

YOĞUN BAKIMLARDA DİRENÇ GELİŞMESİNİ ÖNLEME YÖNTEMLERİ

Halis AKALIN

A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Direnç Problemi

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) infeksiyon riski hastanenin diğer kliniklerine göre 5-10 kez daha fazladır. Bu riski arttıran 3 temel faktör mevcuttur. Bu faktörler:

1. Hastaya ait faktörler:
 - Altta yatan ciddi hastalık
 - Birden çok hastalık
 - Malnütrisyon
 - Yaşlılık
 - Bağışıklığın kırılmış olması
2. Yapılan invaziv girişimler:
 - Endotrakeal tüp
 - Intravasküler kateter
 - Üriner kateter
- 3.Çapraz kontaminasyondur(77).

Vincent ve ark. (76) 1992 yılında 17 Avrupa ülkesini kapsayan 1747 yoğun bakım ünitesindeki 10038 hastada tek günlük prevalans yöntemi ile YBÜ'lerindeki infeksiyon oranını % 20.6 (9.7-31.6) olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada infeksiyonların dağılımı % 46.9 pnömoni, % 17.8 alt solunum yolu infeksiyonu, % 17.6 üriner sistem infeksiyonu, % 12 bakteriyemi ve % 6.9 cerrahi alan olarak saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan hastane infeksiyonlarını izleme kurumunun(National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) 1986-1997 yılları arasındaki verilerine bakıldığında, ventilatörle ilişkili pnömonilerin 1000 ventilatör gününe 5.8-24.1, kateterle ilişkili sepsislerin 1000 santral venöz kateter gününe 4.6-14.6, üriner sistem infeksiyonlarının 1000 üriner kateter gününe 5.3-10.5 arasında değiştiği görülmektedir (54).

Ülkemizde ise YBÜ'de infeksiyon gelişme oranları % 5.3-65.3 arasında değişmektedir (2,3,6,22,29,58,69).

Yurt içi ve yurt dışından yapılan çalışmalara infeksiyonların dağılımı açısından bakıldığında YBÜ'lerinde en sık ventilatörle ilişkili pnömoniler görülmekte ve bunu genellikle üriner sistem infeksiyonları, bakteriyemi ve cerrahi yeri infeksiyonları izlemektedir (2,3,6,17,22,38).

Yoğun bakım ünitesinde gelişen infeksiyonlarda etiyolojiyi etkileyen en önemli faktörler buradaki kalma süresi ve antibiyotik kullanımınıdır. YBÜ'de kalma süresi arttıkça hem infeksiyon, hem de dirençli kökenlerle kolonizasyon veya infeksiyon gelişme riski artmaktadır (5,48).

Yoğun bakım üniteleri antibiyotiklerin en sık kullanıldığı ortamlardır ve hastanenin diğer kliniklerine göre buradaki antibiyotik kullanımını yaklaşık 10 kat fazladır (68). Yapılan tek günlük prevalans çalışmalarında YBÜ'de antibiyotik kullanım oranları % 60 civarında saptanmıştır (12,76).

Yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımı ile direnç arasında açık olarak bir ilişki olduğu saptanmıştır (46,51,67).

Antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin ortaya çıkışına 3 temel mekanizmayla neden olur. Birincisi, antibiyotikler bağırsak florasını modifiye ederek dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olurlar. Örneğin, önceden 3. kuşak sefalosporin, florokinolon veya vankomisin kullanımı vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu için risk faktörüdür. İkincisi, antibiyotikler indüklenebilir beta-laktamaz üreten *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* spp. ve *Citrobacter freundii* gibi Gram negatif çomakların ya da intrinsek olarak kullanılan antibiyotiğe dirençli bakterilerin seçilmesine neden olabilirler. Üçüncüsü ise bakterilerin kullanılan antibiyotiğe mutasyon veya genetik transfer ile direnç geliştirmesidir (36,52,59,71).

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar, eksojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve endojen olarak dirençli mikroorganizmaların çoğalmasına daha az dirençlidir. Sürekli olarak infekte hastaların varlığı, bakım veren personel ile yakın temas, infeksiyon kontrol önlemlerinin ihmal edilmesi ve mikroorganizmaların dış ortama dirençliliği çapraz kontaminasyonu kolaylaştırır. Her ne kadar yoğun bakım üniteleri dirençli bakterilerin tek kaynağı olarak algılansa da, dirençli mikroorganizmaların bir bölümü buradan kaynaklanmamaktadır, yani hasta yoğun bakım ünitesine bu suşlarla gelmektedir (10,40,55).

Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde etken olan mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında koagülaz negatif stafilkoklar, *Staphylococcus aureus*, enterokok türleri gibi Gram pozitif kokların ve *Candida* türlerinin dikkate değer bir biçimde arttığı görülmektedir (39,54,61).

Bununla birlikte yurtdışından ve ülkemizden bildirilen raporlarda Gram negatif çomakların da önemini koruduğunu ve oldukça önemli bir bölümü solunum yollarından izole edilmek üzere *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve *Escherichia coli*'nin yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaştığımız Gram negatif çomaklar olduğunu görmekteyiz (28,31,32,37,45,73,74).

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik direnç oranları hastanenin diğer kliniklerine göre daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yoğun bakım üniteleri direnç sürveysansı (ICARE: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology) verilerine göre Ocak 1996 - Aralık 1997 arasında ve 1999 yılında (ilk 5 ay) bazı mikroorganizmalardaki direnç durumu tablo 1'de gösterilmiştir (33).

Tablo 1. ICARE 1996-1997 ve 1999 (YBÜ ilk beş ay) direnç oranları (%).

Mikroorganizma	YBÜ	YBÜ(1999)	Hastane(YBÜ dışı)	Poliklinik
MRSE	76	86.7	60.4	44.5
MRSA	35.9	54.5	31.9	17.7
VRE	10.4	25.9	7.3	2.5
<i>P.aeruginosa</i> (seftazidim)	10.4	20	7.2	5.1
<i>P.aeruginosa</i> (imipenem)	11.4	18.5	9.4	6.2
<i>Enterobacter</i> (3.kuşak sef)	25.3	36.4	22.3	10.1
<i>K.pneumoniae</i> (3.kuşak sef)	3.7	8.9	3.7	1.4

Ülkemizde 16 farklı yoğun bakım ünitesinden 1998 yılında izole edilen 1404 Gram negatif çömeği içeren bir çok merkezli bir çalışmanın sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir. Suşların büyük çoğunluğunun üriner sistem ve solunum yolu örneklerinden elde edildiği bu çalışmadan alınan sonuçlar direnç probleminin önemini ortaya koymaktadır (82).

Tablo 2. Ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde bazı Gram negatif çömeğin antibiyotik duyarlılık oranları(%).

Mikroorganizma	n	IMP	CAZ	CFS	CPM	PTZ	GM	AM	CP
<i>P.aeruginosa</i>	283	48	42	44	37	61	25	44	48
<i>E.coli</i>	273	98	84	89	93	84	77	89	80
<i>Acinetobacter spp.</i>	255	54	10	27	15	13	17	26	27
<i>Klebsiella spp.</i>	249	94	33	72	71	49	34	44	76
<i>Enterobacter spp.</i>	102	86	35	52	65	47	48	61	77

(IMP:İmipenem, CAZ: Seftazidim, CFS: Sefoperazon-sulbaktam, CPM:Sefepim, PTZ: Piperasilin-tazobaktam, GM: Gentamisin, AM: Amikasin, CP: Siprofloksasin).

Ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) Gram pozitif bakteriler içinde en sık saptananlardır ve özellikle stafilokoklardaki metisilin direnci oldukça yüksek oranlardadır (19,57).

Glikopeptid dirençli enterokoklar da YBÜ'lerimizde saptanmaya başlamıştır (56).

B.YBÜ'de Antibiyotik Direncinin Önlenmesi

YBÜ'de antibiyotik direncinin önlenmesi veya kontrolü için yapılması gerekenler;

1. İnfeksiyon kontrolü (Dirençli mikroorganizmanın yayılmasının önlenmesi),
2. Antibiyotik direncini azaltmak veya kontrol etmek için programların geliştirilmesidir.

1. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon kontrolü için yapılması gerekenler tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon kontrolü (78).

