



Yoğun Bakım Biriminde Antibiyotik Direnci ve Kullanımı

Dr. A. Atahan Çağatay

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Antibiyotik direncinin, özellikle yoğun bakım birimi (YBB)'nde yatan hastaların prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir^(1,2). Genel olarak dirençli bakteri ile gelişen infeksiyonlar hastanede mortalite oranlarının artmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır⁽¹⁾. Dirençli bakteriler ile kolonizasyon ve infeksiyon aynı zamanda hastaların uygunsuz antibiyotik tedavisi almalarına neden olabilir. Dirençli bakteri infeksiyonları, ağır seyir gösterme eğiliminde olduğu için özellikle uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi uygulandığında daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir⁽³⁾. Yüksek mortalite hızına ek olarak, duyarlı bakteri infeksiyonları ile kıyaslandığında sağlık harcamaları artışına da neden olmaktadır^(4,5). Tüm dünyada YBB'lerinde aniden ortaya çıkan ve hızla yayılan dirençli bakteriler ve infeksiyonları ile karşılaşmaktadır. Dirençli Gram-negatif çomak ve Gram-pozitif koklar, hastane kökenli infeksiyonların önemli nedenleri olarak bildirilmektedir^(6,7). Karşılaşılan sorunların büyük bir kısmını, ancak birkaç antibiyotik etki edebildiği özellikle vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve bir çok antibiyotige dirençli geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) -pozitif Gram-negatif çomaklar oluşturmaktadır. Bu yüzden, direncin ortaya çıkışını azaltmak ve dirençli

bakteri infeksiyonlarının yayılmasını önlemek için infeksiyon kontrol programlarının önemi vurgulanmaktadır^(1,8,9).

A) Gram-Negatif Çomaklarda Direnç Durumu Nedir?

Gram-negatif enterik çomak infeksiyonlarına YBB'de sık olarak karşılaşılmaktadır. Bu infeksiyonları tedavi etmek amacıyla sık olarak antibiyotik kullanılmakta ve uzun süreli tedaviler yapılmaktadır. Ancak bu infeksiyonlar ile mücadele ederken antibiyotik direnci gibi önemli bir noktayı detaylı olarak ele almak gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan "Ulusal Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Sistemi" (NNIS) çalışmasında YBB'den izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'ların % 27.3'ü florokinolonlara dirençli (1995'den 1999'a direnç oranı % 55'lik artış göstermiştir), % 17.7'si imipenem'e dirençli bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Bu direnç oranları diğer etkenler ve antibiyotikler arasında da vardır⁽¹¹⁾.

ABD'de 1996-1999 yılları arasında 23 hastanede gerçekleştirilen bir başka çalışmada (ICARE) yüksek direnç oranlarına dikkat çekilmiştir⁽¹²⁾. Bu çalışmada 1997-1998 yılları ile 1998-1999 yılları arasında YBB'den izole edilen siprofloksasine dirençli *P.aeruginosa* prevalansının arttığı



gösterilmiştir. Buna ek olarak YBB dışı kliniklerde siprofloksasine dirençli *Escherichia coli* ve *P.aeruginosa* prevalansının arttığı da saptanmıştır⁽¹²⁾.

Gram-negatif çomaklar arasında direnç oranlarının artmasının en önemli nedenlerinden biri antibiyotik kullanımınıdır. Bunu ortaya koyan ilk çalışmalardan biri Chow ve arkadaşları⁽¹³⁾ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacter spp.*'lerin ortaya çıkışı gösterilmiştir. Kırkçuk merkezde yapılan bir çalışmada 35 000 Gram-negatif çomak izolatu değerlendirilmiş ve bir çok antibiyotiğin etkinliğinde % 6 oranında düşme saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

a) *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi

P.aeruginosa, YBB'den izole edilen patojenler arasında koagülaz-negatif stafilokok ve *Staphylococcus aureus*' tan sonra 3. sıradadır⁽¹⁵⁾. *P.aeruginosa* en sık solunum yolu, yara, idrar ve kan kültüründen izole edilmektedir⁽¹⁶⁾. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP)' nin en önemli etkenlerinden biridir^(15,17,19,20). Akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), hastanede 4 günden fazla kalma, önceden antibiyotik kullanmış olma ve 6 günden fazla mekanik ventilasyon gereksinimi olması VIP'te *P.aeruginosa* için risk faktörleridir^(17,18-20).

P.aeruginosa'ya bağlı ağır infeksiyonların optimal tedavisi tam olarak netleşmemiştir. Çünkü randomize bir tedavi çalışması henüz yapılabilmemiş değildir. *P.aeruginosa* intrinsik olarak çoğu antibiyotiğe karşı dirençlidir⁽²¹⁾. En etkili olan antibiyotikler ise karbapenemler, piperasilin, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, amikasin ve tobramisin'dir^(16,18,21). Buna karşın, *Pseudomonas* infeksiyonlarının mortalitesinin oldukça yüksek olduğu, relaps veya klinik başarısızlığın sık olduğu hatırlanmalıdır^(22,23). Antibiyotik direnci, tedavi altındaki hastalarda bile % 10 ile % 53 oranlarında gelişebildiği bildirilmiştir^(17,23-5). Direnç gelişme hızı, kullanılan antibiyotiğe, doza ve infeksiyon bölgesine bağlı olarak değişmektedir^(17,24,25).

