

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ SORUNUNA GENEL BAKIŞ

Ata Nevzat YALÇIN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA
anyalcin@akdeniz.edu.tr

ÖZET

Yoğun bakım üniteleri multidisipliner hizmet veren ve hastane infeksiyonlarının sık olarak görüldüğü hastane bölümleridir. Özellikle dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar ve yoğun antibiyotik kullanımı ciddi problemlere neden olmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane infeksiyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, glikopeptidlere orta düzeyde-dirençli S.aureus, vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Escherichia coli, Klebsiella türleri ve diğer Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri, Acinetobacter türleri ve Pseudomonas aeruginosa günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu değişik hastane infeksiyonlarından sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonlar sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, yanı sıra hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik ciddi medikal komplikasyonlarda artışla sonlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, antibiyotik kullanımı, yoğun bakım

SUMMARY

Antibiotic Usage and Resistance Problem in Intensive Care Unit

Intensive care units are parts of hospitals with multidisciplinary work with a high incidence of nosocomial infections. Infections with resistant microorganisms and intensive antibiotic usage cause serious problems. Especially third generation cephalosporins, fluoroquinolones and carbapenem derivatives play an important role in development of nosocomial infections caused by resistant microorganisms. Recently methicillin-resistant Staphylococcus aureus, glycopeptides-intermediate resistant S.aureus, vancomycin-resistant enterococci, extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli, Klebsiella species and other members of Enterobacteriaceae family, Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa are the microorganisms responsible for nosocomial infections due to intensive antibiotic usage in intensive care units. Infections due to resistant microorganisms increases morbidity and mortality, and usually end with prolonged stay in the hospital, excessive cost and different severe medical complications.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic usage, intensive care unit

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yaşamı tehdit eden hastalıklar, ciddi travmalar, büyük cerrahi girişimler, solunum yetmezliği, koma, hemodinamik yetmezlikler, bir ya da birden fazla organ sisteminde yetmezlik bulunan hastaların yatırılıp tanı ve sağaltımlarının gerçekleştirildiği multidisipliner hizmet verilen bölümlerdir.

YBÜ'leri hastaneye yatan hastaların % 5-10 kadarını oluşturmasına karşın, hastane infeksiyonlarının (Hİ) yaklaşık % 25'inden sorumlu tutulmaktadır. Bu ünitelerde yatan hastalarda

diğer cerrahi ya da medikal servislere göre 5-10 kat daha fazla oranda Hİ görülmektedir^(2,29). Bu infeksiyonların önemli bir bölümünü pnömöniler ve kan dolaşımı infeksiyonları oluşturmaktadır. Özellikle dirençli mikroorganizmaların etken olduğu Hİ'nin neden olduğu mortalite ve yüksek maliyetleri önemlidir^(2,6,9,29,36).

YBÜ'ne yatan hastaların % 60'dan fazlası yattığı süre içerisinde bir şekilde antibiyotik kullanmaktadır. YBÜ'lerinde gelişen infeksiyonların sağaltımında değişik antimikrobiyal ajanların kullanımı sonrasında gelişen antibiyo-

tiklere dirençli mikroorganizmaların yol açtığı Hİ kaçınılmaz bir gerçektir. Yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif mikroorganizmalarda ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır. YBÜ'nde özellikle şartlar optimal olmadığında, çalışanların hastalara oranı düşük düzeylerde bulunduğu problemler daha da artmaktadır^(3,18).

Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımını dirençli mikroorganizmalarla oluşan Hİ'nin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonlar sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, yanı sıra hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik medikal komplikasyonlarda artışla sonlanmaktadır^(12,22,23,25).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), glikopeptidlere orta düzeyde-dirençli *S.aureus* (GISA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu değişik Hİ'ndan sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır^(3,13,18,34).

Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Kromozomal mutasyonlar, plazmid ya da transpozon transferleri ya da türler arasında gerçekleşen genetik transferler en sık gözlenen direnç mekanizmalarıdır. Özellikle yoğun antibiyotik kullanımı sonrasında duyarlı suşların ortadan kaldırılarak dirençli olanların seçilmesi direncin gelişimindeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci yaygın olarak kullanım süresi ve miktarı ile de doğru orantılı olarak gerçekleşmektedir. Antibiyotiklere direnç birçok ülkeyi ilgilendiren bir problem olduğundan güçlü uluslararası işbirliği gerekmektedir.

