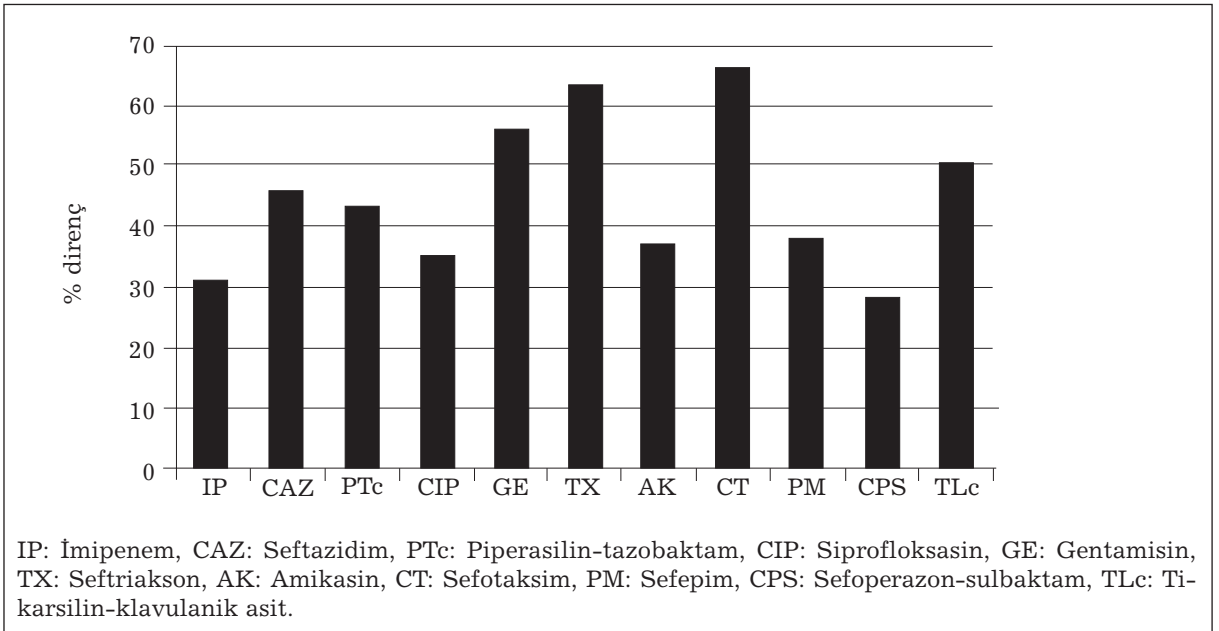
### ENTEROBACTERIACEAE

Enterik bakteriler YBÜ'lerde sık rastlanan patojenlerdir. Son yıllarda YBÜ'lerde bu mik-

roorganizmalardaki antimikrobiyal direnç ciddi bir problem yaratmaktadır. İmmün sistemleri bozulmuş, birçok hastalığı beraberinde taşıyan, ventilatöre bağımlı veya invaziv yöntemlerle monitörize edilen hastalardaki infeksiyonları tedavi etmek direnç nedeniyle son derece güçleşmektedir.

### Enterobacteriaceae'da Beta-Laktamaza Bağlı Direnç

Enterobacteriaceae ailesinden birçok tür doğal olarak bazal miktarda sınıf I tipinde beta-laktamaz üretirler. İndükleyici antibiyotiklerle (beta-laktam) karşılaştıklarında indüksiyona bağlı aşırı sentez oluşur. Bu indüklenbilir sınıf I beta-laktamazın üretiminden üç gen sorumludur: *ampC*, *ampR* ve *ampD*. Ortamda bulunan beta-laktam ile karşılaşan *ampD* proteini *ampR* proteini ile birleşemez, yalnız kalan *ampD* proteini ise *ampC*'nin transkripsiyonuna neden olur ve bakteri tarafından bol miktarda sınıf I beta-laktamaz salgır. İndükleyici antibiyotik ortamdan uzaklaşınca indüksiyon sona erer ve söz konusu beta-laktamaz yine başlangıçtaki gibi az miktarda sentezlenmeye devam eder. *ampD* geninde oluşan mutasyonlar sonucu baskılama (represyon) ortadan kalkar, sürekli ve aşırı miktarda beta-laktamaz üreten dereprese mutantlar ortaya çıkar. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin bu bakteriler üzerine etkisi imkansız hale gelir. Enterobacteriaceae ai-

