

## HANGİ İNFEKSİYON ? HANGİ ANTİBİYOTİK ?

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
TRABZON  
iftihar@yahoo.com

### ÖZET

*Antibiyotik direnci özellikle hastanelerde çalışan klinisyenler için önemli bir sorundur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde ilk seçenek antibiyotiklere dirence yol açmaktadır. Hastanede veya ayaktan takip edilen hastalarda yeni antibiyotiklere yüklenmeden, eldeki ilaçların akılcı bir yaklaşımla doğru kullanımı, hastaya ait faktörler, ilaca ait özellikler göz ardı edilmeden tedavi seçenekleri planlanmalıdır.*

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik, antimikrobiyal direnç, hastane kaynaklı infeksiyonlar, toplum kaynaklı infeksiyonlar

### SUMMARY

#### Which Infection ? Which Antibiotic ?

*Antibiotic resistance is a major issue for clinicians, but especially those who practice in hospital settings. The selective pressure of extended broad-spectrum antibiotic administration is leading to a progressively growing selection of common Gram-positive and Gram-negative organisms which show unpredictable in-vitro antimicrobial susceptibility levels to current first-line therapeutic choices. The development of new compounds cannot be entrusted but it first relies on a rational and judicious administration of existing molecules, and an expanded medical and patient interaction aimed at avoiding overprescription of antimicrobial agents.*

**Keywords:** antibiotic, antimicrobial resistance, community-acquired infections, nosocomial infections

Antibiyotikler, bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İlk keşfedildiklerinde mucize ilaçlar olarak tanımlanan antibiyotiklerdeki direnç sorunu aslında Alexander Fleming zamanından beri bilinmektedir. Hastanelerde sorun olduğu bilinen dirençli bakteriler günümüzde toplum kökenli infeksiyonların tedavisinde de ciddi sorunlar yaratır hale gelmiştir. Günümüzde sadece dirençli infeksiyonları tedavi etmek amacı ile değil, antibiyotik kullanımının direnç gelişimi üzerine olan etkisini de dikkate alarak antibiyotik reçetelemek gerekmektedir.

Antibiyotik dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler hastane infeksiyonlarının önemli nedenleridir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan suşlar bundan birkaç yıl öncesine kadar sadece hastane kaynaklı infeksiyonlarda sorun oluştururken

günümüzde toplum kaynaklı infeksiyon etkenleri arasında yer almaya başlamıştır<sup>(1,6,31,35,42,44)</sup>.

Hangi infeksiyonu nasıl tedavi edeceğiz sorusunun cevabı oldukça zor olup, birçok infeksiyon hastalığında antibiyotik tedavisi planlarken, eskiden olduğu gibi toplum kaynaklı - hastane kaynaklı ayrımını yapamama durumu ile karşılaşabilmekteyiz. Örneğin son zamanlarda, GSBL meydana getiren Gram negatif etkenlerin sebep olduğu toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu olan olgularımızdaki artışı hayret ve üzüntü ile izliyoruz.

Antibiyotikler profilaktik, empirik, patojene yönelik ve duyarlılığa göre olmak üzere dört kategoride kullanılabilir (Tablo).

#### **Kümülatif antibiyotik duyarlılık raporları ve empirik tedavi seçimi**

Antibiyotik duyarlılık raporlarının amacı

**Tablo:** Antibiyotik kullanım şekilleri.

Tedavi tipi	Tanım	Antibiyoqram kullanımı
Profilaktik	İnfeksiyonu önlemek için antibiyotik kullanımı (Örnek: Cerrahi profilaksi)	Antibiyotik seçimi
Empirik	Sendrom bilinir, fakat organizma bilinmez (Örnek: Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu)	Antibiyotik seçimi veya antibiyotik kombinasyonu
Patojene yönelik	Organizma bilinir fakat duyarlılık bilinmez (Örnek: Staphylococcus aureus, duyarlılık bilinmez)	Antibiyotik seçimi
Duyarlılığa göre	Organizma ve duyarlılık bilinir	Kümülatif antibiyoqram yararlı değil