Hastanede infeksiyon hastalıklarının sağaltımında kullanılan belirli antibiyotikler mevcuttur; aminoglikozidler, karbapenemler, sefalosporinler, florokinolonlar, penisilinler, vankomisin ile birlikte yeni uygulanmaya başla-

nılan linezolid, tigesiklin, daptomisin ve kinupristin-dalfopristin. Bu antibiyotiklerin direnç gelişimi üzerindeki etkileri önem taşımakta ve üzerinde yoğun olarak durulan bir konu haline gelmiştir⁽²⁵⁾.

Aminoglikozidler

İlk olarak 1944 yılında streptomisinin tanımlanmasıyla ortaya çıkan aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde birkaç mekanizma mevcuttur; plazmid aracılığıyla enzim inaktivasyonu, efluks sistemleri ve hedef modifikasyon amacıyla azalmış uptake. Aminoglikozidlerin farklı gruplarda yer alan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi üzerinde etkisine ilişkin az sayıda veri mevcuttur. Bu grupta yer alan antibiyotiklere karşı direnç gelişse dahi, bakteri hücre-duvarı üzerine etkili ajanlarla sinerjistik etkinlik sağlamaları önem taşımaktadır⁽³²⁾.

Aminoglikozidlerin yoğun kullanımı sonucunda zaman zaman dirençli *Enterobacter* türleri, *Acinetobacter baumannii* gibi mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar dikkati çekmektedir.

Karbapenemler

İmipenem ve meropenem Hİ'nin sağaltımında sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Karbapenem türevleri geniş spektrumlu sefalosporinleri ya da penisilinleri hidrolize edebilen birçok beta-laktamaz tarafından parçalanmaya karşı dayanıklıdır. Bu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılmasıyla özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde gözlenen direnç önem taşıyan bir konudur. Bu dirençten değişik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır; düzensiz efluks, dış-membran proteinlerinin kaybı. Özellikle dış-membran permeabilitesinde azalma sonucu florokinolonlara karşı gelişen direnç, kullanımda olmasa dahi karbapenemlere karşı da direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde bulunan karbapenemazlar da dirence önemli katkılarda bulunmaktadır⁽²⁵⁾.

Hastane ortamına yerleştiğinde sorun yaratan bir mikroorganizma olan *A.baumannii*'nin karbapenemlere karşı direnç geliştirmesinde en önemli predispozan faktörlerden biri de bu grupta yer alan antibiyotiklerin

sağaltımda kullanılmasıdır. Bir bölgede böyle bir suşun bulunması tüm coğrafik alanda mikroorganizmanın yayılmasına neden olabilmektedir⁽¹¹⁾.

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan ve GSBL üreten mikroorganizmaların sağaltımında kullanılan karbapenem türevlerine karşı bu etkenlerin nadiren direnç geliştirdiği bilinmektedir. Özellikle AmpC ya da TEM, SHV tipi GSBL üretenler yanında, ABD, Brezilya, Yunanistan, Çin ve Singapur'da metallo-beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ortaya çıkması endişe verici bir durum olarak değerlendirilmektedir⁽²³⁾.

Özellikle *K.pneumoniae*'ların ürettiği plazmid kökenli karbapenemazlar (KPC-1, KPC-2, KPC-3) sadece karbapenemlere değil, ayrıca piperasilin/tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere karşı çoklu antibiyotik direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadır⁽²³⁾.

Geniş-spektrumlu sefalosporinler

Geniş-spektrumlu sefalosporinler klinikte sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasındadır. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden bu grup antibiyotiklere karşı değişik Gram negatif mikroorganizmaların kromozomlar ve plazmidler yoluyla dirençli enzimlerin sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan direnç önem taşımaktadır. Özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde ilaç penetrasyonunun azlığı yanında efluks sistemleri ve beta-laktamaz üretimi sefalosporinlerle birlikte karbapenemlere karşı dirence de neden olmaktadır^(22,25).