1. İnfeksiyon kaynağının bulunması
 - Kolonize veya infekte hastalar
 - Çevre
2. Hastalar arasındaki geçişin önlenmesi
 - El yıkama ve aseptisinin iyileştirilmesi
 - Kolonize veya infekte hastalar için bariyer önlemleri (eldiven, gömlek)
 - Kaynağın eliminasyonu;çevre dezenfeksiyonu
 - Duyarlı hastaların ayrılması
 - Gereksiz üniteye yeni hasta alınmaması
3. Kolonizasyondan infeksiyona geçişin önlenmesi
 - Mümkünse infeksiyona eğilim yaratan faktörlerin sonlandırılması (ektübasyon, üriner kateterin çıkarılması, nazogastrik sondanın çıkarılması)
4. Konak faktörlerinin modifiye edilmesi
 - Alta yatan hastalığın ve komplikasyonların tedavisi
 - Antibiyotik kullanımının kontrolü:Antibiyotik kullanımının kontrolü antibiyotik direncini azaltma veya kontrol etme programının bir parçasıdır.

Antibiyotik direncini azaltma veya kontrol programı

Antibiyotik direncini kontrol programı direnç için aktif olarak sürveyans yapılması ve antibiyotik kullanımı yönetimini (antibiyotik kullanımının kontrolü) içerir (72). Bir antibiyotik direncini kontrol programının hedefi antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması, hastanın prognozunun iyileştirilmesi ve antibiyotik harcamalarının azaltılması olmalıdır (81).

Antibiyotik kullanımının kontrolü multidisipliner bir yaklaşımla yapılabilir ve bunun için hastanelerde programlar geliştirilmelidir.

Bu programlar;

1. Antibiyotik kullanımı içi klavuz hazırlanması
2. Eğitim
3. Formüller hazırlanması
4. Programlı antibiyotik rotasyonu
5. Antibiyotik istek formlarının oluşturulması
6. Antibiyotiklerin kesilmesini sağlayan istek formları (profilaktik kullanım, terapötik kullanım)
7. Kullanımın kısıtlanması
8. Klinisyenin antibiyotik seçiminde yardımcı olmak üzere bilgisayar programları hazırlanması
9. Kısıtlı antibiyogram verilmesi
10. İlaç firmalarının hastanedeki promosyonlarının azaltılmasını içerir (72).

Antibiyotik direncini önlemek veya kontrol etmek için antibiyotik kullanımının kontrolünde kullanılan yöntemler ise 4 ana grupta ele alınabilir:

1. Antibiyotiklerin seçilerek kısıtlanması, çıkarılması veya kontrolü
2. Antibiyotiklerin rotasyonla kullanılması (siklik olarak)
3. Direncin ortaya çıkışını önlemek için antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması
4. Tüm antibiyotiklerin optimal kullanımı (72).

1. Antibiyotiklerin seçilerek kısıtlanması, çıkarılması veya kontrolü

Meyer ve ark. (53) seftazidimin aşırı kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan seftazidim dirençli *K. pneumoniae* epidemisini, seftazidim kullanımının kısıtlanması ve infeksiyon kontrol önlemleri ile durdurmuşlar fakat seftazidim yerine imipenemin kullanılmasına bağlı olarak imipenem dirençli *Acinetobacter* suşlarının ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Rahal ve ark.'nın (65) çoğul dirençli *K.pneumoniae* suşlarını kontrol etmek için yaptıkları bir çalışmada, sefalosporinler yerine imipenem ve piperasilin/ tazobaktam kullanımı teşvik edilmiş ve bunun sonucunda seftazidim dirençli *K.pneumoniae* suşlarında oldukça dramatik bir azalma olmakla birlikte imipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında anlamlı bir artış saptanmıştır.

Asensio ve ark. (7) pediatrik yoğun bakım ünitesinde ortaya çıkan çoğul dirençli *K.pneumoniae* epidemisini 3. kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kullanımını kısıtlayarak ve aynı zamanda infeksiyon kontrol önlemlerini ciddi olarak uygulayarak kontrol ettiklerini ve 3. kuşak sefalosporinlerin ve aminoglikozidlerin kullanımının bu kökenlerin ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yaygın infeksiyon kontrol önlemlerine rağmen glikopeptid dirençli enterokok (GDE) epidemilerinin ancak 3. kuşak sefalosporinler, vankomisin ve klindamisin gibi antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanmasıyla kontrol edilebildiği farklı yazarlar tarafından ortaya konmuştur (11,44,64).