P.aeruginosa infeksiyonları duyarlı olduğu iki antibiyotik ile kombine olarak tedavi edilmelidir. Teorik olarak iki antibiyotiğin farklı mekanizmalar ile etki ettiğinden direnç gelişmesini önlediği düşünülmektedir. Buna karşın bu hipotezi destekleyen bir klinik çalışma yoktur. Bir çalışmada *P.aeruginosa* pnömonisi gelişen hastalara monoterapi uygulanmış ve tedavi sonunda bu ajana karşı direnç oranının belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır (odds ratio=2.5, P=0.006)⁽²⁵⁾. Klinisyenler, *P.aeruginosa* infeksiyonu düşündüklerinde yakın za-

manda tedavide kullandıkları antibiyotikler dışında bir antibiyotik kullanmaya dikkat etmelidirler. Diğer bir deyişle, son 15 gün içinde bir antibiyotik kullanımı varsa bu sınıftan antibiyotik kullanılmalıdır⁽¹⁸⁾.

Antibiyotik seçimi, tüm nozokomiyal infeksiyon etkenlerinde olduğu gibi hastane infeksiyonu etkenlerinin duyarlılıklarına ve hastada daha önce kullanılan antibiyotik bilgilerine dayandırılarak yapılmalıdır^(16,18). Antibiyotik kullanımı, direnç gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür^(18,19,26). *P.aeruginosa* infeksiyonunun empirik tedavisinde en iyi seçenekler piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, karbapenemler ve aminoglikozidlerdir⁽¹⁸⁾. Genelde, önerilen tedavi, bir β -laktam (veya bir karbapenem) ve aminoglikozid kombinasyonudur. Hastada aminoglikozid kullanımını kontrendike ise yerine anti-*Pseudomonas* etkinliği çok iyi olan siprofloksasin (2X400 mg/gün) kullanılabilir⁽²³⁾. Çoğul dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi oldukça zordur. β -laktam, siprofloksasin ve aminoglikozid kombinasyonu, dirençli olsalar bile denenmelidir. Sinerjistik etki gösterebilirler⁽²⁷⁾.

b) *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisi

Acinetobacter spp. (özellikle *Acinetobacter baumannii*) YBB'de bakteriyemilerin % 8'inden, pnömonilerin % 10'undan sorumludur. Aynı zamanda yumuşak doku veya yara infeksiyonu, kateterle ilişkili infeksiyonlar ve idrar yolu infeksiyonu etkeni de olabilir. Trakeostomi veya endotrakeal intübasyon, YBB'de kalma, mekanik ventilasyon desteğinin uzun olması invazif işlemler ve yakın zamanda antibiyotik kullanma *Acinetobacter* infeksiyonları için risk faktörleridir⁽²⁸⁻³²⁾.

Nozokomiyal *Acinetobacter spp.* genellikle sefalosporinlere, penisilinlere ve aminoglikozidlere dirençlidir^(30,31,33). Bazı merkezlerde *A.baumannii* suşları % 80'nin üzerinde tüm aminoglikozidlere dirençlidir^(34,35). *A.baumannii* dışındaki *Acinetobacter* türleri ise daha duyarlıdır^(30,31).

Sefalosporinler, aminoglikozidler ve siprofloksasin'e karşı dirençli olan suşlar, karbapenemler, sulbaktam, minosiklin ve kolistin'e karşı genellikle duyarlıdır⁽³⁴⁾. Çoğul dirençli *A.baumannii* tedavisinde karbapenemler seçilmelidir, ancak karbapenemlere de "seçici baskı" yolu ile direnç gelişebilir^(29,30). Çoğul dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde hangi ilaçların, nasıl, ne süre kullanılacağı konusunda belirsizlikler halen devam etmektedir. Duyarlı olan izolatlarda, karbapenemler bir aminoglikozid ile kombine olarak kullanılabilir.



lır. Ampisilin/sulbaktam (sulbaktam parçasının etkinliği nedeniyle; 3X1-2 gr/gün) karbapenem dirençli *A.baumannii*'ye bağlı ciddi infeksiyonların tedavisinde de etkili olabilir^(36,37). Ampisilin/sulbaktam'ın *Acinetobacter spp.*'nin etken olduğu VIP37 ve bakteriyemi38 tedavisindeki etkisi imipenem/silastatin'e eşdeğer olarak bulunmuştur. Çoğul dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında tüm antibiyotiklere karşı direnç saptandığından kolistin (polimiksin E) ve polimiksin B kullanılabilir^(39,40). Polimiksin B ile imipenem, meropenem, azitromisin, rifampisin veya sulbaktam in vitro olarak sinerjistik etki gösterebilir, fakat bunu ortaya koyan bir klinik çalışma yoktur^(33,41).