Sefalosporinlerin yoğun kullanımının bir başka sonucu da GSBL üreten *Enterobacteriaceae* grubunda yer alan mikroorganizmaların sıklığında artıştır. Özellikle hastanelerde ve başka sağlık kuruluşlarında bu grupta yer alan antibiyotiklerin kısıtlanmasının gerçekleştirildiği çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmaların oluşumunun azaldığı görülmektedir⁽²³⁾.

Ayrıca bu grup antibiyotiklerin kullanılması sonrasında MRSA ve VRE sıklığında artış dikkati çekmektedir. *Clostridium difficile*'yle ilişkili diarenin (CDİD) de özellikle sefalosporin kullanımıyla artması önemlidir^(22,25).

Geniş-spektrumlu penisilinler

Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olabilen penisilin türevlerinin yoğun olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan direnç hem Gram pozitif hem de Gram negatif mikroorganizmalar için önem taşımaktadır. Bu direncin oluşumunda etkili olan başlıca mekanizmalar; beta-laktamın yıkımı ile inaktivasyon, permeabilitede azalma ve efluks mekanizmasıyla hücre içerisine alınımın azalması ve farklı penisilin-bağlayan-proteinler tarafından hedefin değişmesidir.

Özellikle GSBL üreten mikroorganizma oluşumuna katkıda bulunan penisillin kullanımının kısıtlanıp yerine sefaosporinlerin verilmesi bu sorunun azalmasına katkıda bulunmaktadır.

Beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilin türevlerinin kullanılmasının VRE kolonizasyonu ve infeksiyonlarını azaltmada önemli katkıda bulunmaktadır. CDİD sıklığının azaltılmasında da geniş spektrumlu-sefalosporinlerin yerine beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilin gruplarının (piperasilin/tazobaktam gibi) kullanılmasının etkili olduğu bilinmektedir⁽²⁵⁾.

Florokinolonlar

Florokinolonlar ciddi infeksiyonların sağaltımında sık kullanılan önemli antibiyotik gruplarından birini oluşturmaktadır. Ancak özellikle yoğun ve akılcı olmayan kullanım sonucunda önemli direnç sorunu da ortaya çıkmakta ve mikroorganizmalar sadece florokinolonlara değil farklı antibiyotiklere de hızlı bir biçimde duyarlılıklarını yitirmektedirler.

Efluks-pompa sistemlerinin indüksiyonu son yıllarda tanımlanmış önemli direnç mekanizmalarından biridir. Bu mekanizma tüm antibiyotik gruplarına karşı gelişen dirençte rol oynamaktadır. Özellikle hastanelerde sık olarak karşılaşılan dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* infeksiyonlarının gelişiminde florokinolonların kullanılmasının çok önemli bir yeri vardır⁽¹⁵⁾. Ciddi infeksiyonlarda florokinolonlarla birlikte beta-laktam antibiyotiklerin uygulanmasından kaçınılması bu direncin gelişmesinde önemli bir engeldir^(20,21).

Kromozomal-kökenlilerden daha çok plazmid-kökenli direnç mekanizmalarının

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan önemli mikroorganizmalarda kinolonlara ve çoklu ilaç direncinin gelişimi ve yayılmasına önemli katkıda bulunabileceğinden endişe edilmektedir⁽²³⁾.

Florokinolonların yoğun kullanılması sonucunda Gram negatif mikroorganizmalarda direnç gelişimi yanında MRSA^(22,23,33), özellikle siprofloksasin, levofloksasin ve gatifloksasin uygulandığında ise CDİD sıklığı önemli düzeylerde artmaktadır⁽¹⁷⁾.

Vankomisin

İlk kez 1956 yılında uygulamaya sunulan vankomisin Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olan bir glikopeptiddir. Vankomisin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan VRE sorunu giderek artmaktadır. Ancak diğer antibiyotik grupları üzerinde herhangi bir etki henüz bildirilmemiştir⁽²⁵⁾.

Yeni antibiyotik gruplarının (linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin, tigesiklin) yoğun kullanımıyla ilgili olarak direnç oluşumuna katkıları hususunda henüz bilgimiz kısıtlıdır. Ancak bu kesinlikle gelecekte direncin oluşmayacağı anlamına gelmemektedir⁽²⁷⁾.