Ballow ve Schentag (8) seftazidim kullanımındaki artışa bağlı olarak çoğul dirençli *Enterobacter cloacae* suşlarının ortaya çıktığını, bu dönemde seftazidim duyarlılığının % 83'ten % 54'e düştüğünü, daha sonra seftazidim kullanımının kısıtlanması ve yerine piperasilin kullanımı sonucu duyarlılığın % 75'e çıktığını bildirmişlerdir. Aynı anda 18 hastanede yapılan incelemeler sadece seftazidim kullanımı ile *E.cloacae*'daki direnç artışı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

White ve ark. (79) seftazidim, imipenem, siprofloksasin, amikasin, aztreonam ve tikarsilin/klavulanik asit gibi antibiyotiklerin kullanımını infeksiyon hastalıkları onayına bırakarak, hem antibiyotik harcamalarında hem de beta-laktamlara ve kinolonlara duyarlılık oranlarında anlamlı iyileşmeler saptamışlar, aynı zamanda kullanımı serbest olan ve çalışma döneminde kullanımında artış olan seftriakson duyarlılık oranlarında da anlamlı yükselme olduğunu bildirmişlerdir.

Kısıtlama politikaları ile ilgili yukarıdaki çalışmalara genel olarak bakıldığında antibiyotik kısıtlanmasının gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin oluşturduğu direnç sorununu çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı yukarıdaki bazı çalışmalarda olduğu gibi yeni bir direnç problemi de yaratmaktadır. Bu çalışmalarda infeksiyon kontrol önlemlerinin de aynı anda uygulanmış olması bu kısıtlamaların etkilerini tam olarak değerlendirmemizi önlemektedir. Kısıtlama olmaksızın da epidemilerin kontrol edilebileceği Lucet ve ark. tarafından gösterilmiştir (49). Bu çalışmada bir yoğun bakım ünitesinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan *Enterobacteriaceae* suşları ile oluşan epidemi antibiyotik kullanımında kısıtlama yapılmaksızın, 4 yıllık bir çalışma süresinde sadece infeksiyon kontrol önlemleri ile kontrol altına alınmıştır (49).

2. Antibiyotiklerin rotasyonla kullanılması(siklik olarak)

Ampirik tedavide kullanılan antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi fikri son yıllarda en çok tartışılan yöntemlerden biridir. Bu konuda sınırlı çalışma olmakla birlikte literatürde en geniş bilgi birikimi aminoglikozidlerle ilgilidir (25).

Gerding ve ark.'nın (26) yaptıkları bir çalışmada, 10 yıllık süre içerisinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark. (42) ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada Gram negatif çomaklara bağlı infeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik değişimine bağlı olarak dirençli Gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark.'nın (27) yaptıkları çalışmada ise antibiyotik rotasyonu ve kısıtlanması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında da yükselmeler olduğu bildirilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ünitesinde yaptığımız çalışmada ise hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanına izlenmesi ve sefoperazon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır (1).

Genetik olarak bakıldığında antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarı-

sızlığı üzerine bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar çevredeki baskıya (antibiyotik, vd.) cevap olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybı söz konusu olabilir (41).

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından düşük potansiyele sahip antibiyotiklerin kullanılması ve yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin (ampisilin, aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, eritromisin, gentamisin, imipenem, vankomisin) infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulanmasının gerekli olmadığını savunmaktadırlar. Rotasyon politikasının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağı, direnç oranlarını düşürmeyeceği öne sürülmektedir (18).

Rotasyon politikasına karşı, eldeki duyarlılık verilerinin durumuna göre uygulamaları gerçekleştirmeyi ve yakın izlemi önerenler de mevcuttur (80).

Antibiyotik rotasyonlarında çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle hangi antibiyotikler, ne kadar süre ile kullanılacak sorularının cevabı tam olarak verilmemiştir. 2 aylık sürelerle penisilin+beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem ve sefalosporinlerin rotasyonu şeklinde bir model geliştirilmiştir (70).