c) Enterobacter infeksiyonlarının tedavisi

YBB'de en sık nozokomiyal patojen olan *Enterobacter spp.*, genellikle VIP ve kateterle ilişkili infeksiyonlardan sorumludur. *Enterobacter spp.*, AmpC tipi β -laktamaz enzimi içerir, bu özelliğini kromozomal olarak bulundurmaktadır. Bu β -laktamaz, genellikle klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmez. *Enterobacter spp.* başlangıçta in vitro duyarlı olarak saptanabilir, bununla beraber, tedavide sefalosporinler kullanılırsa AmpC tipi β -laktamaz üretimi indüklenir ve tedavi altında sefalosporinlere direnç gelişebilir^(42,43). Bu yüzden üçüncü kuşak sefalosporinler ciddi *Enterobacter spp.* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Karbapenemler (imipenem, meropenem ve ertapenem), AmpC tipi bata-laktamaz üreten bakterilere karşı dayanıklı bir β -laktam halkası olduğu tedavide mükemmel etkiye sahiptirler. Sefepim de stabl bir β -laktam antibiyotik olması nedeni ile *Enterobacter spp.* infeksiyonlarında kullanılabilir⁽⁴⁴⁾.

d) Geniş-spektrumlu β -laktamaz yapan bakteri infeksiyonlarının tedavisi

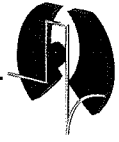
Geniş-spektrumlu β -laktamaz (ESBL) yapan başlıca bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *E.coli*'dir. Önceden antibiyotik kullanım hikayesi, YBB'nde yatıyor olma, hastanede uzun süreli yatış, acil intraabdominal cerrahi, mekanik ventilasyon ESBL yapan bakterilerle kolonizasyon ve/veya infeksiyon için risk faktörleridir^(17,45,46).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere, aztreonam'a, geniş spektrumlu penisilinlere karşı dirençlidir⁽⁴⁵⁾. ESBL-pozitif suşlar sefamisinlere (sefoksitin ve sefotetan)'a duyarlıdır, çünkü bu ilaçlar oksimino sefalosporin değildir^(45,47). Buna karşın, sefamisin tedavisi sırasında direnç gelişebilir⁽⁴⁸⁾. Klavulanik

asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktamaz inhibitörlerine in vitro olarak genellikle duyarlık gösterebilir⁽⁴⁹⁾. Tedavide bu ajanları içeren kombinasyonların kullanımı düşünülmüştür. Buna karşın, AmpC tipi enzimlerin birlikteliği söz konusu olduğunda β -laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonları bu tip patojenlere karşı güvenilirliklerini kaybederler. Bu yüzden β -laktamaz inhibitörlü kombinasyon tedavileri tartışmalı olarak kalmıştır. Özellikle piperasilin/tazobaktam, ESBL yapan suşlara karşı değişken duyarlıklar göstermektedir, bunun nedeni olarak β -laktamaz yoğunluğu sorumlu tutulmaktadır^(49,50). Ambrose ve arkadaşlarının⁽⁵¹⁾ çalışmasında, ESBL-pozitif *E.coli* suşlarının çoğunluğunda sefepim ve piperasilin/tazobaktam için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeyleri duyarlı düzeyde bulunurken, ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında sefepim MİK düzeyleri piperasilin/tazobaktam'a göre daha duyarlı bulunmuştur ve ayrıca süreyans sırasında izole edilen ESBL-pozitif suşlara karşı in vivo etkinlikle birlikte olan konsantrasyondan bağımsız öldürme değeri ($T > MİK$) değeri sefepim ile tedavi edilen hastalarda piperasilin ile tedavi edilen hastalardan daha ulaşılabilir olduğu saptanmıştır. Kritik durumdaki hastalarda özellikle ESBL-pozitif bakteriler ile gelişen infeksiyonlarda PTZ'nin kullanılıp kullanılmayacağı konusu tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda duyarlı suşlarla gelişen infeksiyonlarda bu kombinasyon başarılı bulunurken bazı çalışmalarda empirik başlanan ve dirençli ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarında başarısızlık bildirilmiştir. Sonuç olarak antibiyogram sonucunda PTZ duyarlı bulunan ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarında tedavi seçeneği olarak düşünülmesi önerilmektedir⁽⁵²⁾.

ESBL yapan izolatlar tipik olarak karbapenemlere duyarlık göstermektedir⁽⁵³⁾. Buna karşın sefepime in vitro duyarlık saptanırsa da inokulum miktarı arttıkça duyarlık oranı azalmaktadır; bu inokulum etkisi doza bağlıdır⁽⁵⁴⁾ ve ağır infeksiyonlarda etkinliği tartışmalıdır.

ESBL yapan *K.pneumoniae*'nin, özellikle YBB'lerinde olmak üzere prevalansı giderek artmaktadır. Latin Amerika'da % 45, Avrupa'da % 23, Amerika'da % 8 ve Türkiye'de % 51'lere varan oranlar bildirilmiştir^(55,56). Bu suşlarda florokinolonlara karşı direnci % 14-80 oranında bildirilmektedir^(45,53,55). Karbapenemler, ESBL yapan *K.pneumoniae* infeksiyonlarında en etkili antibiyotiklerdir.



