

ETKENLER NASIL DEĞİŞTİ ? ELİMİZDE NE KALDI ?

Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA
ytasova@gmail.com

ÖZET

Antimikrobiyal dönem yüksek düzeyde antibiyotik direnci ile tehdit edilmektedir. Değişik bakteri türlerine karşı etkili antibiyotikler her zaman bulunmaz ve bulunduğu da sınırlı sayıda bulunur. Uluslararası surveiyans raporları hastane ve toplumda antibiyotik dirençli bakterilerin prevalansının pek çok ülkede arttığını ortaya koyuyor. Çok ilaca dirençli ve tüm ilaçlara (pandrug) dirençli izolatlar hastanede yatan hastalardan sık izole edilerek tedavi seçeneklerinde yetersizliğe yol açıyor. Gram negatif bakterilerden Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacteriaceae, Gram pozitif bakterilerden Staphylococcus aureus, Enterococcus spp. ve koagülaz negatif stafilkoklar hastanelerde en problemliler arasındadır ve sıklıkla çok ilaca dirençli oldukları için bu yazıda özel olarak ele alınacaklardır. Dirençli bulunan antibiyotiklere karşı güvenilir ve etkili olan alternatifleri klinik çalışmalarda ümit vaat etmektedir. Linezolid, kinupristin-dalfopristin, tigesiklin, yeni glikopeptidler, seftobipirool ve kolistin kullanımında veya klinik deneme döneminde olan başlıca ajanlardır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, yeni antimikrobiyaller

SUMMARY

How have the Etiologic Agents been Changed ? What is in our Hand Now ?

Antimicrobial era is threatened by high levels of antibiotic resistance. It has the limited number and disparate availability of effective antibiotics against diverse bacterial species (??). International surveillance reports provide evidence that the prevalence of antibiotic resistant bacteria in hospitals and community areas are escalating in many countries. Isolates characterized as multidrug-resistant or pandrug-resistant are more frequently isolated from hospitalized patients causing infections for which no adequate therapeutic options exist. In gram-negative bacteria, such as Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae, gram-positive bacteria such as Staphylococcus aureus, Enterococcus spp. and coagulase-negative staphylococci are specifically addressed in this paper since these microorganisms are the most problematic and often multidrug resistant pathogens in hospitals. Promising results from clinical trials suggest that new antimicrobials could offer safe and effective alternatives to antibiotics that many bacterial species are resistant. Linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, tigecycline, new glycopeptides, ceftobipirole and colistin are main agents that are under use or clinical development.

Keywords: antibiotic resistance, new antimicrobials

Hastane ortamının ev sahibi olan mikroorganizmalar, yıllardır evlerini bırakmamak için mücadele etmeye tüm hızları ile devam etmektedirler. İnsanlar arasındaki iletişimden daha sıkı, düzenli ve kuralları olan bu ilişki sayesinde o sıradaki ortama en uygun hangisi ise onu nöbetçi bırakıyor, diğerleri ise sessizliğe gömülüyor; ta ki, sırası gelene veya güçlenene kadar. Kalan mikroorganizmalar bazen farklı tür iken bazen aynı türün farklı savunma mekanizmaları geliştiren elemanları oluyorlar. Varlıklarını devam ettirme mücadelesi veren bu canlıların

aralarındaki yer değişmelerin en önemli sorumlusu ise insanlar ve davranış kalıpları olmaktadır. İnsanlar ve mikroorganizmalar arasında bazen kısır döngüye benzeyen bu mücadelenin galibi, duruma göre hem var hem yok. Ama bugüne kadar kesin sonuç diye bir şey olmamıştır.

Etkenler

Hastane infeksiyonları tanımı yerini bugün artık daha geniş bir alanı kapsayan "sağ-

lık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar" tanımına bırakmıştır. Bu tanım içinde eskiden akut bakım veren hastanelere ek olarak ayaktan tedavi veren birimler (hemodiyaliz birimleri, kemoterapi veren sağlık merkezleri gibi) ve gelişmiş ülkelerde yaygın olan yaşlı bakım merkezleri de bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 35 milyon kişi toplam 168 milyon gün hastanede yatmaktadır. Bunların yaklaşık 2 milyonda (% 5.6) hastane infeksiyonları gelişmekte ve 90,000'i ölmektedir. Bu infeksiyonların % 85'inde etken bakteriyeldir. Yine bu infeksiyonların % 33'ünün kateter veya yara bakımı gibi kişisel önlemler alınmadan bile sürveyans ve infeksiyon kontrolü ile önlenebileceği düşünülmektedir. Sağlık bakımı ile ilişkili (SBI) infeksiyonlarda direnç sorunu ve maliyet mücadelesinde en önemli bariyerler olarak durmaktadır^(7,31).

SBI infeksiyonlarda etkenlerin dağılımı ve sıklığı pek çok faktörden etkilenir. Etkenleri öngörmek, içinde bulunulan ortam koşullarının bilinmesi, araştırılması ve birbiri ile ilişkilerinin değerlendirilmesini gerektirir. Her hastanenin kendi direnç paternini bilmesi gerekliliği kadar öne çıkan risk faktörlerini de ayırt etmesi gereklidir. Bu faktörler tablo 1'de gösterilmiştir. ABD hastanelerinde etkenlerin dağılımı da şekil 1'de gösterilmiştir. Etken ve direnç paternindeki değişikliğin her kurum, bölge ve ülke bazında

Tablo 1. Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlarda etkenlerin değişimine yol açan faktörler.

- Konağın özellikleri, alta yatan hastalıklar ve hastalıklara rağmen yaşam süresinin artması
- İnfeksiyonun geliştiği yer ve anatomik bölge
- İnfeksiyon kontrol önlemlerinin aksaması
- Yanlış ve fazla antibiyotik kullanımı
- Modern tıp ve tıbbi aletlerin kullanımının artması
- Tanı olanaklarının gelişmesi ve ulaşılabilirliklerinin artması

Tablo 2. İnfeksiyon yerine göre etkenlerin dağılımı (%).

VİP		UTİ		UTİ		CYİ	
S.aureus	18	E.coli	18	KNS	37	Enterokoklar	16
P.aeruginosa	17	C.albicans	16	Enterokoklar	14	KNS	13
Enterobacter spp.	11	Enterokoklar	14	S.aureus	13	S.aureus	12
K.pneumoniae	7	P.aeruginosa	11	C.albicans	5	P.aeruginosa	10
Acinetobacter spp.	5	K.pneumoniae	6	Enterobacter spp.	5	Enterobacter spp.	9
Diğerleri	42	Diğerleri	35	Diğerleri	26	Diğerleri	40

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, UTİ: İdrar yolu infeksiyonu, KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu, CYİ: Cerrahi yara infeksiyonu.

izlenmesi gerekliliği artık tartışılmasına gerek olmayan bir durumdur⁽³¹⁾.