empirik tedavi için antibiyotik seçimine yol göstermektedir. Toplumda veya hastanelerde antibiyotik tedavisinin büyük çoğunluğu empirik olarak yapılmaktadır. Klinisyen çoğu kez infeksiyonun anatomik sahasına, hastanın semptom ve bulgularına göre tanı koyacaktır. Bazı durumlarda ilave laboratuvar testleri veya radyolojik çalışmalar gerekli olacaktır. Komplike olmamış üriner sistem infeksiyonu, toplum kaynaklı pnömoni, ventilatör-ilişkili pnömoni gibi bazı infeksiyonlarda etken izole edilmese de muhtemel en sık patojenlere göre tedavi yönlendirilebilir. Örneğin komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarında *Escherichia coli*, toplum kaynaklı pnömonide *Streptococcus pneumoniae*, ventilatör-ilişkili pnömonide *Pseudomonas aeruginosa*, *S.aureus*, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık izole edilen patojenlerdir. Bu bakterilere ait, o hastanedeki veya o coğrafik alandaki duyarlılık durumu tedavi belirlenmesinde yol gösterecektir<sup>(18)</sup>.

Empirik tedavide doğru antibiyotik seçimi yoğun bakım üniteleri gibi ciddi hastaların olduğu ünitelerde daha da önemlidir. Kollef<sup>(23)</sup> yoğun bakım ünitelerinde uygun empirik antibiyotik tedavisi alan hastalarda infeksiyonla ilişkili mortalitenin % 17.7, uygun olmayan tedavide % 42 olduğunu göstermiştir. Uygun olmayan empirik tedavilerde seçilen antibiyotiğe direnç en önemli uygunsuzluk sebebi olarak gösterilmiştir. Bu nedenle her hastanenin kendi duyarlılık paternini ünitelere göre belirlemesi empirik tedavilerde çok önemli bir kılavuzdur.

Toplum kaynaklı infeksiyonların empirik tedavisinde o alandaki direnç oranları dikkate alınmalıdır. Örneğin *E.coli* üriner izolatları-

nın % 22'sinden çoğu trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SMX) dirençli ise komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarında empirik kinolon kullanılması daha ekonomik bulunmuştur<sup>(20)</sup>.

#### **Kümülatif antibiyotik duyarlılık raporları ve patojene yönelik tedavi seçimi**

Birçok durumda, infekte eden bakteriyel patojenin tanımlanması antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanmasından önce olacaktır. Bu durum özellikle ciddi hastalarda tedavinin optimizasyonu için önemlidir. Eğer klinisyen izole edilen patojene ait ünitesinin duyarlılık durumunu biliyorsa tedavisini ona göre yönlendirebilecektir. Örneğin, *Enterobacter* infeksiyonlarının tedavisi için duyarlılık sonuçları çıkana kadar, bakteremi ve pnömoni için sefepim veya levofloksasin, üriner sistem infeksiyonları için TMP-SMX kullanılabilir. Ciddi *Enterobacter* infeksiyonlarının tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlerden kaçınılmalıdır<sup>(13,15,32)</sup>.

Ulusal direnç profilinin takip edilmesi klinisyenlerin antibiyotik seçiminde yol gösterici olacaktır. Direnç oranlarının bilinmesinin yanı sıra direnç tiplerinin de bilinmesi önemlidir. Örneğin üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç saptandığında bu direncin GSBL'lara bağlı bir direnç mi, AmpC beta-laktamazların aşırı üretimine mi bağlı olduğu bilinmelidir. Hastane infeksiyonlarının önemli bir patojeni olan *P.aeruginosa* bir çok antibiyotiğe intrinsek dirençli olmasının yanı sıra seftazidim ve kinolonlar gibi bir çok antibiyotiğe direnç geliştirmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinleri (seftriakson, seftaksim ve seftazidim), in-vitro duyarlılıklarına rağmen

men, relapsa neden olacağından ciddi *Enterobacter* infeksiyonlarında kullanılmaktan kaçınılmalıdır<sup>(25)</sup>.