e) *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarının tedavisi

En sık damar içi kateter infeksiyonu ve pnömoni etkeni olarak izole edilmektedir^(57,58). Trakeostomi, YBB'nde yatıyor olma, mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma, eşlik eden başka hastalıkların olması, organ nakli, hematolojik malignite, nötropeni, sitotoksik kemoterapi veya kortikosteroid, santral venöz kateter *S. maltophilia* kolonizasyonu veya infeksiyonu için bilinen risk faktörleridir^(17,58,59). *S. maltophilia* karbapenemler dahil β -laktamların çoğuna intrinsik olarak dirençlidir⁽⁶⁰⁾. Buna karşın, tikarsilin/klavulanat en etkili β -laktam antibiyotik olup izolatların %10-60'ında direnç bildirilmektedir^(57,58,60). Aminoglikozidler zayıf etkilidir ve direnç oranları %75'den fazladır^(57,60). Florokinolonların %15-55 oranında etkili olduğu saptanmıştır^(57,60). Kinolonlar içinde moxifloksasin en etkili olanıdır, bunu gatifloksasin, levofloksasin ve siprofloksasin izlemektedir^(57,61). *S. maltophilia* suşlarına in vitro etkili olan antibiyotikler trimetoprim/sulfametoksazol (T/S) ve minosiklin'dir, ancak her iki antibiyotik de bakteriyostatik etkilidir. T/S, *S. maltophilia* suşlarının %90'ına, minosiklin ise %45-97'ine etkilidir^(57,61). Ciddi infeksiyonlarda T/S yüksek dozda (trimetoprim, 12-15 mg/kg/gün) kullanılmalıdır, bununla beraber duyarlı olan bir başka antibiyotik ile sinerjistik etki oluşturmak amacı ile kombine edilebilir⁽⁶¹⁾.

B) Gram-Pozitif Koklarda Direnç Durumu Nedir?

ABD'deki "NNIS" sistemine bağlı hastanelerdeki YBB'lerde bakteriyemi etkenleri arasında ilk üç sırayı koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) (%33.5), *S.aureus* (%13.4) ve enterokoklar (%12.8) almaktadır. Nozokomiyal pnömonilerde en sık etkenler sıralamasında *S.aureus* ve *P.aeruginosa* (%17.4'er) ilk sırayı paylaşırken, cerrahi alan infeksiyonlarında da ilk üç sırada enterokoklar, KNS'ler ve *S.aureus* yer almaktadır⁽⁶²⁾.

S.aureus, penisilinlere yakın zamana kadar duyarlı idi, ancak inaktive edici enzimlerin (örn. β -laktamazlar) üretilmesi sonucu penisilin direnci gelişti. 1960'lı yıllarda Londra'da ilk kez metisiline dirençli suşlar izole edildi⁽⁶³⁾. 1970'in sonlarına doğru stafilokoklarda metisilin direnci tüm dünyaya yayılmaya başladı ve 1975'de ABD hastanelerinde %2.4 oranında iken 1991'de bu oran %29'lara çıkmıştır⁽⁶⁴⁾. Avrupa YBB infeksiyonları prevalansı çalışmasında (EPIC) ortalama MRSA oranı %59.6 iken en yüksek oran %81 ile İtalya'da saptanmıştır⁽⁶⁾.

a) Stafilokok infeksiyonlarının tedavisi

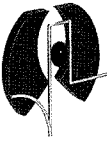
SENTRY Antibiyotik Sürveyans programında, bakteriyemilerin %22'sinden, pnömonilerin %23'ünden, deri-yumuşak doku infeksiyonlarının %39'undan *S.aureus* sorumlu bulunmuştur⁽⁶⁵⁾. Hastanede *S.aureus* suşlarının %15-60'ı metisiline karşı direnç kazanmıştır. *S.aureus* ile kolonizasyona (burun ya da solunum yolu taşıyıcılığı) ya da infeksiyona yol açan risk faktörleri gastrointestinal cerrahi, kronik böbrek yetmezliği, hastanede uzun süreli yatış olması, intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon ve trakeostomi, antibiyotik kullanımı (sefalosporin, klindamisin, çoğul antibiyotik) olarak bildirilmiştir^(18,29 66-74). MRSA ile infeksiyona yatkınlaştırıcı faktörler önceden β -laktam antibiyotiklerinin kullanımı, burun taşıyıcılığı ya da tıp personelinde bulaşmadır. MRSA infeksiyonlarında ilk seçilecek ajan vankomisin veya teikoplanin'dir, çünkü bu suşlar tüm β -laktam antibiyotiklere karşı dirençlidir.

MRSA sıklığı ülkelere, hastanelere göre farklılıklar göstermektedir. Japonya'da %60'lara varan oranlar bildirilirken Danimarka'da %0.1 olarak saptanmıştır⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en etkili ilaçlar glikopeptidlerdir⁽⁷⁸⁾. In vitro olarak duyarlı olan kotrimoksazol, fusidik asit, florokinolonlar gibi bazı antibiyotiklerin bakteriyostatik etkili olmaları nedeni ile kullanılmaları durumunda hızla direnç gelişmektedir. Rifampisin, güçlü bakterisid etkilidir, fakat tek başına kullanıldığında direnç gelişimi olasıdır, bu yüzden etkili olan bir başka antistafilokokoksik ilaç ile birlikte verilmelidir⁽⁷⁹⁾. Metisilin direncinin yüksek olduğu YBB'lerinde empirik tedavide glikopeptidler seçilmelidir. Rifampisin ve aminoglikozidler kombinasyon tedavisi amacıyla vankomisine ek olarak verilebilir. Özellikle ciddi stafilokok infeksiyonlarında (örn. endokardit) kombinasyon tedavisi denenmelidir. Stafilokok infeksiyonlarının empirik tedavisi yerel verilere dayandırılmalıdır. Sonuç olarak stafilokok infeksiyonlarında empirik tedavisinde metisilin direnci ve sıklığı kilit rol oynamaktadır (Tablo 1)^(79,80).