SBI infeksiyonlar değişik anatomik bölgeleri tutar. Tuttuğu bölgeye göre patojen ve bunların sıklığı değişir. "National Nosocomial Infections Surveillance Infections System (NNIS)" 1990-1998 verilerine göre en sık nosokomial infeksiyonlar ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP, % 29), idrar yolu infeksiyonları (İYİ, % 23), kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ, % 17) ve cerrahi yara infeksiyonlarıdır (CYİ, % 7). Patojenlerin sıralanması ise tablo 2'deki gibi farklılık gösterilmiştir^(25,56).

Bununla birlikte infeksiyonun geliştiği servise göre infeksiyon sıklığı dolayısı ile patojen sıralaması da değişebilir. Örneğin aynı kaynaktan gelen verilere göre erişkin yoğun bakımda infeksiyon sıralaması İYİ (% 31), VİP (% 27) ve primer KDİ (% 19) şeklinde iken pediatrik yoğun bakımda bu sıralama primer KDİ (% 28), VİP (% 21) ve UTİ (% 15) olarak sıralanabilir. VİP sıklığı her 1000 ventilatör günü için pediatrik yoğun bakımda 2.9 iken travma yoğun bakımda 15.2 olabilir^(25,56). Öte yandan yoğun bakım içinde de farklılıklar olabilir. Örneğin pediatrik yoğun bakımda infeksiyon bölgesi ve patojenlerin dağılımı yaşlara göre değişebilir.

Bakteriler

Penisilin kullanıma girdiği 1940'lı yıllardan bu yana insanlar ve mikroorganizmalar arasındaki satranç oyunu devam etmektedir. Her yeni antibiyotik penisilinler gibi büyük umutlar vaat ederek gelmekte ama kısa sürede mikroorganizmalar değişen oranlarda bu umutları söndürmektedir. Yeni antibiyotik ve antibiyotik direnci arasındaki bu süre değişebilmektedir. Tarihi bir örnek olarak penisilin ve

Staphylococcus aureus arasındaki mücadele beş yıl sürerken aynı mikroorganizmanın vankomisin ile arasındaki mücadele 30 yıl sürmüştür. Öte yandan bazı mikroorganizmalar bazı antibiyotiklere kullanılmadan dirençli olabilmektedir. Örneğin bazı Gram negatiflerin aminoglikozit, sülfonamitlere ve dezenfektanlara dirençli olması gibi. Bu farklılıklar nedeni ile antibiyotik kullanımı, konak ve çevre faktörlerinin mikroorganizmalardaki gerek toplumda gerekse hastanede direnç gelişimine katkılarının değişen oranlarda olduğunu göstermektedir^(31,56).

Antibiyotik kullanımı ile birlikte nosokomial enfeksiyonlarda etkenlerin ve direnç oranlarının dağılımındaki değişiklik ilk olarak Finland ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından 1959'da bildirilmiştir. Antibiyotiklere duyarlı Gram pozitif etkenlerin 1935-1957 tarihleri arasında penisilin dirençli *S.aureus* ve çok ilaca dirençli Gram negatif mikroorganizmalar (*Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri vb) ile yer değiştirdiği gösterilmiştir. Bu değişiklik ile ardı sıra gelen antibiyotikler ile birlikte etken ve direnç paternleri etkilenmiştir. Bu dinamik sürecin geldiği son nokta çok ilaca veya her şeye dirençli mikroorganizmalardır⁽¹⁶⁾.

Toplum ile hastane ve hastanenin içinde de bölümler arasında gelişen direnç oranları farklıdır (Şekil 1). Bunun nedenleri^(14,16,31,41):

1. Yoğun antibiyotik kullanımı "antibiyotik baskısı" direncin ortaya çıkmasını (var olanı açığa çıkarma veya sonradan kazanılması) sağlamaktadır.
2. Dirençli mikroorganizmaları taşıyan hastalar ile diğerlerinin karşılaşması için uygun bir ortam (çevre, ortak kullanılan aletler, sağlık

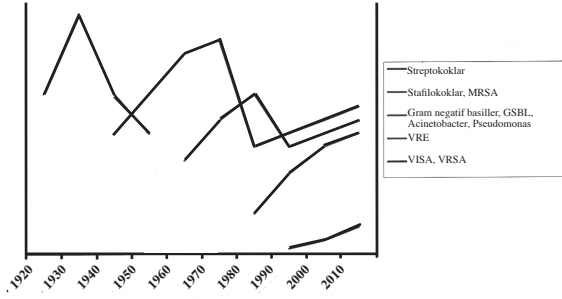
çalışanları gibi) sağlanmaktadır.

3. Hastanede ve bazı bölümlerde tedavi gören hasta daha düşkün ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastadır. Bu durum fırsatçı mikroorganizmaların yerleşimini daha kolaylaştırılmaktadır.

Son 50 yılda çeşitli bakterilerde hastane ortamında direnç durdurulamaz bir şekilde atmaktadır. Vankomisin kullanıma girdiği 1970'li yıllarda hastane ortamında Gram pozitifler ve *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşları başı çekmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin (sefalosporinler gibi) yaygın kullanımının arttığı 1980'li yıllarda Gram negatif bakteriler ile mücadelede savaşı kazanma umudu belirmiş, ama bu umut kısa sürmüştür. Koskoca bir aile olarak beta-laktamazların karşımıza çıktığı bu yıllarda hastanelerde metisilin dirençli stafilokoklar başka bir tehdit olarak gündeme gelmiştir. Bunu vankomisin direnç enterokok sinyalleri izlemiştir. Bu arada düşük virülanslı olarak kabul edilen enfeksiyonlarda yeri olmadığı düşünülen metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar, mantarlar ve *Corynebacterium jeikeium* hastanelerde önemli etkenler olarak kabul edilmiştir. Buraya kadar adı geçen mikroorganizmalar için en sık sorunun çok ilaca direnç paterni olmaya başlaması da bu yıllarda fark edilmiştir. Stafilokoklar ve *Pseudomonas*'larda yeni kinolonlara ve *Enterobacteriaceae*'de de imipenem direnci 1990'lı yıllarda baş göstermiştir. Son 10 yıl içinde de *Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus faecium*'da eldeki hemen tüm antibiyotiklere direnç ve *S.aureus*'da vankomisine yüksek düzeyde direnç rapor edilmeye başlanmıştır. Bu gelişmelerin sonunda gelinen noktayı antibiyotik öncesi döneme benzetenler bundan esinlenerek bu dönemi "antibiyotik sonrası dönem" olarak adlandırmaya başlamışlardır^(16,31,54). Şekil 2'de sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda etkenlerin zaman içinde dağılımı gösterilmiştir.