**Şekil 1. Hastanemiz YBÜ'lerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.**

lesinde *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, indol pozitif *Proteus*'lar ve *Serratia marcescens* sınıf I beta-laktamaz yapabilen subpopülasyonlar içerebilirler. Üçüncü kuşak sefalosporinler ile diğer yeni beta-laktamların kullanımı arttıkça, Enterobacteriaceae içinde indüklenebilir beta-laktamaz (kromozomal sınıf I) üreten suşların prevalansı artmıştır. Başlangıçta üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı olan bu kökenler, bu antibiyotiklerle karşılaştıktan sonra dereprese mutantlar oluşturup bu antibiyotiklere dirençli hale gelebilirler.

1990 yılında Almanya'da 10 YBÜ'yü kapsayan bir çalışmada, indüklenebilir beta-laktamazı olan türler arasında seftazidim direnci %8-47 arasında bulunmuştur<sup>[4]</sup>. Yine Belçika'da yapılan bir çalışmada (YBÜ'leri kapsayan çok merkezli çalışma) sefotaksim direncinin %50'ye ulaştığı gösterilmiştir<sup>[5]</sup>. Boston'da bulunan on YBÜ'nün katıldığı bir diğer araştırmada *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* izolatlarında seftazidim direnci %24-48 arasında bulunmuştur<sup>[6]</sup>. Her üç çalışmada da karbapenem dışındaki beta-laktamlara çapraz direnç görülmüştür. Zayıf indükleyici ve beta-laktamazlara duyarlı antimikrobiyal ilaçlar (sefotaksim, mezlosilin) normal duyarlı bakteri popülasyonunu yok ettikten sonra dereprese mutantlar seçilirler. Bunun sonucunda üç-beş gün kadar kısa bir sürede orjinal flora dereprese mutantlarla yer değiştirir. Bu süreç tedavi sırasında da gelişebilir. Nitekim Chow'un yaptığı bir çalışmada *Enterobacter* bakteremili 31 yoğun bakım hastasının başlangıç kültürlerinde bakteriler üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı iken, 6 (%19) hastada tedavi sırasında direnç gelişmiştir<sup>[7]</sup>. Burada akla hemen şu soru gelebilir: "Acaba antibiyotik kombinasyonu bu dereprese mutantların oluşumunu engeller mi?" Chow'un çalışmasında üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikozid verilen 19 hastanın dördünde sefalosporine direnç gelişirken, monoterapi verilen (üçüncü kuşak sefalosporin) 12 hastanın ikisinde direnç gelişmiştir. Görülmektedir ki kombine tedavi direnç gelişiminde engelleyici rol oynamamıştır. Ancak hastalara bakıldığında hastaların primer infeksiyon bölgeleri batın içi ve alt solunum yolları olup, bu bölgelerdeki düşük redoks potansiyeli nedeniyle aminoglikozidlerin etkisi yetersiz kalmış olabilir. Dereprese mutantlar monobaktam ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü antibi-

yotiklere de dirençlidir, bunların oluşturduğu beta-laktamazlardan sadece karbapenemler etkilenmez. Bu bakteriler hastane ve özellikle YBÜ'lerde kolonize olurlar, çünkü geniş spektrumlu antibiyotik baskısının en fazla görüldüğü alanlar buralardır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının özellikle hastane infeksiyonu etkeni enterik basilleri tür düzeyinde tanımlamaları gerekir. *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens* gibi indüklenebilir beta-laktamaz yapabilen türlerin neden olduğu infeksiyonlarda tedavi, bu özellikleri nedeniyle daha dikkatle seçilmelidir.