### Spesifik patojenlerde antibiyotik seçimi

**S.aureus:** Hastane kaynaklı infeksiyonlarda MRSA prevalansı yüksektir. Toplum kaynaklı MRSA ise giderek artmaktadır. Eğer metisiline duyarlı *S.aureus* izole edildi ise semisentetik penisilinlerden nafsilin veya oksasilin tercih edilmelidir. Uzun zamandır MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin kullanılmaktadır. Ancak yeni alternatif ajanlar (linezolid, daptomisin, tigesiklin) vankomisinden daha etkilidir. Pnömoni veya endokardit, osteomyelit veya diğer derin doku infeksiyonları ile ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında konvansiyonel vankomisin dozu yetersiz kalabilmektedir. Bu ciddi durumlarda vankomisin düzeyi 15–20 mcg/ml altında olmamalıdır.

Ciddi stafilokoksik infeksiyonlarda tercih edilecek antibiyotikler;

- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları:
  - Tercih edilen; vankomisin, 12 saat ara ile 1 g, İV
  - Ayaktan hastalar için alternatifler;
  - Linezolid 600 mg, 12 saat ara ile, veya
  - Daptomisin 4 mg/kg 24 saatte bir İV
- Pnömoni:
  - Tercih edilen: vankomisin 20-25 mg/kg 12 saat ara ile, İV
  - Miks infeksiyonlar için alternatif: tigesiklin 100 mg yükleme dozu, sonra her 12 saatte 50 mg İV
- Bakteremi:
  - Tercih edilen: Daptomisin 6 mg/kg 24 saatte bir İV veya vankomisin 20-25 mg/kg 12 saat ara ile, İV

Linezolid deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde hem İV hem de oral formları olduğu için yararı yüksek olan bir antibiyotiktir. Linezolid MRSA'ya bağlı hastane kaynaklı pnömonilerde de etkilidir. Daptomisinin, günde tek doz kullanıldığı için, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında hastane dışında da kullanılması mümkündür. Daptomisin hızlı bakterisidal etkiye sahip olduğu için MRSA'ya

bağlı bakteremilerde de etkilidir. Pnömoni tedavisinde, surfaktan tarafından inaktive edildiği için etkili değildir. Tigesiklin in-vitro olarak MRSA'ya etkilidir ve deri-yumuşak doku infeksiyonlarında, intraabdominal infeksiyonlarda kullanılabilir. Bu infeksiyonlar polimikrobiyal olabilir ve tigesiklin bu nedenle diğer anti-MRSA ilaçlara üstünlük gösterir. Vankomisin, linezolid ve daptomisinin Gram negatif etkinliği yoktur<sup>(2)</sup>.

**Enterokoklar:** Bakteremi gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde eğer organizma duyarlı ise ampisilin+gentamisin seçilebilir. Yüksek düzey gentamisin direnci varsa streptomisin ile ampisilin kombine edilebilir. Penisilin alerjisi olan hastalarda vankomisin ampisiline alternatiftir. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ampisiline de dirençlidir.

Linezolid, daptomisin ve tigesiklin in-vitro olarak VRE'lerin çoğuna etkilidir. Linezolid klinik deneyimin en fazla olduğu antibiyotiktir. Ancak linezolid direnci ciddi bir tehlike olarak gözükmemekte olup, bazı enstitülerde VRE izolatlarının % 10-20'si linezolide dirençlidir. VRE infeksiyonlarının çoğunun intraabdominal kaynaklı ve polimikrobiyal olması nedeni ile tigesiklin eşlik eden diğer mikroorganizmaların varlığında tercih edilecek ilaç olabilir.

**Enterobacteriaceae:** *Enterobacteriaceae* üyesi Gram negatif bakteriler gastrointestinal sistemde yer alırlar. *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *Proteus mirabilis* ve *Citrobacter freundii* bu organizmalara örnek verilebilir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık üçte birinde *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri pnömoni, kan dolaşımı infeksiyonları ve % 10-15'inde üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. *Enterobacteriaceae* için tedavi seçenekleri arasında beta-laktam antibiyotikler, beta-laktamaz inhibitörü eklenmiş beta-laktamlar, kinolonlar, TMP-SMX, aminoglikozidler ve tigesiklin sayılabilir<sup>(28,36,40,41)</sup>.

*Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerin en yaygın direnç mekanizması beta-laktamaz üreimidir. AmpC beta-laktamazlar ve GSBL üretimi en önemli direnç mekanizmalarıdır<sup>(28)</sup>. Beta-laktamaz meydana getiren bu bakterilerde penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler veya aztreonam ciddi hastane kaynaklı infeksiyonların

tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, beta-laktamaz inhibitörü eklenmiş preparatlara örnek verilebilir. Beta-laktamaz inhibitörü eklenmiş bu ilaçlar beta-laktamaz meydana getiren *Bacteroides fragilis*, *E.coli*, *K.pneumoniae* ve penisilinaz meydana getiren *S.aureus*'a etkilidir. Siprofloksasin, levofloksasin gibi kinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilere yüksek etki gösteren antibiyotiklerdir. Ancak kinolonlara giderek artan direnç söz konusudur. Plazmid aracılı kinolon direnci birçok kez bildirilmiştir. Aktif pompa sistemi bir diğer direnç mekanizmasıdır<sup>(32)</sup>.

Karbapenemler Gram negatif ciddi infeksiyonların tedavisinde son seçenektir. Karbapenemlere direnç oldukça nadirdir. Karbapenemler içinde en yüksek direnç ertapenemdedir. Metallo-beta-laktamazlar ve yeni bir direnç mekanizması olan KPC karbapenemlere direnç şekilleridir. Bu tip infeksiyonların tedavisi ancak polimiksinler veya tigesiklinle yapılabilir. AmpC meydana getiren *Enterobacter* suşlarında üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması relapsa neden olabilir. AmpC meydana getiren bakterilerin tedavisinde karbapenemler ve kinolonlar güvenilir antibiyotiklerdir<sup>(15,28,33,34,36)</sup>.

***P.aeruginosa*:** *P.aeruginosa* sık görülen sıkıntılı bir Gram negatif bakteridir. *P.aeruginosa* özellikle ventilatör ilişkili pnömonilerde, kan dolaşımı infeksiyonlarında ve kolanjitlerde problemidir. *P.aeruginosa*'da antibiyotik direnci ciddi bir sorun olup, beta-laktam antibiyotiklere beta-laktamazlar aracılığı ile dirençlidir. *P.aeruginosa* kromozomal olarak kodlanan AmpC beta-laktamazlar meydana getirerek antipsödomonal penisilinler, aztreonam ve üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilir. Metallo-beta-laktamazlar karbapenemleri ve aztreonam hariç diğer bütün beta-laktamları hidrolize edebilir<sup>(29,30)</sup>.

Efluks pompası bir diğer direnç mekanizması olup çok ilaca dirence neden olur. Bu mekanizma ile kinolonlar, antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler ve bazen aminoglikozidlere direnç gelişebilir. Tigesiklin, efluks pompasının varlığı nedeni ile *P.aeruginosa*'ya etkili değildir. *P.aeruginosa*'da kinolon direnci topoizo-

meraz II ve IV'de kromozomal mutasyonla ilişkili iken aminoglikozid direnci aminoglikozid modifiye eden enzimler veya dış membran impermeabilitesi nedeniyledir. *P.aeruginosa* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde kombine tedavilerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Piperasilin veya tikarsilinin tobramisin veya gentamisin ile birlikte verilmesi en sık kullanılan kombinasyonlardır. Bazı metaanalizlerde ise kombine tedavinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir<sup>(14,29)</sup>.

Beta-laktamlar ile kinolonların kombinasyonu sık kullanılmaya başlanan bir kombinasyon olup yararı konusunda kısıtlı veri vardır. İki beta-laktam ilacın kombinasyonu direnç artışına neden olduğu için önerilmemektedir<sup>(37,47)</sup>.

Dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarında polimiksinler (kolitsin ve polimiksin B) kullanılabilir. Polimiksinler bakteri hücre duvarına etkili antibiyotikler olup sitoplazmik membranda hızla permeabilite değişikliğine yol açar. Kolistin rifampisin ile kombine edildiğinde bakterinin öldürülmesinde artış sağlamıştır<sup>(43)</sup>.

***Acinetobacter spp.*:** *Acinetobacter*'ler de *Pseudomonas*'lar gibi direncin yüksek olduğu bakterilerdir. Beta-laktamazlar, dış membran protein eksiklikleri önemli direnç mekanizmaları olup, *Acinetobacter* türlerinde efluks pompasının rolü henüz keşfedilmemiştir. *Acinetobacter* türlerinde ampisilin-sulbaktamın etkinliği in-vitro ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(24,25)</sup>. Karbapenemler (imipenem veya meropenem) ciddi *Acinetobacter* infeksiyonlarında güçlü ilaçlardır. Mevcut ilaçlara dirençli suşların neden olduğu infeksiyonlarda tigesiklin veya kolistin tek seçenektir<sup>(8,24,49)</sup>.