Direnç düzeyleri coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Örneğin 1997-2000 arasında *P.aeruginosa*'da gentamisin direnci Kuzey Amerika'da % 15.8 iken Avrupa'da % 28.3 ve Latin Amerika'da % 38.2'dir⁽¹⁶⁾.

Sağlık bakımı ile ilgili çok ilaca dirençli



Şekil 2. Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlarda zaman içinde gelişen etkenlerin değişimi (Kaynak 2'den modifiye)*.

*(Soldan sağa) MRSA'da 2000'li yıllarda belirgin artış; GSBL'de Acinetobacter ve Pseudomonas'da 2000'li yıllarda belirgin artış; VRE 1980'li yılların ilk yarısında ortaya çıktı, artıyor; VISA ve VRSA 1990'lı yılların ilk yarısında ortaya çıktı, artmaya devam ediyor.

(ÇİD) mikroorganizmalar içinde önemli olanlar^(7,31):

- Metilin dirençli *S.aureus*
- Vankomisin dirençli enterokoklar
- Çok ilaca dirençli Gram negatif çomaklar (*Enterobacter*, *Acinetobacter*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *E.coli* gibi)
- Vankomisin dirençli stafilkoklar.

Bazı Gram negatif çomaklar için örneğin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapan *Klebsiella* türleri, karbapenem dirençli *Enterobacter*, *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* en problemleri olan etkenler olarak öne çıkmaktadır. Avrupa surveyans verilerine göre imipenem dirençli *Acinetobacter* Yunanistan'da yoğun bakımda gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında % 85 oranında iken İspanya ve Türkiye'de bu oran % 48 olarak saptanmıştır. Avrupa'nın 33 ülkesinin katıldığı "European Antimicrobial Resistance Surveillance System" (EARSS) 2007'de yayınladığı raporda 6 ülkede karbapenem dirençli *P.aeruginosa* oranını > % 25 olarak açıklamıştır. En yüksek oran % 51 ile Yunanistan'a aittir. Yine aynı ülke *K.pneumoniae* arasında karbapenem (% 46), kinolon (% 58) ve üçüncü kuşak sefalosporin (% 63) dirençleri en yüksek olan ülkedir⁽⁴⁶⁾. Bununla birlikte Gram negatif bakterilerde ÇİD paterninin tam bir tanımını yapmak zordur. Çok ilaca dirençli (CİD) bakteri ≥ 3 sınıf antibiyotiğe direnci, son zamanlarda kullanımı artan "extensively" (genişlemiş) ilaç direnci (XDR) bir-iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnci ve son olarak "pan-resistant" ilaç direnci (PDR) ise tüm antibiyotik-

lere direnci tanımlamaktadır. Örneğin ÇİD için *P.aeruginosa*'da üçten daha fazla antibiyotik sınıfına (karbapenemler, piperasilin, aminoglikozit ve kinolon vb.) dirençten bahsedilir. Genişlemiş spektrumlu sefalosporin dirençli *K.pneumoniae*'de ise seftriakson veya seftazidime direncin gösterilmesi yeterlidir. *A.baumannii*'nin sadece bir veya iki antibiyotiğe duyarlı kalması (karbapenemler ve kolistin) çok ilaca direnç olarak tanımlanır. Bazı bakteriler ise intrinsik olarak çok ilaca dirençli olabilirler (*Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi). Bu nedenlerle çok ilaca direnç tarifi organizmaya göre yapılabilir. Direnci göstermede anahtar ilaç ya ilk seçilecek ilaçtır (daha etkin veya daha az toksik ilaç) veya dirençli olduğunda daha geniş spektrumlu direnci (genişlemiş spektrumlu dirençli beta-laktamaz üreten *K.pneumoniae*'de seftazidim direnci gibi) gösterir^(7,11,30,31,46).

Dirençli mikroorganizma semptomatik veya asemptomatik (kolonizasyon gibi) olarak bulunabilir. Bu nedenle direncin hastanede mi, toplumda kazanıldığı bazen saptanamayabilir. Örneğin aminoglikozit dirençli Gram negatif çomaklar ile infekte veya kolonize olan hastaların % 15-20'si ve cerrahi sonrası sefazolin direncini kazanan *Enterobacteriaceae* bakterilerini taşıyanların % 50'si bunlar ile birlikte hastaneye girerler. Moleküler yöntemler ile toplum veya hastane kökenli olduğu ayırt edilebilmekle birlikte bu her zaman pratik değildir. Öte yandan çok ilaca dirençli bakteriler ile kolonizasyon önemli bir epidemiyolojik problemdir⁽⁷⁾.

Direnç tarifi fenotipik olarak yapılır. Genotipik olarak analiz edildiğinde patojenlerin heterojen dağılımı ortaya çıkarılabilir. Bu fenomen metisilin dirençli stafilkoklarda görülür. Fenotipik direncin saptanmasını daha duyarlı hale getirmek için laboratuvar ortamında geleneksel yöntemlerde değişiklikler geliştirilmek zorunda kalmıştır. *MecA* genini saptayan genetik yöntemler hem daha doğru hem daha hızlı olarak direncin saptanmasına olanak vermektedir. Öte yandan genetik yöntemlere doğru geçişin nedenlerinden bir diğeri de, farklı genetik yapı ile gelişen dirençlerin fenotipik göstermelerinin farklı olabilmesidir. Bu nedenle genelleme yapmak her zaman doğru olmayabilir. Örneğin karbapenem direnci *P.aeruginosa*'da

metallo-beta-laktamaz nedeni ile olabildiği gibi porin defisitli suşlarda da görülmektedir. Bu durum mikrobiyoloji laboratuvarlarının ve klinik mikrobiyoloğun önemini arttırmaktadır^(11,30,46,54).

Tedavi sırasında direnç gelişimi bazı mikroorganizmalarda hastaların yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır. *Enterobacter* türleri sefalosporinlere duyarlı görünse bile tedavi sırasında direnç gelişebilir. *P.aeruginosa*'da da pek çok antibiyotiğe karşı tedavi sırasında direnç geliştiği bilinmektedir⁽⁴⁾.

Antibiyotiğe dirençli bakteriler ile gelişen kolonizasyon/infeksiyona eğilim yaratan konak faktörlerinin hasta yönetiminde göz önünde tutulması gereklidir. Bu faktörler aşağıda sıralanmıştır^(16,30,31,41):

- Hastane/yoğun bakımda kalış süresi
- Önceden kullanılan antibiyotikler
- Yoğun bakımda yatış
- İnvazif alet ve prosedürler (santral venöz kateter, üriner kateter, endotrakeal tüp, nasogastrik tüp, endoskopi vb)
- Eşlik eden komorbidler
- Önceden dirençli bir mikroorganizma ile kolonizasyon
- Önceden hastanede yatma veya sağlık bakımı alma
- Yaş ve cinsiyet
- Kemoterapi ve diğer immunosüpresif ajanlar
- Cerrahi girişim ve sayısı.