MİKROORGANİZMALAR

GSBL oluşturan mikroorganizmalar

GSBL oluşturan mikroorganizmaların uzun yıllardır kromozomal beta-laktamaz üretmeleri yanında başka birtakım mekanizmalarla çok sayıda antibiyotiğe karşı dirençli hale gelmesi önem taşıyan bir konudur. GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda çok sayıda risk faktörü mevcuttur; hastanede kazanılan infeksiyonlar, önceden antibiyotik kullanımı (penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam, metronidazol, karbapenemler vb), yüksek APACHE skorları, mekanik ventilasyon uygulaması, üriner kateterizasyon, arteriyel kateterler, santral venöz kateterler, barsak kolonizasyonu, acil batın cerrahisi, gastrotomi ya da jejunostomi tüpü, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, yaş, hemşirelik ve ev idaresi hizmetleri, düşük doğum ağırlığı. Bu faktörler

arasında sadece önceden antibiyotik kullanımı bağımsız bir risk faktörüdür^(10,24).

E.coli ve *Klebsiella* türlerinin beta-laktam (aminopenisilinler, geniş-spektrumlu sefalosporinler, üreidopenisilinler, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, monobaktamlar, karbapenemler) ve başka gruplarda yer alan antibiyotiklere (kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol) karşı in-vitro direnci ciddi boyutlardadır. GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinin sıklığı coğrafi alanlara, hastanenin hizmet verdiği etkinliklere, populasyonun yaşı ve hastalardaki eşlik eden hususlara bağlı olarak değişmektedir⁽³¹⁾.

Özellikle *Enterobacter* türlerinde sağaltım sırasında direnç gelişimi üzerinde önemle durulması gereken bir olaydır. Karbapenem grubunda yer alan antibiyotiklere direnç gelişimi de giderek artmaktadır^(18,31).

GSBL üreten mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonların sağaltımında yaşanan değişik sorunlar mortalite oranlarının artmasına da doğrudan etkili olmaktadır. Özellikle sağaltımın başlangıcında uygun olmayan antibiyotik kullanımının uygun olanlara göre önemli ölçüde mortaliteyi artırdığı bilinmektedir⁽²³⁾.

Acinetobacter türleri

Acinetobacter türleri özellikle son 30 yılda dünyada yaygın olarak değişik infeksiyonlara yol açan önemli mikroorganizmalardır. Yoğun bakımda yatma, trakeostomi, endotrakeal intubasyon, mekanik ventilasyon, invaziv girişimler ile yakın zamanda antibiyotik kullanılması (üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler vb) bu etkenlerle infeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleri arasındadır. Sağaltım sırasında kolaylıkla direnç gelişmemesi ise bu mikroorganizmaların önemli bir olumlu özelliği olarak nitelendirilmektedir^(11,14).

P.aeruginosa

P.aeruginosa birçok ciddi infeksiyona (pnömoni, kan dolaşımı infeksiyonu vb) neden olabilen invaziv, non-fermentatif Gram negatif bir mikroorganizmadır. Özellikle immun-yetmezlikli, maligniteli bireyler ve organ transplantasyonu yapılanlarda yaşamı tehdit eden infeksiyonlara yol açmaktadır⁽³¹⁾.

YBÜ'nde yatma, invaziv aletlerin kullanılması yanında penisilinler, geniş-spektrumlu sefalosporinler, florokinolonların ve aminoglikozidlerin kullanımı çok-ilaca dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının gelişiminde en sık rastlanılan risk faktörleri arasındadır^(1,28).

Değişik olgu-kontrol gruplarını içeren çalışmalarda; piperasiline dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında florokinolonlar, imipenem dirençli *P.aeruginosa* için imipenem, piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozidler, piperasilin/tazobaktama dirençli *P.aeruginosa*'da imipenem, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozidler ile geniş-spektrumlu sefalosporinler risk faktörü olarak belirlenmiştir⁽²⁸⁾.

Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda özellikle florokinolonlara ve karbapenemlere karşı tüm dünyada artan direnç oranları dikkati çekmektedir. Sağlıkta sırasında direnç gelişmesi de sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle uygun olmayan antibiyotikler kullanıldığında mortalitenin de arttığı bilinmektedir^(8,14,19,26).