***Stenotrophomonas maltophilia*:** *S.maltophilia* karbapenemlere, karbapenem hidrolize eden beta-laktamazların üretilmesi nedeni ile intrinsek olarak dirençlidir. *S.maltophilia* suşlarının çoğu tikarsilin-klavulanata duyarlı iken ampisilin-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktama duyarlı değildir. *S.maltophilia* genellikle aminoglikozidlere dirençlidir. *S.maltophilia*'ya etkili bir diğer antibiyotik TMP-SMX'dir. Minosiklin ve tigesiklin in-vitro olarak etkili olmalarına karşın klinik veri yetersizdir. *S.maltophilia* için kinolon monoterapisinden kaçınılmalı-

dır(4,5).

### **Empirik antibiyotik seçimi**

Uygun empirik antibiyotik seçimi, bilinen belirli bir infeksiyon sahasında olası patojenler ve onların duyarlılık profili biliniyorsa yapılabilir. Empirik antibiyotik tedavi kılavuzları, kümülatif antibiyotik duyarlılık raporları veya ulusal duyarlılık verileri esas alınarak hazırlanabilir. İlâveten, empirik antibiyotik seçiminde, önceden antibiyotik kullanımı ve bilinen bakteriyel kolonizasyon durumu gibi bireysel özellikler de dikkate alınmalıdır(26,27).

### **Spesifik infeksiyonlarda seçilecek antibiyotikler**

**Ventilatör-ilişkili pnömoni:** Seçilecek antibiyotikler çoğul dirençli *P.aeruginosa* ve MRSA'yı kapsamalıdır. Antipsödomonal beta-laktamlar bir aminoglikozid veya antipsödomonal kinolonla kombine edilebilir. MRSA'larda vankomisin veya linezolid tercih edilirken, daptomisin pnömonilerde tercih edilmemelidir. Tigesiklin nozokomiyal pnömonide henüz önerilmemektedir. Bazı yoğun bakım ünitelerinde karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. varlığında empirik tedaviye gerek olabilir. Kolistin empirik olarak kullanıldığında kolistin direncinin arttığı gösterilmiştir. Bu durumda tigesiklin uygun seçenek olabilir(10,23).

**Toplum kaynaklı solunum yolu infeksiyonları:** Toplum kökenli solunum yolu infeksiyonlarının empirik tedavisi, tipik solunum yolu patojenlerine direnç gelişmesi ile değişmiştir. 1980'lerde penisiline dirençli *S.pneumoniae* kısa sürede dünyanın birçok yerine yayılmıştır. *S.pneumoniae* izolatlarının % 34'ü penisiline, % 20-30'u makrolidlere, % 35'i TMP-SMX'e dirençlidir. Aslında penisilin dirençli pnömokokların neredeyse % 78'i çoğul dirençlidir(3,19,21,48).

**Akut otitis media:** Antibiyotik tedavisinin yeri artışımlakta olup, eğer antibiyotik verilecek ve dirençli patojenler söz konusu ise yüksek doz amoksisilin-klavulanat, sefuroksim aksetil veya intramüsküler seftriakson tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır(11,22).

**Akut bronşit/akut maksiller sinüzit ve**

**pnömoniler:** Bilimsel çalışmalar bu klinik durumlarda antibiyotik tedavisinin her zaman gerekli ve yararlı olmadığını ortaya koymaktadır. Akut rinosinüzitlerin tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler makrolidler, ketolidler, sefalosporinler ve florokinolonlardır. Yeni makrolidler ve florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler dirençli patojenlerle gelişen solunum yolu infeksiyonlarında tedavi seçenekleri arasında yer alabilir(12,16,38,39).