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter türleri çevrede sıklıkla bulunan bakterilerdir. Daha önceden avirül olarak kabul edilirken bugünlerde can sıkıcı bir bakteri haline gelmiştir. Özellikle hastane ortamında yoğun bakımlarda salgınlara yol açmaktadır⁽⁴⁶⁾. ÇİD ve XDR hatta PDR türlerin artmasının nedenleri^(4,30,46):

- Çevre ve canlı kaynaklarda uzun süre canlı kalabilmesi
- Farklı direnç genlerini taşıyan plazmid, transpozon ve integronların kazanımı ile direnç mekanizmalarının birikimi
- Düşük dış membran permeabilitesi ve eflüks pompalarının konstitüsyonel ekspresyonu

- Beta-laktamazların intrinsik üretimi; AmpC tip sefalosporinaz ve karbapenemaz özellikli OXA-51/69.

Acinetobacter türleri şiddetli infeksiyonlara yol açmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni, idrar yolu infeksiyonları, yara infeksiyonları, nosokomial menenjit, endokardit gibi infeksiyonlarda, özellikle konak savunması bozulanlarda, sıklıkla izole edilmektedirler. Ancak nosokomial infeksiyonlarda bu türlerin gerçek sıklığını değerlendirmek zordur. Çünkü sıklıkla kolonize olan bu türler uygun olmayan antibiyotik kullanımının da nedeni olmaktadır. SENTRY çalışmasına göre 1997-2000 arasında 14 Avrupa ülkesinden gelen veriler, hastanede kan dolaşımı infeksiyonlarından en sık izole edilen 10 etken arasında *Acinetobacter* türlerini de göstermektedir⁽³⁾.

Acinetobacter türlerinde karbapenem direnci genellikle sınıf D OXA tipinde enzimler ile gelişir. Daha az olarak IMP ve VIM MBLS nedeni ile gelişir. Avrupa'da OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 artmaktadır. Ayrıca dış membran proteollerinin kaybı veya eflüks pompalarının artmış aktivitesi ile birlikte olduklarında daha geniş spektrumlu direncin gelişmesine neden olurlar. Kolistine direnç, bakteriyel hücre membranındaki lipopolisakkaritin modifikasyonu ile gelişmektedir. Tigesiklinde ise duyarlılıkta azalma AdeABC çok ilaca eflüks pompasının artmış ekspresyonu ile pek çok direnç ile birlikte gelişir⁽²⁰⁾.

SENTRY çalışmasının 30 Avrupa ülkesini içeren 2001-2004 yılları arasındaki verilerine göre direnç oranları sırası ile imipenem % 26.3, meropenem % 29.6, ampicilin/sulbaktam % 51.6 ve polimiksin % 2.7 olarak yayınlanmıştır⁽¹⁷⁾. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışmasına göre Avrupa'dan toplanan 490 *Acinetobacter* türünde en duyarlı antibiyotikler olarak imipenem (direnç: % 16) ve meropenem (direnç: % 18) öne çıkmıştır. Bu çalışmada ampicilin/sulbaktam ve kolistin çalışılmaması talihsizlik olmuştur. Farklı ülkelerdeki direnç oranının dağılımındaki farklılıklar dikkat çekicidir. Aynı çalışmada hemen her antibiyotiğe Türkiye'de en yüksek direnç oranları gösterilmiştir ki, direnç oranları sırası ile % 48 ve % 42 olarak bulunmuştur.

Takip eden ülkeler İngiltere ve İtalya olmuştur⁽⁵¹⁾. Öte yandan 2006 yılında 12 ülkeden 40 merkezin katıldığı daha yeni verilere göre direnç oranları meropenem için % 43.4 ve imipenem için % 42.5 olarak verilmiştir⁽⁵⁰⁾.

A.baumannii'nin ÇİD'li suşlarına karşı in-vitro tigesiklin direncinin düşük olması ümit vericidir^(42,47). Ancak tedavi sırasında gelişen direnç raporları bu konuda dikkat edilmesi gereken bir durumdur⁽⁴⁶⁾. Almanya'dan gelen son verilerde tigesiklin direnci % 6 iken kolistin direnci % 2.8 olarak gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Türkiye'den Dizbay ve ark.⁽¹⁰⁾ *Acinetobacter*'lerde tigesiklin direncini % 25 olarak bulmuşlardır. Ancak bu direnç durumu besiyeri ve metoda bağlı faktörler nedeni ile dikkatle yorumlanmalıdır. Aynı çalışmada yoğun bakımda ventilatör ile ilişkili pnömonide izole edilen *Acinetobacter* türlerinde imipenem ve meropenem direnci sırası ile % 80.3 ve % 71.2 olarak verilmiştir⁽¹⁰⁾. Oranlar ülkelere göre değişik olsa bile ülkeden ülkeye dirençli klonların yayılımı olmaktadır. Yayılım nedeni ile Avrupa'da karbapenem dirençli suşlar en fazla Avrupa klon II'ye aittir⁽⁴⁶⁾. Avrupa'da salgınlarda en fazla yaygın olan klonlar I ve II'dir. Türkiye'de klon II'dir. Bu klonlara ait olan suşlar virülan ve kontrolü zor olan suşlardır ve bu nedenle endemiktir⁽⁵³⁾.

ÇİD *Acinetobacter*'lerde direnç gelişmesini sağlayan risk faktörleri son yirmi yılda daha belirginleşmiştir. Buna göre antibiyotik kullanımı en sık risk faktörüdür. Karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı olgularda en sık kullanılan antibiyotikler iken bunu florokinolonlar, aminoglikozitler ve metronidazol izlemiştir. İkinci sıklıkta saptanan risk faktörü mekanik ventilasyondur. Takip eden faktörler yoğun bakımda kalma, yoğun bakımda ve hastanede uzun süreli kalma, hastalığın şiddeti, acil cerrahi, invazif prosedürler olarak tanımlanmıştır^(4,12,20,46). Hasta bakımında kullanılan pek çok araç-gereç, mobilya ve diğer yüzeyler, sağlık çalışanlarının elleri bulaşmada önemlidir⁽¹²⁾. Yine kolistin dirençli *A.baumannii* için tek önemli risk faktörü olarak önceden kolistin kullanımı tanımlanmıştır⁽³⁵⁾.