b) Stafilokoklarda glikopeptid duyarlılığı

S.aureus, vankomisine ve teikoplanine karşı duyarlıdır. Stafilokoklarda glikopeptidlere karşı duyarlılık azalması nadir de olsa bildirilmiştir. Vankomisine orta duyarlı *S.aureus* ilk kez 1996 yılında Japonya'dan bildirilmiştir⁽⁸¹⁾. Stafilokoklarda vankomisin direnci ise ilk kez 2002'de bildirilmiştir⁽⁸²⁾. Bu tür direnç gösteren bakterilerin henüz olgu bazında



Tablo 1. Stafilokok infeksiyonlarında antibiyotik tedavisi *

İzolatin duyarlık durumu	İlk seçenek	Alternatif tedavi	Yorum
Penisiline duyarlı	Ağır infeksiyonlarda: Penisilin G 6X4 milyon ünite (24 milyon ünite/gün, IV sürekli infüzyon) Orta ağırlıkta infeksiyonda: Penisilin V 250 mg tid, PO.	Ağır infeksiyonlarda: Vankomisin 500 mg qid. Teikoplanin 3mg/kg (hafif infeksiyonlar), 6 mg/kg (ağır infeksiyonlar), 12mg/kg (endokarditte) bid ilk 2-5 gün yükleme dozundan sonra 3-12 mg/kg qd IV Hafif infeksiyonlarda: Kotrimoksazol 960 mg bid. PO Doksisiklin 100 mg bid. Eritromisin 500 mg qid. PO Klindamisin 300 mg qid. PO	Endokarditte aminoglikozid eklenmesi (gentamisin 80-120 mg tid IV) önerilir, protez kapak endokarditinde rifampisin (600 mg qd PO) eklenebilir.
Penisiline dirençli, metisiline duyarlı	Ağır infeksiyonlarda: nafsilin 6X2 gr IV Sefazolin 3X2 gr IV Orta ağırlıkta infeksiyonlarda amoksisilin/klavulanat 2-3X1 gr/gün	Ağır infeksiyonlarda: Vankomisin 500 mg qid. Teikoplanin 3mg/kg (hafif infeksiyonlar), 6 mg/kg (ağır infeksiyonlar), 12mg/kg (endokarditte) bid. ilk 2-5 gün yükleme dozundan sonra 3-12 mg/kg qd IV Hafif infeksiyonlarda: Kotrimoksazol 960 mg bid. PO Doksisiklin 100 mg bid. Eritromisin 500 mg qid. PO Klindamisin 300 mg qid. PO	Endokarditte aminoglikozid eklenmesi (gentamisin 80-120 mg tid IV) önerilir, protez kapak endokarditinde rifampisin (600 mg qd PO) eklenebilir.
Metisiline dirençli	Vankomisin 500 mg qid. Teikoplanin 3mg/kg (hafif infeksiyonlar), 6 mg/kg (ağır infeksiyonlar), 12mg/kg (endokarditte) bid ilk 2-5 gün yükleme dozundan sonra 3-12 mg/kg qd IV	Kotrimoksazol 2-4X 15-30 mg/kg/gün Minosiklin (veya doksisiklin) 2X100 mg IV veya PO. Quinupristin-dalfopristin 7.5 mg/kg bid veya tid IV Linezolid 600 mg bid IV veya PO	Endokarditte aminoglikozid eklenmesi (gentamisin 80-120 mg tid IV) önerilir, protez kapak endokarditinde rifampisin (600 mg qd PO) eklenebilir.
Metisiline dirençli, vankomisine duyarlılık azalması	Quinupristin-dalfopristin 7.5 mg/kg bid veya tid IV Linezolid 600 mg bid IV veya PO	Antibiyoğrama göre karar verilmelidir.	

* 76 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır

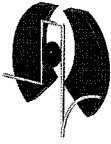
bildirilmiş olması antibiyotik direnci ile mücadele de olumlu bir gelişmedir.

c) Enterokok infeksiyonlarının tedavisi

Enterokoklar hastanede yatan hastalarda sık görülen etkenlerden biridir⁽⁸³⁾. Birçok antibiyotige karşı kolay direnç geliştirebilmesi nedeniyle hastane ortamında yaygın olarak görülebilmektedir. Hastanede uzun yatış, çoğul antibiyotik tedavisi, geniş spektrumlu sefalosporinler, antianaerop etkili antibiyotikler (metronidazol ve klindamisini içeren) ve intravenöz vankomisin gibi antibiyotiklerin önceden kullanımı, antibiyotik tedavisinin uzun olması VRE kolonizasyonu veya infeksiyonu için risk fak-

törü olarak tanımlanmıştır⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾. Glikopeptidlerin oral kullanımı da dışkıda kolonizasyonuna neden olabilmektedir⁽⁸⁸⁾.