Penisiline dirençli organizmaların bazıları makrolidlere, doksisisiklin ve TMP-SMX'e dirençli olabilir ve bu antibiyotikler kullanıldığında klinik yetersizlik söz konusudur(11). Ayaktan tedavi için aday olabilecek ve penisilin dirençli *S.pneumoniae* infeksiyonu için risk faktörüne sahip olan hastaların tedavisinde oral sefpodoksime veya parenteral seftriakson önerilebilir. Penisilin allerjik hastalar için levofloksasin, moksisfloksasin gibi florokinolonlar reçete edilebilir(9,17).

Hastanede tedavi edilmesi gereken hastalar için seftriakson verilmelidir. Bu hastalarda penisilin allerjisi varsa vankomisin, levofloksasin ve linezolid kabul edilebilir alternatiflerdir.

**İntra-abdominal infeksiyonlar:** Kılavuzlarda belirtildiği gibi ciddiyeti yüksek infeksiyonlarda piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, üçüncü/dördüncü kuşak sefalosporinler+metronidazol, siprofloksasin+metronidazol ve aztreonam+metronidazol kullanılabilir. Tigesiklin kullanım için onay almış bir diğer antibiyotiktir.

**Deri ve yumuşak doku infeksiyonları:** Hospitalize edilmiş ciddi infeksiyonu olan hastaların çoğunda MRSA etken olacaktır. Kılavuzlarda belirtildiği şekilde vankomisin, linezolid, klindamisin, daptomisin, doksisisiklin, minosiklin ve TMP-SMX kullanılacak seçeneklerdir. Tigesiklin, kullanım için onay almış bir diğer antibiyotiktir.

**Üriner sistem infeksiyonları:** Üropatojenler arasında antimikrobiyal direnç yıllardır bilinen bir sorundur. Özellikle komplike üriner sistem infeksiyonu olan hastaları infekte eden patojenlerin aminoglikozidlere, genişlemiş spektrumlu penisilinlere ve sefalosporinlere, imipenem, aztreonam ve florokinolonlara direnç ge-

liştirdiği gösterilmiştir. Son zamanlarda sağlıklı kadın hastalardan izole edilen *E.coli* suşları arasında TMP-SMX ve ampisilin direncindeki artış dikkat çekicidir<sup>(45,46)</sup>.

Üropatojenlerin TMP-SMX'e direnç geliştirmesi, klinisyenlerin kadın hastalardaki akut toplum kökenli bakteriyel sistitlerin tedavisinde florokinolonlara hızlı bir dönüş yapmasına neden olmuştur. Akut bakteriyel sistitli kadınların tedavisinde kullanılan diğer antibiyotik nitrofurantoin'dir. TMP-SMX dirençli üropatojen *E.coli*'de veya beta-laktam, TMP-SMX allerjisinde kullanılabilir. Cranberry suyu reküren sistitlerde antimikrobiyal tedaviye alternatif, etkili ve güvenilir bir üründür.

**Gonokokal üretrit:** Gonokokal üretritler 10 yıldır 400 mg sefiksime veya 500 mg siprofloksasin (alternatif olarak ofloksasin) ile tek oral doz şeklinde, nongonokokal üretrit için doksisiklin veya azitromisinle kombine edilerek güvenli bir şekilde kullanılmaktaydı. Florokinolon dirençli gonore tedavisinde seftriakson veya sefiksime önerilmektedir<sup>(7)</sup>.