Pseudomonas aeruginosa

P.aeruginosa invazif alet, mekanik ventilas-

yon, yanık yarası ve cerrahi girişim sonucu gelişen nosokomiyal infeksiyonlarda önemli bir patojendir⁽²¹⁾. Pek çok antibiyotiğe dirençli olması nedeni ile bu bakteriler ile gelişen infeksiyonlar oldukça problemlidir. SENTRY çalışmasına göre kan akımı infeksiyonlarında görülme oranı 1997-2002 yılında Avrupa'dan 15 ülkeden 37 merkezden gelen verilere göre % 5.5 ve % 6.8'dir⁽¹³⁾. Kolistin dirençli suşlar ile gelişen infeksiyonlarda mortalite % 80'e varmaktadır⁽²⁾.

P.aeruginosa'da direnç pek çok mekanizma ile gelişir. Pek çok Avrupa ülkesinde özellikle Akdeniz bölgesinde VIM tipinde direnç son yıllarda yaygınlaşmıştır⁽⁵⁵⁾. *P.aeruginosa*'da kolistin direnci nadir de olsa saptanmaktadır. Yüksek seviyeli kolistin direnci dış membranda yapısal modifikasyona bağlı olarak gelişmektedir^(4,49).

EARSS'nin 2007 verileri *P.aeruginosa*'da karbapenem direncinin Avrupa'da artmakta olduğunu göstermiştir. Danimarka, Hollanda, Finlandiya, İsveç ve İsviçre gibi ülkelerde % 10 iken Türkiye, Hırvatistan, Almanya, İtalya, Çek Cumhuriyeti ve Yunanistan'da % 25 civarındadır. Türkiye'ye ait diğer antibiyotik verileri ise şöyledir: Aminoglikozit % 28.2, karbapenem % 31, kinolon % 29.6, seftazidim % 31.3 ve piperasilin % 32.4 oranında dirençli olarak bildirilmiştir. EARSS'nin 2006 verilerine göre *P.aeruginosa*'da çok ilaca direnç % 18 olarak verilmiştir⁽⁴⁶⁾. MYSTIC 2006 ise 40 Avrupa merkezinden 1012 *P.aeruginosa* suşunun verilere göre piperasilin/tazobaktam direnci % 15 ile en düşük olarak bulunmuştur. Bunu meropenem (% 22), amikasin (% 23), seftazidim (% 25), gentamisin (% 29), imipenem (% 32), siprofloksasin (% 33) ve tobramisin (% 35) izlemiştir⁽⁵⁰⁾. Yine aynı çalışmada MDR *P.aeruginosa* oranı % 3-50 arasında değişerek ortalama % 4.7 olarak verilmiştir. Bu çalışmada en yüksek oran % 50 ile Türkiye'ye aittir⁽²³⁾. Kolistin direncinin de eklendiği tüm ilaçlara dirençli *P.aeruginosa* ise Avrupa'da % 1.1 olarak verilmiştir⁽¹⁷⁾.

Uzun süreli antipsödomonal antibiyotik kullanan hastalarda ÇİD *P.aeruginosa* geliştiği gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. Tedavi sırasında direnç gelişmesi piperasilin/tazobaktam, imipenem, seftaksime karşı belirlenmiştir. Bu nedenle kılavuzlar *P.aeruginosa* ile gelişen infeksiyonlarda, her ne kadar kanıtı olmasa da, en az iki duyarlı ajan-

la tedavi verilmesini önermektedir⁽⁴⁶⁾.

Enterobacteriaceae

Klinik izolatlarda oldukça sık izole edilen etkenler arasında olan bu mikroorganizmalardan *E.coli* Avrupa'da yoğun bakımlarda izole edilen etkenler arasında 1997-98 yıllarında üçüncü sırada yer almaktadır. Kan dolaşımı infeksiyonlarında da *E.coli* üçüncü sırada iken *Enterobacter* türleri 6. sırada, *K.pneumoniae* 8. sırada ve *Proteus mirabilis* 10.sırada yer almaktadır. Nosokomiyal pnömonilerde de *E.coli* 3. sırada, *Enterobacter* türleri 4., *K.pneumoniae* 6. ve *Serratia* 7. sırada bulunmaktadır. İdrar yolu infeksiyonlarında *E.coli* ilk sırada iken *K.pneumoniae* 4., *Enterobacter* 6. ve *P.mirabilis* 7. sırada yer almaktadır⁽¹⁵⁾. Son yirmi yılda antibiyotik direncindeki hızlanma bugün durdurulamamaktadır. Karbapenem dirençli Gram negatif enterik bakterilerde mortalite de oldukça yüksektir. Tüm antibiyotiklere dirençli *Enterobacteriaceae*'ler nadirdir. Ama mortalitesi de yüksektir (% 33.3)⁽¹³⁾.

Florokinolonların kullanıma girdiği 1980'li yılları takiben kinolon direnci 1990-97 yıllarında İngiltere ve İrlanda'da *Enterobacter* türlerinde % 2.1'den % 10.9'a ve *Klebsiella* türlerinde de % 3.5'den % 7.1'e çıkmıştır⁽³³⁾. NNIS verilerine göre de 1992-2004 tarihleri arasında yoğun bakımlarda *E.coli* florokinolon direnci % 7.3'den % 19'a kadar çıkmıştır⁽³⁷⁾. Genellikle kromozomal olan kinolon direncinin plazmidler ile taşınan şeklinin genişlemiş spektrumlu beta-laktamazları kodlayan plazmidler ile geçişi sefalosporinler ile birlikte çok ilaca direnci de beraberinde getirmektedir. Toplumdan gelen ve daha önce hastane teması olmayan kişilerden izole edilen CTX-M taşıyan *E.coli*'ler de hem toplumu hem hastaneleri tehdit etmektedir. KPC-tip GSBL taşıyan *Enterobacteriaceae*'ler önümüzde büyümekte olan bir sorundur^(31,55).

EARSS 2007 verilerine göre Avrupa'da *Enterobacteriaceae* ailesinde karbapenem direnci en yüksek olan *K.pneumoniae*'dir. Yunanistan, 33 ülke verileri arasında bu tipde en yüksek dirence sahiptir (% 46). Türkiye'nin direnç oranları aminoglikozit için % 31.7, karbapenem için % 2.2, kinolon için % 24.5 ve üçüncü kuşak sefalosporin için % 46 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde *K.pneumoniae* izolatlarında 2006 yılında OXA-48 karbapenemazların yayılımı gösterilmiştir⁽⁵⁾.