MRSA

S.aureus özellikle prematüre bireyler, opere edilenler, diyalize girenler ile protez bulunanlarda değişik infeksiyonlara (cilt-yumuşak doku inf., kemik-eklem inf., santral kateter inf., endokardit, şant inf., pnömoniler, menenjit, beyin apseleri) yol açan virulansı yüksek bakteriyel etkenlerden biridir. YBÜ'lerinde gelişen stafilokoksik infeksiyonları tüm dünyada uzun süre yatış, artan maliyet ve ölüm oranlarından dolayı önem taşımaktadır^(5,31).

Florokinolon grubu antibiyotikler içerisinde yer alan siprofloksasin ve levofloksasin kullanımı özellikle hastaneye yatırılanlarda MRSA riskini önemli ölçüde artırmasına karşılık MSSA sıklığı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır^(7,30,33). Kinolonlar yanında geniş-spektrumlu sefalosporin ve glikopeptid kullanımı da MRSA oluşumunda risk faktörleri arasında dikkati çekmektedir⁽³⁰⁾.

İlk kez 1996 yılında Japonya'da tanımlanan vankomisine-orta düzeyde dirençli *S.aureus* suşuna (VISA) (MİK: 8-16 mg/L) daha sonra ABD'de diyaliz hastalarında rastlanmış olup, en önemli risk faktörünün vankomisin kullanımı olduğu ortaya konmuştur^(18,27).

VRE

Enterokoklar barsak ve kadın alt genital sistemi florasında en sık gözlenen aerob Gram pozitif koklardır. Enterokokal infeksiyonlar sıklıkla immun-yetmezlikli, altta yatan hastalığı bulunan, damariçi kateter ya da üriner kateter uygulanan bireylerde görülmektedir. Bu infeksiyonların yaklaşık % 60 kadarı antienterokokal aktiviteye sahip olmayan antianaerobik etkili ajanlar (metronidazol, klindamisin), sefalosporinler gibi geniş-spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılmalarından dolayı özellikle YBÜ'nde meydana gelmektedir⁽¹⁶⁾.

Enterococcus faecalis tüm enterokokal infeksiyonların % 80-90 kadarından sorumludur, *Enterococcus faecium* ise % 10-20 dolayında etken olarak gözlenmektedir. Özellikle hastane infeksiyonlarına (kateterle-ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları, menenjitler, intraabdominal infeksiyonlar, menenjitler) neden olan mikroorganizmalar arasında sıklıklarının artmasında sefalosporinler, anti-stafilokokal penisilinler, klindamisin ve trimetoprim gibi antibiyotik sınıflarına karşı artmış intrensek direncin en önemli rolü oynadığı bilinmektedir⁽¹⁶⁾.

VRE'nin neden olduğu infeksiyonlarda sıklıkla gözlenen risk faktörleri; yüksek APACHE skorları, yoğun antibiyotik kullanımı, vankomisin kullanımı, hastanede uzun süre yatma ve invaziv girişimlerdir. Özellikle VRE'nin neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonları sonrasında ise hastanede yatış süresi oldukça uzamakta, ek maliyet ve mortalite oranları önemli ölçüde artmaktadır⁽⁴⁾.

VRE kolonizasyonu YBÜ'de yatan hastalarda önem taşıyan bir husustur. Bu hastalarda zaman zaman MRSA taşıyıcılığı da bildirilmektedir. Kolonizasyon oluşumunda geçmişte vankomisin ya da başka grup antibiyotiklerin kullanımının önemli yeri vardır. Piperasilin/tazobaktam gibi antibiyotiklerin verilmesi sonrasında ise kolonizasyon duyarlılığının bu bileşiğin gastrointestinal konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak artması dikkat çekicidir⁽¹⁶⁾.

Antibiyotik direncini en aza indirmek amacıyla özellikle antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki bağlantının iyi anlaşılması ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. İlaç-mikroorganizma ilişkisinin doğası oldukça

değişken ve çok sayıda faktörden etkilenebildiğinden iyi bir biçimde irdelenmedikçe sorunun çözümü güçleşmektedir.