*Enterobacter* türleri özellikle *E. cloacae* son yıllarda büyük ölçüde antibiyotik kullanımının selektif baskısına bağlı olarak önemli bir nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmıştır. *Enterobacter* türleri nozokomiyal pnömonilerin %7-12'sinden sorumludur. *Enterobacter* türleri, özellikle YBÜ'lerdeki kökenler, üçüncü kuşak sefalosporinlere %35-45 oranında dirençlidir<sup>[8,9]</sup>.

**Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)'ın gelişimi:** Enterik bakterilerde bulunan plazmid kaynaklı beta-laktamazlar (TEM-1, TEM-2 ve SHV-1), başlangıçta penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize eden enzimlerdi. Daha sonra bu beta-laktamazları kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar sonucu GSBL adını verdiğimiz son kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilen beta-laktamazlar meydana gelmiştir<sup>[10]</sup>. GSBL'lerin en önemli özelliği klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine genellikle duyarlı olmalarıdır. GSBL'ler ilk defa Avrupa'da görülmüş daha sonra dünyanın her tarafında bulunmaya başlamış beta-laktamazlardır<sup>[11]</sup>. Yine üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının artışına bağlı olarak görülme sıklığı artmıştır. GSBL'ler en sık, plazmidleri kolayca alabilen bakteriler olan *Klebsiella* türlerinde görülmektedir. Livermore ve Yuan, 1994 yılında batı ve güney Avrupa hastanelerinin YBÜ'lerinden topladıkları 996 *Klebsiella* izolatatının 220 (%22)'sinde GSBL varlığı göstermişlerdir. Bu çalışmaya katılan 35 merkezin 23'ünde GSBL üreten *Klebsiella* kökeni izole edilmiştir. GSBL daha az sıklıkla *Escherichia coli* kökenlerinde de bulunmaktadır. GSBL yapan kökenler disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleri ile bazı üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı bulunabilir<sup>[11]</sup>. GSBL yapımını saptayan metodlar vardır. GSBL yapan kökenler duyar-

lilik testlerinde üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonama duyarlı bile bulunsa dirençli kabul edilmelidir.

*Klebsiella* türleri nozokomiyal pnömonilerden %6-8 oranlarında sorumludur. Plazmid aracılı GSBL üreten bu mikroorganizmalar aynı plazmid aracılığı ile diğer antibiyotiklere (aminoglikozid, kinolon) de direnç geliştirmektedirler.

Gerek kromozomal sınıf I beta-laktamaz üreten *E. cloacae*, *C. freundii* ve *S. marcescens* gibi bakteriler gerekse GSBL üreten *Klebsiella* türleri ve *E. coli* ile oluşan enfeksiyonlar, hastanelerde ve YBÜ'lerde hekimleri tedavi seçenekleri açısından zora koşan bakterilerdir. Bu enfeksiyonlarda şayet beta-laktam kullanılacaksa tek seçenek olarak karbapenemler kalmaktadır.