**Toplum kökenli MRSA infeksiyonları:** Toplum kökenli MRSA infeksiyonları giderek artan bir sorundur. MRSA'ya bağlı komplike olmamış deri ve yumuşak doku infeksiyonları ayaktan tedavi edilebilirken, sepsis ve toksik şok sendromu hospitalizasyonu gerektirir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde eski ilaçlar yeniden gündeme gelir olmuştur. Klindamisin, TMP-SMX ve tetrasiklin bu ilaçlara örnek verilebilir. Hospitalizasyon gereken ciddi durumlarda vankomisin, linezolid, kuinupristin-dalfopristin ve daptomisin uygun seçeneklerdir<sup>(39,45)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R: Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit, *Clin Infect Dis* 1997;24(2):211-5.
2. Bamberger DM, Boyd SE: Management of *Staphylococcus aureus* infections, *Am Fam Physician* 2005;72(12):2474-81.
3. Bernstein JM: Treatment of community-acquired pneumonia - ISDA guidelines, *Chest* 1999;115(Suppl 3):S9-13.
4. Caylan R, Kaklikkaya N, Aydın K et al: An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital, *Jpn J Infect Dis* 2004;57(2):37-40.
5. Caylan R, Yılmaz G, Sucu N et al: Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları, *Mikrobiyol Bül* 2005;39(1):25-33.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance, CDC website ([www.cdc.gov/ncidod/dbmd/antibioticresistance](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/antibioticresistance)).
7. Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases, *MMWR* 1998;47(RR-1):1.
8. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J et al: Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features, *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1026-32.
9. Cizman M, Pokorn M, Seme K, Paragi M, Orazem A: Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(7):522-4.
10. Cornaglia G, Mazzariol A, Lauretti L, Rossolini GM, Fontana R: Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1, a novel transferable metallo-beta-lactamase, *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1119-25.
11. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E et al: Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin, *Pediatr Infect Dis* 1996;15(11):980-5.
12. Desrosiers M, Klossek J-M, Benninger M: Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives, *Int J Clin* 2006;60(2):190-200.
13. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C: Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates, *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1859-64.
14. Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS: Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients, *N Engl J Med* 1975;293(10):471-5.
15. Gaynes R, Edwards JR, NNIS System: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli, *Clin Infect Dis* 2005;41(6):848-54.
16. Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler RB, Kahn FA, Rytel MW: Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization, *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):31-5.
17. Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH Jr: Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults, *1999;281(16):1512-9*.
18. Gupta K, Scholes D, Stamm WE: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women, *JAMA* 1999;281(8):736-8.
19. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et al: The prevalen-

- ce of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta, *N Engl J Med* 1995;333(8):481-6.
20. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA: Health and economic impacts of antimicrobial resistance, *Rev Infect Dis* 1987;9(6):1065-78.
  21. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(11):2075-80.
  22. Klein JO: Review of consensus reports on management of acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1152-5.
  23. Kollef MH: The role of antibiotics in the management of serious hospital-acquired infections: discusses an antibiotic use strategy in serious infections, *Clinical Review, Medscape Infectious Diseases* (2006).
  24. Levin AS: Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(3):144-53.
  25. Levin AS, Barone AA, Penco J et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-11.
  26. Levy SB: Multidrug resistance - a sign of the times, *N Engl J Med* 1998;338(19):1376-8.
  27. Levy SB: Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment, *BMJ* 1998;317(7159):612-3.
  28. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
  29. Livermore DM: Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 2001;47(3):247-50.
  30. Livermore DM: Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34(5):634-40.
  31. Livermore DM: Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact, *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S11-23.
  32. Namias N, Samiian L, Nino D et al: Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies, *J Trauma* 2000;49(4):638-45.
  33. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data Summary From January 1992 Through June 2004, Issued October 2004. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/2004NNSISreport.pdf>, Accessed March 8, 2006.
  34. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) Report, Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
  35. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP: Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use, *JAMA* 2003;289(7):885-8.
  36. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM et al: Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia, *Clin Infect Dis* 2000;30(3):473-8.
  37. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC et al: Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial, *Ann Intern Med* 2002;137(2):77-87.
  38. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR: Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy and prevention, *JAMA* 1996;275(3):194-8.
  39. Plouffe JF, Herbert MT, File TM Jr: Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1175-9.
  40. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
  41. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System, *Crit Care Med* 1999;27(5):887-92.
  42. Rybak MJ, LaPlante KL: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review, *Pharmacotherapy* 2005;25(1):74-85.
  43. Tascini C, Ferranti S, Messina F, Menichetti F: In vitro and in vivo synergistic activity of colistin, rifampin, and amikacin against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate, *Clin Microbiol Infect* 2000;6(12):690-1.
  44. Tenover FC, McGowan JE Jr: Reasons for the emergence of antibiotic resistance, *Am J Med Sci* 1996;311(1):9-16.
  45. Tomasz A: New faces of an old pathogen: emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Med* 1999;107(1A):S55-62.
  46. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women, *Clin Infect Dis* 1999;29(4):745-58.
  47. Winston DJ, Barnes RC, Ho WG, Young LS, Champlin RE, Gale RP: Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients, *Am J Med* 1984;77(3):452-50.
  48. Wise R, Honeybourne D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract, *Eur Respir J* 1999;14(1):221-9.
  49. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA: Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia, *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1425-30.