Siklüs süresinin 1-2 ay olması kısa olabilir, çünkü uzayan tedaviler nedeniyle bir siklüsden diğerine tedavi taşınabilir ve bu sık değişime uyum sağlanması sorun yaratabilir. Uzun siklüsler (1 yıl veya daha uzun) ise siklüs sırasında direnç gelişimine ve tedavide başarısızlıklara yol açabilir. Amaç direnç gelişimini azaltmak olduğu için kısa süreli siklüsler daha uygun görünmektedir. Hastanedeki antibiyotik kullanımı ve direnç durumu, rotasyon için antibiyotik seçiminde kuşkusuz yardımcı olacaktır. Antibiyotik kullanımındaki birkaç aylık değişikliği kısa süreli direnç değişiklikleri izleyebilir. Direncin kontrol edilebilmesi için sabırlı olunmasının gereği üzerinde önemle durulmaktadır (25).

Siklüslerin sonunda iki analiz yapılması önerilmektedir:

1. Antibiyotik duyarlılık değişiklikleri ve dirençli suşların neden olduğu infeksiyon oranları,

2. Siklüsler sırasında hastalara kullanılan antibiyotiklerle ilgili bireysel farmakokinetik-farmakodinamik analizler ve bunların direnç gelişimi ile ilişkisi araştırılmalı ve bu daha sonraki siklüslerde doz ayarlamasına ışık tutmalıdır (34).

3. Direncin ortaya çıkışını önlemek için antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması

Antibiyotik kombinasyonlarının tüberküloz ve HIV infeksiyonu tedavisi dışında direnç gelişimini önlemesi veya azaltması için yapılan klinik çalışmalar oldukça azdır ve bir sonuca varmak için yeterli değildir (16).

Chow ve ark.'nın (14) yaptıkları bir çalışmada *Enterobacter* bakteriyemisi tedavisinde 3.kuşak sefalosporin+ aminoglikozid kombinasyonunun direnç gelişimini azaltmadığı gösterilmiştir.

İmipenem monoterapisi ile Gram negatif non-fermentatif çomakların tedavisinde başarısızlıklar bildirilmiştir (4).

Cometta ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada imipenem+netilmisin kombinasyonunun, imipenem monoterapisine göre *Paeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini önlemediği gösterilmiştir (15).

4. Tüm antibiyotiklerin optimal kullanımı

Antibiyotik kullanımının kontrolü kadar, optimal kullanımın komponentleri olan; tedavi için en uygun antibiyotiğin seçimi, en uygun dozda verilmesi ve uygun tedavi süresi

de direnç gelişimini önleyecek veya yavaşlatacaktır (62).

Optimal antibiyotik seçimini sağlamak için klavuzlar geliştirilmiştir. Price ve ark. tarafından bir cerrahi yoğun bakım ünitesinde infeksiyonların tanı ve tedavisi, konsültasyonlar, hemşire bakımı ve izlemi içeren bir klavuz hazırlanarak uygulanmış ve bu klavuzun uygulanması sonucu; antibiyotik harcamaları, nozokomiyal infeksiyon oranları, infeksiyona bağlı ölüm ve toplam hasta maliyetinin azaldığı bildirilmiştir. Antibiyotik direnç oranlarında ise değişken sonuçlar saptanmıştır (63).

Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada ampirik tedavide 2 farklı antibiyotik kombinasyonunun dirençli Gram negatif çomaklarla kolonizasyon üzerine etkileri araştırılmıştır. İki farklı yoğun bakım ünitesinin birinde ampirik tedavide penisilin+tobramisin kullanılırken, diğerinde amoksisilin+sefotaksim kullanılmış ve amoksisilin+sefotaksim alan bebeklerde dirençli Gram negatif çomaklarla kolonizasyon riski 18 kat yüksek bulunmuştur. 6 ay sonra yoğun bakım ünitelerinin rejimleri değişmiş ve amoksisilin+sefotaksim kullanılan ünite de aynı kolonizasyon riski tekrar saptanmıştır (20). Bu çalışmada hem programlı antibiyotik değişim politikasının hem de dar spektrumlu ampirik tedavinin direnç gelişimi üzerine etkileri gözlenmiştir. Dar spektrumlu antibiyotikler seçici baskıların az olması nedeniyle iyi bir alternatif olabilirler. YBÜ'nde antibiyotik duyarlılık sonucu alınır alınmaz mutlaka mümkün olan en dar spektrumlu antibiyotiğe geçmek, sorunun çözümüne katkıda bulunacaktır.