### ACINETOBACTER BAUMANNII

*Acinetobacter* cinsinde yer alan gram-negatif nonfermentatif bakteriler bugüne kadar çok farklı isimler almıştır: *Mimea*, *Herella* vb. *Acinetobacter* genusu içerisinde zorunlu aerop, hareketsiz, katalaz olumlu, oksidaz olumsuz, gram-negatif kokobasiller yer almaktadır. Bu cins içinde *A. baumannii* nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık izole edilen türdür. *Acinetobacter johnsonii* ve *Acinetobacter lwoffii* gibi türler daha az sıklıkla olmakla birlikte, genus enfeksiyon nedeni olabilen diğer türleridir. *Acinetobacter* türleri özellikle *A. baumannii* YBÜ'lerde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömonilerin %4-15'inden sorumludur. Bakterinin çevre şartlarına gösterdiği direnç ve antibiyotiklere kolayca direnç geliştirmesi hem enfeksiyonları kontrol altına almadaki hem de tedavide güçlük yaratmaktadır<sup>[12]</sup>. Alt solunum yolları ya da cerrahi yara enfeksiyonlarına sekonder bakteremi *A. baumannii*'nin oluşturduğu en önemli enfeksiyondur. *A. baumannii*'ye bağlı bakteremi özellikle YBÜ'lerde görülen nozokomiyal bir enfeksiyondur. Fırsatçı bir patojen olan bu mikroorganizma, özellikle invaziv girişimler uygulanan predispoze hastaları infekte eder. *A. baumannii* ile kolonizasyon/enfeksiyon için başlıca risk faktörleri hastanede uzayan yatış, YBÜ'de bulunma, enteral beslenme ve daha önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımındadır<sup>[13,14]</sup>. *A. baumannii* birçok hastanede nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenleri arasındadır. *A. baumannii* izole edilen hastaların kültürlerinin %10-30'u kan kültürü izolatlarıdır. Bakteri, hastaların çevresindeki ortamlarda

uzun süre canlı kalabilir. Bu ortamlardan hastalara direkt yoldan bulaşabileceği gibi hastaya hizmet veren personelin elleri aracılığı ile de transfer olabilir. Hastanelerin birçok bölgesinde *A. baumannii*'ye bağlı salgınlar bildirilmişse de en fazla etkilenen bölgeler YBÜ'lerdir. Kolonizasyonu takiben invaziv bir enfeksiyon kolayca gelişebilir<sup>[15]</sup>. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada; *Acinetobacter* türlerine bağlı nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlu hastalar diğer gram-negatif patojenlerle meydana gelmiş kan dolaşımı enfeksiyonlu hastalarla kıyaslandığında, bunların daha çok mekanik ventilasyon uygulanan hastalar olduğu görülmüştür<sup>[16]</sup>.

YBÜ hastalarında *A. baumannii*'ye bağlı bakteremi için belirlenen risk faktörleri immünsüpresyon, YBÜ'ye kabulde solunum yetmezliği, daha önce uygulanmış antimikrobiyal tedavi, daha önce geçirilmiş sepsis ve invaziv girişimler olarak sayılabilir<sup>[17]</sup>.

*A. baumannii*'de antibiyotiklere direnç gelişimi son derece hızlıdır. Ayrıca, çoğul direnç söz konusudur ve bu durum tedavide ciddi sorunlara yol açar. YBÜ'lerdeki uygulamalar da *A. baumannii*'de antibiyotiklere direnç gelişimine katkıda bulunur, çünkü hastanelerin bu bölümlerinde hasta başına kullanılan antibiyotik miktarı belirgin şekilde yüksektir. *A. baumannii*'nin antibiyotiklere duyarlılık durumu ülkeler, merkezler hatta bir hastanenin değişik klinikleri arasında farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar antibiyotik kullanımındaki farklılıkları, farklı epidemiyolojik durumları (antibiyotik kontrol önlemleri ve politikaları) yansıtabilir. İzolatlar arasındaki direnç paterni farklılıkları *A. baumannii* enfeksiyonlarında yeterli tedavinin belirlenmesinde bölgesel süreyansın önemini ortaya koyar.

*A. baumannii*'de antibiyotiklere dirençte bilinen mekanizmalar şunlardır: GSBL yapımı, aminoglikozid modifiye eden enzimler, dış membran porinlerinde değişiklikler ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklikler. Antibiyotik direncini kodlayan genler plazmid, transpozon ve kromozomda taşınabilmektedir<sup>[18]</sup>.