Hem intrinsik olarak hem de edinsel olarak direnç geliştirebilmektedir⁽⁸⁹⁾. Bakteriyemi, üriner sistem, pelvik, intraabdominal ve yara infeksiyonlarının sık görülen nedenlerindendir⁽⁹⁰⁾. 1989-1993 yılları arasında, NNIS sistemi hastanelerinde yapılan çalışmada vankomisin dirençli enterokok suşlarının sayısı 1989'dan 1993'e kadar 20 kat (% 0.3'den % 7.9'a) artmış ve bugüne kadar VRE suşlarının oranı da artmaya devam etmektedir⁽⁹¹⁾. 1998'de bildirilen bir çalışmada, YBB'den izole edilen enterokokların yaklaşık % 15' inde vankomisin direnci



Tablo 2. Edinsel direnç olmaması durumunda *E.faecalis* veya *E. faecium* infeksiyonlarının tedavisinde öneriler **

İnfeksiyon tipi	Tercih edilen antibiyotik(ler)	Alternatif tedaviler
Üriner sistem infeksiyonları	Ampisilin-amoksisilin±aminoglikozid	Vankomisin-teikoplanin±aminoglikozid;nitrofurantoin;florokinolon±rifampisin (eğer prostatit varsa)
Yara infeksiyonu, intraabdominal sepsis	Ampisilin-amoksisilin±aminoglikozid	Vankomisin-teikoplanin±aminoglikozid;üreidopencillin (±beta-laktamaz inh.) ±aminoglikozid;imipenem ±aminoglikozid
Endokardit	Penisilin-ampisilin-amoksisilin±gentamisin veya streptomisin	Vankomisin-teikoplanin + gentamisin veya streptomisin

** 83 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

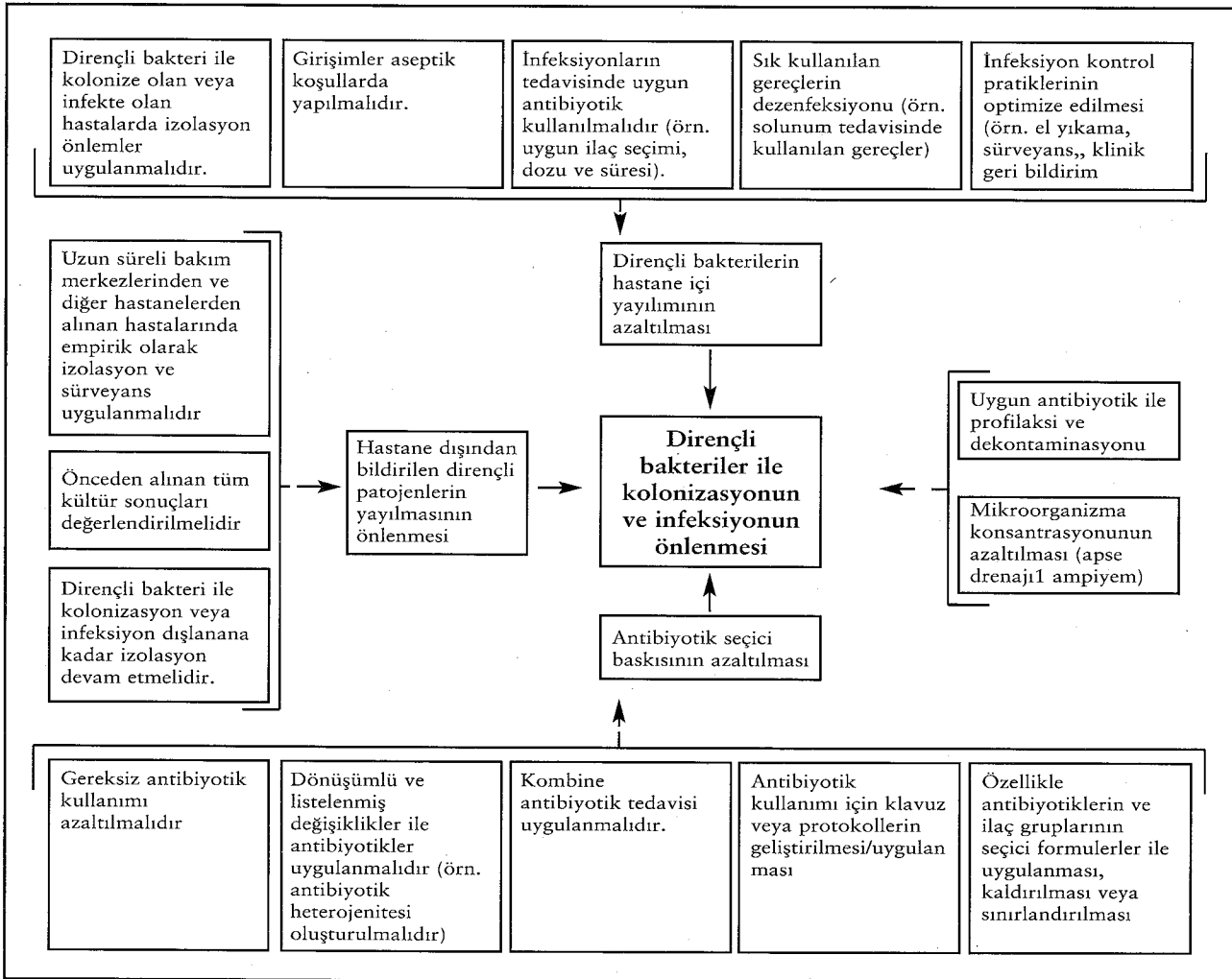
saptanırken⁽⁹⁰⁾ glikopeptid direnç hızı *E.faecium*'da daha yüksek bulunmuştur⁽⁸⁷⁾.