Uygun tanı yöntemlerinin kullanılması da kuşkusuz antibiyotiklerin yanlış kullanımını önleyecektir. YBÜ'de kazanılan infeksiyonlar içinde ventilatöre ilişkili pnömoniler için tanı zorluğu ve mekanik ventilasyon desteğindeki hastalarda pnömoni dışındaki nedenlerle pnömoniyi taklit eden pnömonik infiltrasyonlar gelişebilmesi gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmaktadır. Solunum yolu infeksiyonları YBÜ'de antibiyotik kullanımının yaklaşık yarısı için endikasyon oluşturmaktadır. Kollef ve Ward (43) tarafından yapılan bir çalışmada; mini-BAL yöntemi ile alınan solunum yolu örneklerinin kantitatif olarak değerlendirilmesinin % 21.6 oranında gereksiz antibiyotik kullanımını önlediği gösterilmiştir. Hızlı ve doğru tanı yöntemlerinin kullanılması da yanlış antibiyotik kullanımını önleyecektir (9,43).

Barsağın oral ve sistemik antibiyotiklerle selektif dekontaminasyonu (SDD) direnç gelişimini arttırmaktadır(21,47).

SDD'nin yapılan meta-analizlerde infeksiyon oranlarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, yaratmış olduğu direnç problemi nedeniyle YBÜ'de rutin olarak uygulanması pek uygun görünmemektedir (66,75).

Subletal veya uygun olmayan dozlarda antibiyotik uygulamasının dirence yol açabileceği gözardı edilmemeli, antibiyotik dozları farmakodinamik prensiplere dayanarak ayarlanmalıdır (13,35).

Sonuç olarak, günümüze kadar yapılmış olan antibiyotik kontrol programlarının direnç üzerine etkisi açık olarak ortaya konulamamıştır (50).

Bununla birlikte antibiyotiklere direnç problemi tedavide ciddi sıkıntılara neden olmaktadır. Genellikle yakın zamana kadar yapıldığı gibi ilaç endüstrisinden sürekli yeni antibiyotikler beklemek bu problemi çözmeyecektir. Mutlaka antibiyotik kullanım ve kontrol politikalarının oluşturulmasına ve bu konuda iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

YBÜ'de mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç oranları çok dikkatle izlenmeli ve direnç eğilimine göre antibiyotik kullanımında değişiklikler oluşturulmalıdır. Antibiyotik kullanımı-direnç ilişkisi tek bir mikroorganizma ve antibiyotik üzerine odaklanmamalı, aynı anda sık karşılaşılan etkenler ve tüm antibiyotikler açısından bu analizler yapılmalıdır (23,24).

Siklüsler sırasında gelişebilecek direnç problemlerinin erken farkedilmesi açısından MİK değerleri takip edilmelidir (30).

Toplumdaki direnç oranlarının, yoğun bakım ünitesi direnç oranlarını ve antibiyotik kontrol programlarının başarısını etkilediği gözardı edilmemelidir (60).

Direnç probleminin çözümünde enfeksiyon kontrol önlemlerinin ciddi olarak uygulanması ve antibiyotiklerin yanlış kullanımının önlenmesinin temel olduğu asla unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H, Kahveci F, Özakın C, Helvacı S, Gedikoğlu S, Kutlay O, Töre O: Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, *Intensive Care Med* 25:1010 (1999).
- 2- Akalın H, Özakın C, Kahveci F ve ark: Yoğun bakım ünitelerimizdeki hastane enfeksiyonları, 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, s. 264, Antalya (1999).
- 3- Akkuş N, Biberoglu K, Tarhan O: Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi, *Hastane Enfeksiyon Derg* 1:101 (1997).
- 4- Alvarez-Lerma F: ICU-acquired pneumonia study group: Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit, *Intensive Care Med* 22:387 (1996).
- 5- American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement, *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711 (1995).
- 6- Arslan H, Gürdoğan K: Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları, *Hastane Enfeksiyon Derg* 3:165 (1999).
- 7- Asensio A, Oliver A, Gonzalaz-Diego P, et al: Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection, *Clin Infect Dis* 30:55 (2000).
- 8- Ballow CH, Schentag JJ: Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance, *Diagn Microbiol Infect Dis* 15(Suppl):37 (1992).
- 9- Bergmans DCJJ, Bonten MJM, Gaillard CA, et al: Indications for antibiotic use in ICU patients: a one year prospective surveillance, *J Antimicrob Chemother* 39:527 (1997).
- 10- Blanc SD, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P: Frequency and molecular diversity of Pseudomonas aeruginosa upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study, *Clin Microbiol Infect* 4:242 (1998).
- 11- Bradley SJ: Control of glycopeptide-resistant enterococci in oncology unit, *Pharmacotherapy* 20 (Suppl 2):203 (2000).
- 12- Brown RB, Colodny SM, Drapkin MS: One day prevalence study of 118 intensive care units (ICUs), *Fifth Annual Meeting of Healthcare Epidemiology of America*, San Diego (1995).
- 13- Burgess DS: Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance, *Chest* 115 (Suppl):19 (1999).
- 14- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al: Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy, *Ann Intern Med* 115:585 (1991).