*A. baumannii* enfeksiyonlarında imipenem genellikle en etkili ilaçtır. ABD'de 49 hastanenin katıldığı bir çalışmada, 111 *A. baumannii* bakteremisi incelenmiş ve izole edilen suşlarda imipenem in vitro %100 etkili bulunmuştur (MİK<sub>90</sub>= 1 mg/L)<sup>[19]</sup>. Bununla birlikte imipeneme dirençli *A. baumannii* suşları da artmakta-

dır. Corbella ve arkadaşları, 1991 yılında kandan izole ettikleri *A. baumannii* suşlarının %100'ünü imipeneme duyarlı bulmuşken, 2000 yılında bu oranın %50'ye düştüğünü göstermişlerdir<sup>[20]</sup>. İmipeneme dirençli *A. baumannii* suşları sıklıkla çoğul dirençli suşlardır. Tedavi seçimi antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

### **PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

*P. aeruginosa* nozokomiyal pnömonilerin yaklaşık %16-31'inden sorumludur. *P. aeruginosa*'ya bağlı bakteremilerde mortalite oranı hayli yüksektir (%47). Fagon ve arkadaşları, bronkoskopik yöntem kullanarak alt solunum yolu örneğinin incelendiği ve tanı konduğu *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* pnömonilerinde (ventilatörle ilişkili pnömoni), pnömoniyeye atfedilen mortalite oranını %42.8 olarak saptamışlardır<sup>[21]</sup>.

*P. aeruginosa*'da direnç hızla ve birden fazla mekanizmayla gelişir ve özgül enzimlerin oluşturulması (beta-laktamazlar, aminoglikozid modifiye eden enzimler), hücre duvarı geçirgenliğinde değişiklikler ve aktif dışarı atma sistemleri bunlara dahildir. Dünyanın her yerinde *P. aeruginosa*'da indüklenebilir kromozomal sınıf I beta-laktamazlar söz konusudur ve sefalosporinlere karşı direnç kazandırabilir. Bu suşlar genişlemiş spektrumlu penisilinlere veya karbapenemlere duyarlı kalabilir. *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu kromozomal sınıf I beta-laktamazlar beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmez. Ancak bu enzimler karbapenemleri parçalayamaz. *P. aeruginosa*'da en sık karşılaşılan beta-laktamazlar, Enterobacteriaceae üyelerinde sık görülen TEM ve SHV türevlerinden farklı olarak PSE-1 ve PSE-4 enzimleridir. Membran geçirgenliğinin azalması ve ilaçları dışı pompalayan mekanizmalar sonucu birçok antibiyotik sınıfına karşı (beta-laktamlar ve florokinolonlar dahil) direnç gelişebilir. Karbapenemlere karşı direnç genellikle dış membran porin geçirgenliğinin azalması sonucudur. Ayrıca, plazmid aracılı karbapenemazlarla da direnç gelişebilir. *P. aeruginosa* infeksiyonlarında klinik başarısızlık, nüks ve dirençli bakterilerin seçilme şansını azaltmak için antipsödomonal bir beta-laktam ile aminoglikozid içeren kombine tedavi yapılmalıdır.

### **STENOTROPHOMONAS (XANTOMONAS) MALTOPHILIA**

*S. maltophilia* nozokomiyal infeksiyonlarda seyrek rol alan bir bakteridir. Nozokomiyal pnömoniyeye neden olabilir. *S. maltophilia* yine-

lenen antibiyotik tedavileri (özellikle karbapenem) alan hastalarda solunum yollarında kolonize olabilir. *S. maltophilia* hastane lavaboları, buhar aletleri gibi nemli çevrelerden izole edilebilir. *S. maltophilia* ile infekte olmuş cerrahi yaraları olan hastalar YBÜ'lerde salgınlara rezervuar olarak rol oynayabilirler. *S. maltophilia* birçok beta-laktam antibiyotiğe doğal olarak dirençli bir bakteridir<sup>[22]</sup>. Karbapenem grubundaki antibiyotikler bu bakteriye karşı etkisizdir. Tikarsilin-klavulanik asit etkili beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan ilaçtır. Klinik izolatların yaklaşık %50'si bu kombinasyona duyarlıdır. Florokinolonlar orta düzeyde etkilidir (duyarlılık %15-40 arasında) ve levofloksasin siprofloksasinle kıyaslandığında daha etkili bulunmaktadır. En etkili antibiyotikler ko-trimoksazol ve minosiklidir. Ülkemizde minosiklin bulunmadığından tedavide ilk seçilecek ilaç ko-trimoksazoldür. Ko-trimoksazol ile tikarsilin-klavulanik asit kombinasyonu sinerjik etki sağlayabilir ve ağır *S. maltophilia* infeksiyonlarında kullanılabilir.