XDR ve PDR *Enterobacteriaceae* gelişimine yol açan risk faktörlerinde öne çıkan faktör antibiyotik kullanımı (kinolon, antipsödomonal penisilinler) olmuştur. Metallo-beta-laktamaz (MBL) üreten Gram negatif bakteri infeksiyonlarında mortalite % 18.8'dir. Bu hastaların % 60'ının önceden karbapenem almış olması direncin ortaya çıkmasını sağlayan faktör olarak gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Yoğun bakımda yatan ve hastanede uzun süre kalanlarda da karbapenem direnci daha sıktır. Kolistin direncinin olduğu PDR türlerinde de önceden kolistin kullanımı önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır⁽⁸⁾.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus tüm dünyada yaygın metisilin direnç pateni ile hâlâ problem olmaya devam etmektedir. MRSA taşıyıcıları hastanelerdeki en önemli rezervuarlardır. Temas yolu ile geçiş en yaygın bulaş şeklidir. Bu nedenle temas önlemleri önemli oranda azaltılabilir. Bu kadar yaygın olması sınırlı sayıdaki tedavi seçeneklerinin hastanelerde yaygın, bazen uygun olmayan kullanımına yol açmaktadır. Hücre duvarında kalınlaşma ile gelişen vankomisin direnci korku ile beklenen bir tehlike olarak durmaktadır⁽³¹⁾.

EARSS tarafından Türkiye'den de suşların olduğu 31,591 izolatın % 22'si MRSA olarak tanımlanmıştır. MRSA oranı Güney Avrupa ülkelerinde % 0-50 arasında değişmektedir. Otuz ülke bu oranı \geq % 25 olarak açıklamıştır. Türkiye'nin de içinde olduğu bazı ülkelerde MRSA oranlarında azalma dikkat çekicidir. Çek Cumhuriyeti, Macaristan ve Almanya'da ise önemli oranlarda artış vardır. Portekiz, Malta, Yunanistan ve İspanya'da MRSA oranları $>$ % 40 olarak verilmiştir. Kuzey Avrupa'da ise MRSA oranları $<$ % 3 civarındadır. Litvanya'da 2004 yılında % 25 olan bu oran 2007 yılına gelindiğinde % 8'e düşmüştür. Bu düşük oranlara rağmen bazı ülkelerde MRSA oranlarındaki artış ülkeleri ek tedbirler almaya zorlamıştır⁽³⁰⁾.

Tüm Avrupa'da sadece 4 olguda VISA (Hollanda iki olgu, Fransa ve İrlanda'da birer

olgu) saptanmış ve hiç VRSA saptanmamıştır. Farklı hastane bölümlerinden elde edilen MRSA oranları da farklıdır. Yoğun bakımlarda ortalama % 12 (% 2-26) olarak bulunmuştur. Yoğun bakımlarda diğer servislere göre daha sık izole edilen MRSA ülkemizin de içinde bulunduğu bazı Avrupa ülkelerinde yoğun bakımlarda % 60'ın üzerindedir^(11,30,31). Hastaneler için diğer bir tehlike toplum kaynaklı MRSA izolatlarıdır. Ülkemizde bu tarihe kadar saptanmayan bu patern özellikle ABD'de bazı bölgelerde hastane kökenli MRSA'ların yaklaşık % 20'sinden sorumlu tutulmaktadır⁽⁴⁵⁾.

Enterococcus türleri

Enterokoklar 1980 ortalarından bu yana hastanelerde önemli patojenler olarak yerlerini almışlardır. Kan akımı infeksiyonlarında 3. sırada olan enterokokların virülansı düşük de olsa çok çeşitli ve ciddi klinik tablolarında (intraabdominal infeksiyonlar, yara infeksiyonları, endokardit, menenjit vb) izole edilmekte, pek çok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençli olmaları nedeni ile tedavi sorunlarına yol açmaktadır. Maliyet, mortalite ve hastanede kalış süresini arttıran bu infeksiyonların % 80'inden *Enterococcus faecalis* sorumlu tutulmaktadır. Buna rağmen *Enterococcus faecium* klonal olarak yayılıma adapte olması nedeni ile daha önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir. *E.faecium* ve *E.faecalis*'de glikopeptid ve yüksek düzeyli aminoglikozid direncinin oluşması aynı dönemlere rastlar. Hastalar ve sağlık personeli arasında kolayca temas yolu ile horizontal olarak yayılan enterokoklar uzun süreler çevrede kalabilir^(1,31).

Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci ABD'de % 30-60 arasındadır ve en sık *E.faecium*'da görülür. Sporadik olarak linezolid, kinupristin/dalfopristin, daptomisin direnci sporadik olgular olarak bildirilmektedir. Avrupa'da EARRS'nin 28 ülkeden giden verilerine göre yüksek düzeyde aminoglikozid direnci % 13-67 arasında değişmektedir. *E.faecium* vankomisin direncinin değerlendirildiği 31 ülkeden elde edilen EARRS verilerine göre 2007 tarihi itibarı ile 11 ülkede < % 1 iken, Yunanistan, İrlanda ve Portekiz'de bu oran % 25 olarak bulunmuştur. 2001-2007 tarihleri arasında Türkiye'nin de içinde olduğu altı ülkede (Yunanistan, İrlanda, İsrail, Slovenya

ve Almanya) vankomisine dirençli *E.faecium* artışı önemlidir. Bu ülkelerde hastanelerde hızla yayılan direnç artmaya devam etmektedir. Öte yanda Hırvatistan, Portekiz ve İngiltere'de başarılı programlar ile vankomisin dirençli *E.faecium* oranları azaltılmaktadır⁽¹¹⁾.

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)

ÇİD KNS tüm dünyada endemik olan etkenlerdir. KNS'ler > % 70 oranında metisiline dirençlidir. Relatif olarak avirulan olmasına rağmen kan akımı infeksiyonlarından hastanelerde en sık etken olarak izole edilmektedir. Özellikle santral venöz kateterler ve diğer yabancı cisim infeksiyonlarında da başı çeken bakterilerdir⁽³¹⁾.

Sporadik olarak glikopeptid direnci *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis*'de gösterilmiştir. Avrupa'da kullanılan teikoplanine de intermediyer ve yüksek düzeyli direnç gösterilmiştir. Aynı periyotta bazı suşlar vankomisine duyarlı kalmıştır. KNS'lerde glikopeptid direnç mekanizması tam çözülemiştir. Bir olasılık olarak tıpkı VISA gibi hücre duvarında değişikliklere bağlanan bu mekanizmanın vankomisine dirençli enterokoklardaki (VRE) *VanA* ve *VanB* genlerine bağlı olmadığı bilinmektedir^(16,30,31,41).

Corynebacterium jeikeium

İntrinsik olarak pek çok antibiyotiğe (beta-laktam, aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklin, kinolon) dirençli olan bu bakteri ile gelişen infeksiyonlarda vankomisin kullanılmaktadır. Özellikle malinitesi olan, intravenöz kateterli ve nötropenik hastalarda infeksiyonlara yol açan bu bakteri sıklıkla deriyi kolonize eder. Hastanelerde endemik olan *C.jeikeyum* hastalar arası horizontal olarak yayılır^(30,31).