- 15- Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al: Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients, *Antimicrob Agents Chemother* 38:1309 (1994).
- 16- Craig WA: Do antibiotic combinations prevent the emergence of resistant organisms, *Infect Control Hosp Epidemiol* 9:417 (1988).
- 17- Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al: Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients, *Arch Intern Med* 148:1161 (1988).
- 18- Cunha BA: Antibiotic resistance. Control strategies, *Crit Care Clin* 14:309 (1998).
- 19- Çetinkaya Y, Ünal S: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol, *Flora 1 (Ek):3* (1996).
- 20- de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN: An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli, *Lancet* 355:973 (2000).
- 21- Ebner W, Kropec-Hübner A, Daschner FD: Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:243 (2000).
- 22- Erol S, Kürşat H, Özkurt Z, Parlak M, Taşyaran MA: Reanimasyon ünitemizdeki hastane enfeksiyonları, *Hastane Enfeksiyon Derg* 4:97 (2000).
- 23- Flourmoy DJ, Reinert RL, Bell-Dixon C, Gentry CA: Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units, *Am J Infect Control* 28:244 (2000).
- 24- Friedrich LV, White RL, Bosso JA: Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gram negative aerobes, *Clin Infect Dis* 28:1017 (1999).
- 25- Gerding DN: Antimicrobial cycling: lesson learned from the aminoglycoside experience, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):12 (2000).
- 26- Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al: Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1284 (1991).
- 27- Gruson D, Hilbert G, Vardas F, et al: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 162:837 (2000).
- 28- Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *Flora* 3:153 (1996).
- 29- Hadimioğlu N, Gültekin M, Tuncer D, Yılmaz M, Ramazanoğlu A: Reanimasyon ünitesinde gözlenen enfeksiyonlar, *Enfeksiyon Derg* 12:329 (1998).
- 30- Hanberger H, Nilsson LE, Claesson B, et al: New species-related MIC breakpoints for early detection of development of resistance among gram-negative bacteria in Swedish intensive care units, *J Antimicrob Chemother* 44:611 (1999).
- 31- Hanberger H, Rodriguez JAG, Gobernado M, et al: Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries, *JAMA* 281:67 (1999).
- 32- Horon T, Culver D, Harvis WR: Pathogens causing nosocomial infections, *Antimicrob Newsletter* 5:67 (1988).
- 33- Hospital Infections Program: ICARE surveillance report, *Am J Infect Control* 27:279 (1999).
- 34- Hyatt JM, Schentag JJ: Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(Suppl):18 (2000).
- 35- Hyatt JM, Schentag JJ: Pharmacodynamic modeling of risk factors for ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):9 (2000).