### **BURKHOLDERIA (PSEUDOMONAS) CEPACIA**

*B. cepacia* normal bağışık şahıslarda infeksiyon oluşturmaz. Spesifik risk faktörleri olan, örneğin; mekanik ventilasyondaki, çok fazla antibiyotik kullanan hastalarda nadir de olsa nozokomiyal pnömoniyeye yol açar. YBÜ'lerde küçük epidemilere neden olabilir. *B. cepacia* doğal olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir. Penisilin, ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve aminoglikozidler etkisizdir. Antipsödomonal penisilinlerin etkisi değişkendir. En etkili ilaçlar ko-trimoksazol, seftazidim, minosiklin ve florokinolonlardır<sup>[23]</sup>. Tedavi seçimi minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

### **DİRENÇLİ BAKTERİ İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ veya AZALTILMASI İÇİN NE YAPILMALIDIR?**

YBÜ'lerde dirençli mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların önlenmesinde temel infeksiyon kontrol yöntemleri taviz verilmeden uygulanmalıdır. Her ünite kendi bakteri dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını mutlaka takip etmeli ve ampirik tedavi şemalarını oluşturmalıdır. Hastanelerde antibiyotik direnç kontrolü çalışmaları YBÜ'lerde odaklanmalı-

dır. Antibiyotiklerin kullanımındaki, örneğin; dar spektrumlu antibiyotiklerin yeterli olduğu durumda geniş spektrumlu bir antibiyotığın seçimi, tedavinin gereksiz uzatılması, antibiyotik duyarlılık sonucu geldikten sonra tedaviyi değiştirmede başarısızlık gibi problemler çözümlenmeli ve antibiyotik kontrol programları uygulanmalıdır<sup>[24]</sup>. Antibiyotiklerin subinhibitör dozlarda kullanılmasından kaçınılması ve uygun dozlarda kullanılması gerekmektedir. *P. aeruginosa*'da sub-MİK konsantrasyonlarda karbapenemlere ve kinolonlara kısa sürede direnç geliştiği in vitro olarak gösterilmiştir.

Antibiyotiklerin dönüşümlü olarak kullanılmasının da direncin önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir.

YBÜ'lerde izlenen, durumu kritik hastalarda infeksiyon varlığında yetersiz antibiyotik tedavisinin mortaliteyi arttırdığı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, YBÜ'nün özellikleri dolayısı ile mevcut olan direnç probleminin büyümesine antibiyotikleri rasyonel kullanarak engel olmalıyız.

#### KAYNAKLAR

- Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. *Chest* 1995;108:1-6.
- Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):30-8.
- Jarwis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):185-91.
- Shah PM, Asanger R, Kahan FM. Incidence of multi-resistance in gram-negative aerobes from intensive care units of 10 German hospitals. *Scand J Infect Dis* 1991;78(Suppl):22-34.
- Verbist L. Incidence of multi-resistance in gram-negative bacterial isolates from intensive care units in Belgium: A surveillance study. *Scand J Infect Dis* 1991;78(Suppl):45-53.
- Snydman DR. Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991;78(Suppl):54-63.
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
- Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.
- Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J of Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
- Sirot D. Extended-spectrum plasmid mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):19-34.
- Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
- Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995:2009-13.
- Mulin B, Talon D, Viel JF, et al. Risk factor for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:569-76.
- Scerpella EG, Wagner AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: Results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:92-7.
- Corbella X, Pujol M, Ayats J, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996;23:329-34.
- Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in the United States hospitals: Clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000;31:690-7.
- Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:939-46.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
- Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: A case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:59-66.
- Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000;38:4086-95.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
- Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:57-80.
- Von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* and other nonfermentative gram-negative bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover EH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM, 1995:520-32.
- Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:202-11.