Stenotrophomonas maltophilia

Çok ilaça dirençli bir bakteri olan *S.maltophilia* hastane ortamında çeşitli sıvı içeren alanlardan, dezenfektanlardan ve diğer bölgelerden izole edilmiştir. Pnömoni, kan akımı infeksiyonları ve diğer nosokomiyal infeksiyonlardan izole edilmektedir. İntrinsik olarak çeşitli antibiyotiklere dirençli olan bu bakteri ile gelişen infeksiyonlarda trimetoprim-sulfometoksa-

zol kullanılan ilk ajandır. Bu ajana karşı Kanada ve Latin Amerika'da % 2, Avrupa'da da % 10 direnç bildirilmiştir^(30,31).

Tedavi seçenekleri

Hastenede gelişen infeksiyonlarda duyarlılık testleri hem kişisel olarak o hastanın yönetimi hem de lokal verilerin toplanıp ampirik tedaviye ışık tutması için gereklidir. Çünkü ampirik tedavide karbapenemleri artık eskisi kadar rahat kullanamayacağımız çok açıktır. Bir antibiyotik direnci sadece kendi sınıfını değil diğer sınıfları da tehdit etmektedir. Direncin önlenmesi veya geciktirilmesi amacı ile yapılan işlemlerden biri olan kombinasyon tedavisinin direnci önlediği bugüne kadar kanıtlanmamıştır. Kullanmakta olduğumuz ilaçları giderek artan olanaklara sahip laboratuvar desteği ile ve klinik mikrobiyolog konsultasyonu ile birlikte değerlendirmek gerekir. Son 10 yıl içinde dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarında kullanıma sunulan antibiyotikler Gram negatiflerden daha fazladır. Linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin, tigesiklin ve gelecek olan yeni glikopeptidler umutları arttırmaktadır^(19,20,21,52).

XDR ve PDR Gram negatiflerin yayıldığı bu dönemde tedavi seçenekleri kısıtlıdır. İlk kez 1950'li yıllarda kullanıma giren kolistin bir çok yerde tek seçenek olarak durmaktadır. Öte yandan minosiklinden modifiye edilen tigesiklin de soluk almayı sağlamış gibi durmaktadır. Parenteral kolistin in-vitro olarak ÇİD nosokomial *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *S.maltophilia*, *Enterobacter* türleri ve *Klebsiella* türlerine (GSBL pozitif ve karbapenemaz üretenler dahil) etkilidir. Normal böbrek fonksiyonu olanlara 3 x 3,000,000 IU intravenöz (IV) verilen kolistin intratekal ve intraventriküler olarak her 8-12 saatte bir 125,000 - 2,000,000 IU IV verilebilmektedir^(19,21). Kolistin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilişkili veri azdır. Direnç paternleri nedeni ile hastanede ciddi infeksiyonlarda kullanılmak zorunda kalınan kolistin genellikle karbapenemler ile olmak üzere kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Ventilator ilişkili pnömonilerde klinik başarı % 57-73 ve mortalite % 0-37 olarak bildirilmiştir^(18,27,29,32,34,36,39,40). Retrospektif olarak kolisti-

ninin tek başına kullanıldığı *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarında kolistin ile % 75, imipenem ile % 71.7 klinik başarı sağlanmıştır⁽²⁶⁾.

Kolistin ile ümit verici bu çalışmalara rağmen bazı çekinceler vardır. Sonuçların alındığı çalışmalar retrospektiftir ve önceden tanımlanan bir protokolü yoktur. Doz ve tedavi süresi oldukça geniş sınırları kapsamaktadır. Diğer antibiyotiklere duyarlılıkları ile ilgilenilmeden başlanan tedaviler vardır ki, bu sonuçların yorumlanmasını karıştırabilir. Tedavi sırasında direnç gelişimi izlenmemiştir⁽⁴⁶⁾. Öte yandan kolistin dirençli *K.pneumoniae* ve intrinsik dirençli *Proteus* ve *Providencia* türleri Yunanistan'daki yoğun bakım infeksiyonlarından izole edilerek klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmaları gerektiğini göstermiştir⁽⁴⁶⁾. İyi planlanmış, prospektif çalışmalara gerek vardır.

Tigesiklin yeni semisentetik bir glisilsiklidir. Ribozomun 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik ve bakterisidal etkilidir. İn-vitro MRSA ve VRE dahil pek çok Gram pozitif kok, çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakteriler ve anaerobların da dahil olduğu geniş bir etki spektrumuna sahiptir⁽²⁴⁾. Doku dağılımı oldukça iyidir. "Food and Drug Administration (FDA)" dan 2005 tarihi itibarı ile onay almıştır. İn-vitro olarak *A.baumannii* ve PDR *Klebsiella* türlerine karşı aktif olup *P.aeruginosa*'ya aktif değildir. IV formu olan ilaç 100 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir, bir saatlik infüzyon şeklinde 50 mg dozda verilir. Doku dağılımı oldukça iyi olan tigesiklin FDA'den sadece komplike intraabdominal ve deri-yumuşak doku infeksiyonları için onay almıştır. Bununla birlikte ÇİD *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* infeksiyonlarında kullanıldığı serilerde klinik başarı % 50-78 arasında gösterilmiştir. En önemli yan etkisi bulantı-kusma (% 20-30) olarak saptanmıştır. Direnç geliştirme potansiyelinin düşük olması, geniş etki spektrumu nedeni ile Gram negatif ve pozitif infeksiyonlar için seçenek oluşturmuştur⁽⁵²⁾.

Linezolid oksazolidinon grubunun ilk ilacıdır. Protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik veya bakterisidal etki gösterir⁽⁴⁸⁾. Linezolid MSSA, MRSA, ÇİD *S.pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* dahil olmak

üzere pek çok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkindir. Linezolid karşı VRE ve MRSA'da sporadik direnç bildirilmiştir^(9,22,43). Linezolid 2000 yılında diyabetik ayak infeksiyonlarının da dahil olduğu komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, toplumda kazanılan ve nozokomiyal pnömonilerde, tekrarlayan bakteremilerin de dahil olduğu VRE infeksiyonlarında kullanılmak üzere FDA'den onay almıştır⁽⁴⁸⁾. *Nocardia* ve *Mycobacterium* türlerine karşı etkin olan linezolid santral sinir sistemi infeksiyonları ve infektif endokarditte etkin olarak kullanılmıştır⁽⁵²⁾. Oral ve IV kullanım imkanı olan linezolid 2 x 600 mg/gün kullanılmaktadır. Linezolidin MRSA endokarditlerinde tedavi yanıtı iyi değildir. Yine uzun kullanım gereken durumlarda (> 28 gün) yan etkilerinin (kemik iliği depresyonu, serotonin sendromu, periferik nöropati, optik nöropati, laktik asidoz) belirgin olması nedeni ile kemik-eklem infeksiyonlarında kullanımı için kapsamlı çalışmaların sonuçlarının beklenmesi önerilmektedir⁽⁵²⁾.