Özellikle başlangıçta uygun antibiyotiklerin gerekli en kısa süreler içerisinde kullanılmasının önemi her zaman vurgulanması gereken önemli bir konudur. Uygun antibiyotik sağaltımının gerçekleştirilmesi sadece mortaliteyi azaltmakla kalmayıp, YBÜ ve hastanede yatış süresini azaltmakta ve maliyeti önemli ölçüde düşürmektedir⁽³⁵⁾.

Sonuç olarak hastanelerde genellikle akılcı olmayan ve yoğun antibiyotik kullanımını takiben ortaya çıkan direnç sorununun çözümünde ilgili antibiyotiklerin kullanımının azaltılması ve gerekli infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasıyla dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların sıklığını önemli ölçüde azaltmak olasıdır.

KAYNAKLAR

1. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y: Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):43-8.
2. Blot S: Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(1):5-13.
3. Carlet J, Ali AB, Chalfine A: Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(4):309-16.
4. Chang S, Sievert DM, Hageman JC: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene, *N Engl J Med* 2003;348(14):1342-7.
5. Cunha BA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):S33-42.
6. Erbay H, Yalcin AN, Serin S et al: Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish University Hospital: a 2 year survey, *Intens Care Med* 2003;29(9):1482-8.
7. Ernst EJ, Raley G, Herwaldt LA, Diekema DJ: Importance of control group selection for evaluating antimicrobial use as a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(7):634-7.
8. Ferrara AM: Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram negative pathogens causing nosocomial pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(2):183-95.
9. Gardiner DF, Scholand SJ, Babinchak T: Mortality and gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit, *J Hosp Infect* 2006;62(4):453-7.
10. Giamarellou H: Multidrug resistance in gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):S1-16.
11. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA: *Acinetobacter pneumonia*: A review, *Med Gen Med* 2007;9(3):4-15.
12. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT: Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):463-72.
13. Jones RN: Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years, *Chest* 2001;119(Suppl 2):S397-404.
14. Karageorkopoulos DE, Falagas ME: Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):751-62.
15. Kopterides P, Koletsi PK, Michalopoulos A, Falagas ME: Exposure to quinolone is associated with carbapenem resistance among colistin-susceptible *Acinetobacter baumannii* blood isolates, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(5):409-14.
16. Mascini EM, Bonten JM: Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):S43-56 .
17. McCusker ME, Haris AD, Perencevich E, Roghmann MC: Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Emerg Infect Dis* 2003;9(4):730-3.
18. McDonald LC: Trends in antimicrobial resistance in health-care associated pathogens and effect on treatment, *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 2):S65-71.
19. McGowan JE: Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum, *Am J Med* 2006;119 (Suppl 6A):S29-36.
20. Murray CK, Hospenthal DR: Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*, *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(6):502-6.

21. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF et al: Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity, *Clin Infect Dis* 2004;38(7):670-7.
22. Paterson DL, Bonomo R: Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-86.
23. Paterson DL: Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Med* 2006;119 (Suppl 6A): S20-28.
24. Peterson DL: "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy, *Clin Infect Dis* 2004;38 (Suppl 4):341-5.
25. Peterson LR: Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antibiotic classes on emerging resistance, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 5):S4-16.
26. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward gram-negative isolates from the meropenem yearly susceptibility test information collection program (USA), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(1):57-62.
27. Rice LB: Antimicrobial resistance in gram positive bacteria, *Am J Med* 2006;119(Suppl 6A):S11-9.
28. Rossolini GM, Mantengoli E: Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):S17-32.
29. Spencer RC: Epidemiology of nosocomial infections in ICUs, *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl 4):S2-6.
30. Tacconelli E, Angelis de G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother* 2008;61(1):26-38.
31. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG: Bad bugs need drugs: An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2006;42(5):657-68.
32. Vakulenko SB, Mobashery S: Versatility of aminoglycosides and prospects for the future, *Clin Microbiol Rev* 2003;16(6):430-50.
33. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y: Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients, *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1415-22.
34. Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, Luczak M: Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):285-9.
35. Yalçın AN: Yoğun bakımda antibiyotik kullanımı ve direnç sorunu, *Türk Klin Dahili Tıp Bil Derg* 2006;2(1):23-31.
36. Yalçın AN, Turgut H, Çetin B, Erbay H, Serin S: Nosocomial infections in a Turkish University Hospital: a two-year survey, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(4):235-6.