- 36- Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, et al: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase producing microorganisms, *Clin Infect Dis* 21:1107 (1995).
- 37- Jarlier V, Fosse T, Philippon A and the ICU Study Group: Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study), *Intensive Care Med* 22:1057 (1996).
- 38- 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* 91 (Suppl 3B):185 (1991).
- 39- Jarwis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections, *J Antimicrob Chemother* 29 (Suppl A):19 (1992).
- 40- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD: Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli, *Ann Intern Med* 77:701 (1972).
- 41- John JF, Rice LB: The microbial genetics of antibiotic cycling, *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):22 (2000).
- 42- Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V: Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae, *Am J Respir Crit Care Med* 156:1040 (1997).
- 43- Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia, *Chest* 113:412 (1998).
- 44- Landman D, Chockalingam M, Quale JM: Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary, *Clin Infect Dis* 28:1062 (1999).
- 45- Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z: Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu, *Klinik Derg* 9:10 (1996).
- 46- Levine JF, Maslow MJ, Leibowitz RE, et al: Amikacin-resistant gram negative bacilli. Correlation of occurrence with amikacin use, *J Infect Dis* 151:295 (1985).
- 47- Lignau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H: Changing bacterial ecology during five year period of selective intestinal decontamination, *J Hosp Infect* 39:195 (1998).
- 48- Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al: Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition, *Clin Infect Dis* 22:430 (1996).
- 49- Lucet JC, Decre D, Fichelle A, et al: Control of prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital, *Clin Infect Dis* 29:1411 (1999).
- 50- Mainardi JL: Antibiotic resistance problems in the critical care unit, *Crit Care Clin* 14:199 (1998).
- 51- McGowan JE Jr: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use, *Rev Infect Dis* 5:1048 (1983).
- 52- McGowan JE: Antimicrobial resistance in hospital bacteria; current patterns, modes of appearance or spread and economic impact, *Rev Med Microbiol* 11:1 (1991).
- 53- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins, *Ann Intern Med* 119:353 (1993).
- 54- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report: Data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997: a report from the NNIS System, *Am J Infect Control* 25:477 (1997).
- 55- Olson B, Weinstein RA, Nathan C, et al: Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: Why infection control efforts have failed, *J Infect Dis* 150:808 (1984).

- 56- Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 13:501 (1999).
- 57- Özyurt M, Albay A, Yıldırım ŞT, Saraçlı MA, Kısa Ö, Gün H: Hastane infeksiyonlarından izole edilen MRSA suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1:55 (1999).
- 58- Palabıyıkoğlu İ, Tulunay M, Oral M, Bengisun S: Bir Reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları, *Hastane İnfeksiyon Derg* 4:150 (2000).
- 59- Pallares R, Pujol M, Pena C, et al: Cephalosporins as risk factors for nosocomial *Enterococcus* bacteremia: a matched case-control study, *Arch Intern Med* 153:1581 (1993).
- 60- Peterssen IS, Hesselbjerg L, Jorgensen L, et al: High antibiotic consumption in Danish intensive care units?, *APMIS* 107:989 (1999).
- 61- Pfaller MA: Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission, *Clin Infect Dis* 22 (Suppl 2):89 (1996).
- 62- Polk R: Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends, *Clin Infect Dis* 29:264 (1999).
- 63- Price J, Ekleberry A, Grover A, et al: Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit, *Crit Care Med* 27:2118 (1999).
- 64- Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Ditore V, Patel K: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci, *Clin Infect Dis* 23:1020 (1996).
- 65- Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*, *JAMA* 280:1233 (1998).
- 66- Ramsay G, van Saene RH: Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we?, *World J Surg* 22:164 (1998).
- 67- Richard P, Delangle MH, Merrien D, et al: Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: Is there an association?, *Clin Infect Dis* 19:54 (1994).
- 68- Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, et al: Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 32:633 (1993).
- 69- Saltoğlu N, Öztürk C, Tasova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar İH: Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi, *Flora* 5:229 (2000).
- 70- Sanders WE, Sanders CC: Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital, *Clin Microbiol Infect* 1:223 (1996).
- 71- Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, et al: Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections, *J Infect Dis* 172:993 (1995).
- 72- Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 25:584 (1997).
- 73- Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 9:6 (1996).
- 74- Verbist L, for the International Study Group: Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe, *Scand J Infect Dis* 91 (Suppl):14 (1993).

- 75- Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, et al: Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit, *Crit Care Med* 25:63 (1997).
- 76- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study, *JAMA* 274:639 (1995).
- 77- Weber DJ, Raasch R, Rutala WA: Nosocomial infections in the ICU, *Chest* 115 (Suppl):34 (1999).
- 78- Weinstein RA: Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units, *Am J Med* 91 (Suppl 3B):179 (1991).
- 79- White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB: Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 25:230 (1997).
- 80- Wiedemann B: Epidemiology, control and treatment of multiresistant gram-negative rods, *Drugs* 52 (Suppl 2):95 (1996).
- 81- Yates RR: New intervention strategies for reducing antibiotic resistance, *Chest* 115 (Suppl):24 (1999).
- 82- Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S, and Study Group: Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous years, *J Chemother* 12:294 (2000).