Kinupristin-dalfopristin ve daptomisin ülkemize henüz gelmeyen Gram pozitif etkinlikleri belirgin olan ajanlardır. Kinupristin-dalfopristin *E.faecium*'a bakteriyostatik iken *E.faecalis*'e etkili değildir. MSSA, MRSA ve *S.pyogenes*'e karşı bakterisidal etki gösterir.

Seftobipirool geniş spektrumlu beta-laktamaz dirençli parenteral bir sefalosporindir. Bu antibiyotik PBP2a ve PBP2X'e yüksek afinite ile bağlanır. Seftabipirool, dirençten sorumlu bu proteinlere bağlanarak direncin üstesinde gelir. Gram negatif ve pozitif pek çok mikroorganizmaya karşı etkilidir. Geniş spektrumunu monoterapide kullanılacak bir ajan olarak öne çıkmasına yol açmıştır^(6,38).

KAYNAKLAR

1. Arias CA, Murray B: Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):637-55.
2. Beno P, Krcmery V, Demitrovicova A: Bacteraemia in cancer patients caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli after previous exposure to ciprofloxacin and/or colistin, *Clinical Microbiol Infect* 2006;12(5):496-500.
3. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN: Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002), *Diagnost Microbiol Infect Dis* 2004;50(1):59-69.
4. Bonomo RA, Szabo D: Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S49-56.
5. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P: Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(8):2950-4.
6. Chambers HF: Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(3):884-8.
7. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK et al: Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC position paper, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(10):901-13.
8. Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E et al: VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: analysis of 28 cases, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(4):471-3.
9. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN: Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163-70.
10. Dizbay M, Altuncelik A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D: Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(1):29-32.
11. European Academies Science Advisory Council (EASAC): Tackling antibacterial resistance in Europe, The Royal Society (2007) <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N47/art19045.pdf> (giriş Mart 2009).
12. Falagas ME, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature, *J Hosp Infect* 2006;64(1):7-15.
13. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaïou DK, Vitzili S, Nikita D, Michalopoulos A: Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

- and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(5):450-4.
14. Finland M, Jones WF, Barnes MW: Occurrence of serious bacterial infections since intraduction of antibacterial agents, *JAMA* 1959;170:2188-97.
 15. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ, European SENTRY Participants: Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(9):617-25.
 16. French GL: Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections, "Maghell CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed." kitabında s.1613-38, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2004).
 17. Gales AC, Jones RN, Sader HS: Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (2001-2004), *Clin Microbiol Infect* 2006;12(4):315-21.
 18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ et al: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-8.
 19. Giamarellou H: Treatment options for multidrug-resistant bacteria, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4(4):601-18.
 20. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K: *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Intern J Antimicrob Agents* 2008;32(2):106-19.
 21. Giamarellou H, Kanellakopoulou K: Current therapies for *Pseudomonas aeruginosa*, *Crit Care Clin* 2008;24(2):261-78.
 22. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid, *Lancet* 2001;357(9263):1179.
 23. Goossens H: Susceptibility of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: Results from the European MYSTIC Study Group, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(9):980-3.
 24. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program Group): In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):215-27.
 25. Jarvis WR: Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience, *Infection* 2003;31(Suppl 2):44-8.
 26. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M et al: Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study, *Intensive Care Med* 2007;33(7):1162-7.
 27. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME: Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3136-46.
 28. Kassis-Chikhani N, Decre D, Gautier V et al: First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):142-5.
 29. Levin AS, Barone AA, Penço 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.
 30. Levy SB, Marshall B: Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses, *Nature Med* 2004;10:S122-9.
 31. Lin M, Weinstein RA, Hayden MK: Multiply drug-resistant pathogens: epidemiology and control, "Jarvis WR (ed): *Bennet and Brachman's Hospital Infections*, 5th ed." kitabında s.191-222, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, (2007).
 32. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D: Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2003;37(11):e154-60.
 33. Livermore DM, James D, Reacher M et al: Trends in the fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in Enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999, *Emerg Infect Dis* 2002;8(5):473-8.
 34. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in criti-

- cally ill patients, *Crit Care* 2003;7(5):R78-83.
35. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI et al: Risk factors associated with the isolation of colistin resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study, *Critical Care Med* 2008;36(3):807-11.
 36. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME: Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):115-21.
 37. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
 38. Ntziora F, Falagas ME: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, *Ann Pharmacother* 2007;41(2):296-308.
 39. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW: Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(8):2659-62
 40. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G et al: Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study, *Intensive Care Med* 2005;31(8):1058-65.
 41. Richards M, Thursky K, Buising K: Epidemiology, prevalence, and sites of infections in intensive care units, *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):3-22.
 42. Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, Cantón R, Oppenheim BA, Dowzicky MJ: Comparative analysis of antimicrobial susceptibility among organisms from France, Germany, Italy, Spain and the UK as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):307-14.
 43. Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Oxazolidinone susceptibility patterns for 2005: International report from Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Study, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):295-301.
 44. Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H: Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates, *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):1099-100.
 45. Seybold JL, Kourbatova EV, Johnson JG et al: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 genotype as a major cause of healthcare-associated blood stream infections, *Clin Infect Dis* 2006;42:647-56.
 46. Souli M, Galani I, Giamarellou H: Emergence of extensively drug-resistant and pandrug resistant Gram negative bacilli in Europe, *Eurosurveillance* Vol .13, Issue 47, 20 November (2008) www.eurosurveillance.org (Mart 2009 giriş).
 47. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E et al: In vitro activity of tigecycline against multiple drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(9):3166-9.
 48. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee: EUCAST Technical note on linezolid, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(12):1243-5.
 49. Toleman MA, Biedenbach D, Bennett D, Jones RN, Walsh TR: Genetic characterization of a novel metallo-beta-lactamase gene, blaIMP-13, harboured by a novel Tn5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY Worldwide Antimicrobial Surveillance Programme, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(4):583-90.
 50. Turner PJ: Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(2):185-92.
 51. Turner PJ, Greenhalgh JM, and the MYSTIC Study Group (Europe): The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals (1997-2000), *Clin Microbiol Infect* 2003;9(6):563-7.
 52. Ünal S: Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde yeni ajanlar, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):297-306.
 53. van Dessel H, Dijkshoorn L, van der Reijden T et al: Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals, *Res Microbiol* 2004;155(2):105-12.
 54. 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. EPIC International Advisory Committee, *JAMA* 1995;274(8):639-44 .
 55. Walsh TR: Clinically significant carbapenemases: an update, *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(4):367-71.
 56. Weinstein RA: Nosocomial infection update, *Emerg Infect Dis* 1998;4(3):416-20.