Enterokok infeksiyonları henüz Türkiye için büyük sorun teşkil etmemektedir. Buna karşın bazı merkezlerde glikopeptid direnci bildirilmiştir^(92,93).

Ancak bu sorun şimdilik sık olarak karşımıza çıkmamaktadır.

YBB'de ciddi infeksiyonların empirik tedavisinde ilk tedavi olarak agresif, geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak kural olmasına rağmen devam

Tablo 3. Klinikte dirençli antibiyotik ile kolonizasyonu ve infeksiyonları kontrol etmede önemli stratejiler***



*** 100 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.



eden günlerde tedavi etken patojene odaklanmalı ve antibiyogram sonucuna göre daraltılmalıdır⁽⁹⁴⁾. Özellikle enterokok endokarditinde antibiyogram sonucu öğrenilene kadar vankomisin ve gentamisin kombine tedavisi başlanmalıdır (Tablo 2). Antibiyotik tedavisinin süresi etkili olduğu en kısa süre boyunca yapılmalıdır^(95,96). Kombinasyon tedavi uygulanmasının antibiyotiklere karşı direnç gelişimini azalttığı kanıtlanmamış olmasına rağmen monoterapinin (özellikle aynı sınıf antibiyotiklerle) uzun süreli olması antibiyotik direncine neden olabilir. Sonuç olarak antibiyotiklerin kullanımı tek başına değerlendirilmemelidir; antibiyotiklerin doğru seçilmesi, farmakokinetik, farmakodinami, doz ve süre⁽⁹⁷⁾ önemli olduğu gibi bazı antibiyotiklerin kullanımından sakınılması veya sınırlandırılması^(98,99), dirençli patojenlerin hızlı bir şekilde tanımlanması ve yayılımının önlenmesi 100 ve agresif infeksiyon kontrol önlemleri (izolasyon, hijyen önlemleri, vd.) de bu değerlendirme içinde ele alınmalıdır. Hastane formüllerlerinin sınırlandırılması, planlı antibiyotik değişiklikleri, antibiyotiklerin kombine olarak kullanılması, antibiyotik rotasyonu, de-eskalasyon tedavisi, alana özgü antibiyotik tedavisi, infeksiyon kontrol ve antibiyotik kullanımının sınırlandırılması YBB' de antibiyotik kullanımında anahtar strateji olarak değerlendirilmelidir (Tablo 3).

Kaynaklar

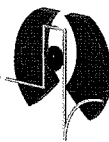
1. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al (1996). Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. JAMA 275:234-240.
2. Waldvogel FA (1999). New resistance in Staphylococcus aureus. N Engl J Med 340:556-557.
3. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 115:462-474.
4. Ascar JF (1997). Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. Clin Infect Dis 24:17-18.
5. Holemborg SD, Solomon SL, Blake PA (1987). Health and economic impact of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis 9:1065-1078.
6. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al (1995). 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. 274:639-644.
7. Quinn JP (1998). Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. Clin Infect Dis. 27: 117-124.
8. Schlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al (1997). Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis. 25:584-599.
9. Gold HS, Moellering RC (1996). Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med. 335:1445-1453.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 2001, 29:404-421.
11. Jones RN: Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Semin Resp Crit Care Med 2003, 24:121-134.
12. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, et al (2002). Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. Emerg Infect Dis 8:697-701.
13. Chow JW, Fine MJ, Schlaes DM, et al (1991). Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 115:585-590.
14. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al (2003). Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 289:885-888.
15. Fridkin SK, Gaynes RP (1999). Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 20:303-316.
16. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, et al (2001). Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 32 (suppl 2): 146-155.
17. Winokur P, Chenoweth C, Rice L, et al (2001). Resistant pathogens: emergence and control. In: Wunderink RG, Rello J, Norwell MA (eds). Ventilator-Associated Pneumonia. Kluwer Academic Publishers; 131-164.
18. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al (1998). Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 157:531-539.
19. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al (2002). Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 34:1047-1054.
20. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al (1999). Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 160:608-613.
21. Livermore DM (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? Clin Infect Dis 34:634-640.
22. Rello J, Mariscal D, March F, et al (1998). Recurrent Pseudomonas aeruginosa pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med 157:912-916.
23. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al (1994). Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial



- comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 38:547-557.
24. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, et al (1999). Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1379-1382.
 25. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, et al (2001). Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 33:1859-1864.
 26. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y (1997). Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 25:1094-1098.
 27. Song W, Woo HJ, Kim JS, et al (2003). In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 21:8-12.
 28. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 129:182-189.
 29. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, et al (1999). Risk factors for an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 115:1378-1382.
 30. Bergogne-Berezin E, Towner KJ (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 9:148-165.
 31. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al (1996). Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 22:1026-1032.
 32. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, et al (2001). Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 33:939-946.
 33. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ (2003). Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 36:1268-1274.
 34. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al (1999). Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*. 29(2): 245-252.
 35. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, et al (2002). Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 49:479-487.
 36. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et al (1998). Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 42:793-802.
 37. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, et al (2002). Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 34:1425-1430.
 38. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ (2001). Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 21:142-148.
 39. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al (1999). Intravenous colistin as therapy for Nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 28:1008-1011.
 40. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, et al (2002). Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:212-214.
 41. Iaconis JP, Pitkin DH, Sheikh W, et al (1997). Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. *Clin Infect Dis* 24 (suppl 2):191-196.
 42. Heusser MF, Patterson JE, Kuritza AP, et al (1990). Emergence of resistance to multiple beta-lactams in *Enterobacter cloacae* during treatment for neonatal meningitis with cefotaxime. *Pediatr Infect Dis J* 9:509-512.
 43. Sanders WE Jr, Sanders CC (1988). Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 10:830-838.
 44. Clark NM, Patterson J, Lynch JP (2003). Antimicrobial Resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care* 9:413-423.
 45. Patterson J (2003) Extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Resp Crit Care Med* 24:79-87.
 46. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al (1996). Outbreak of multiply resistant *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 22:430-436.
 47. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, et al (2002). Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 34:135-146.
 48. Martinez-Martinez L, Pascual A, Hernandez-Alles S, et al (1999). Roles of beta-lactamases and porins in activities of carbapenems and cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1669-1673.
 49. Patterson JE (2001). Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli. *Seminars Infect Control* 1(3):184-190.
 50. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP (2001). Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 48(Suppl S1):87-102.
 51. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN (2003). Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Cefepime and Piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing Extended-spectrum beta-lactamases: Report from the ARREST Program. *Antimicrobial Agents Chemother* 47(5):1643-1646.
 52. Babini GS, Yuan M, Hall LM, Livermore DM (2003). Variable susceptibility to piperacillin/tazobactam amongst *Klebsiella* spp. with extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 51(3):605-612.
 53. Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC (2003). Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum beta-lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp. report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). *Int J Antimicrob Agents* 21(1):1-7.
 54. Thauvin-Eliopoulos C, Tripodi MF, Moellering RC Jr, et al (1997). Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intraabdominal abscesses due to an extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1053-1057.



55. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, et al (2001). Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 32(suppl 2):94-103.
56. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al (2002). Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 14(2): 140-146.
57. Gales AC, Jones RN, Forward KR, et al (2001). Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 32(suppl 2):104-113.
58. Muder RR, Harris AP, Muller S, et al (1996). Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis* 22:508-512.
59. Sanyal SC, Mokaddas EM (1999). The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. *Chemother* 11:28-33.
60. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, et al (1994). A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 38:624-627.
61. Dignani M, Graziutti M, Anaissie E (2003). *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Semin Resp Crit Care Med* 24:89-98.
62. Semiannual Report, Aggregated data from the Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. 1999.
63. Jevons MP (1961). "Celbenin"-resistant staphylococci. *BMJ* 1:124.
64. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al (1992). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13(10):582-586.
65. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al (2001). Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Pro-gram, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32(suppl 2): 114-132
66. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al (1995). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 20:1126-1133.
67. Denton M, Kerr MG (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 11:57-80.
68. Livermore DM, Yuan M (1996). Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 38:409-424.
69. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, Wald ER, Arditi M, Tan TQ, et al (1998). Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 102:538-545.
70. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, et al (1999). Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology*. 29:1064-1069.
71. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, et al (1993). Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis*.167:448-451.
72. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995). The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*. 108:1655-1662.
73. Kollef MH (1993). Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA*. 270:1965-1970.
74. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ (1993). Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med*. 119:353-358.
75. Peters G, Becker K (1996). Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Drugs* 52 (Suppl 2):50-54.
76. Muder RR (1994). Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Med* 9:8-12.
77. Mulligan ME, Leisure KAM, Ribner BS, et al (1993). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 94:313-328.
78. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS (1997). Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 11:813-849.
79. Paradisi F, Giampaolo C, Messeri D (2001). Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics. *Med Clin North Am* 85(1):1-17.
80. Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP (2003). Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opinion in Critical Care* 9:403-412
81. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40: 135-136.
82. CDC (2002). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 51:565-567.
83. Lefort A, Mainardi JL, Tod M, Lortholary O (2000). Antienterococcal antibiotics. *Med Clin North Am* 84(6): 1471-1495.
84. Handwerker S, Raucher B, Altarac D, et al (1993). Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to Vancomycin, penicilin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 16(6): 750-755.
85. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al (1993). Epidemiologic analysis and genotype characterization of a Nosocomial outbreak of Vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1280-1285.
86. Karanfil LV, Murphy M, Josephon A, et al (1992). A cluster of Vancomycin-resistant in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13(4):195-200.
87. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, et al (1996). Influence of oral Glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: Selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 173(5):1129-1136.
88. Murray BE (1990). The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 3:46-65.
89. Moellering RC Jr (1998). Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 26:1196-1199.
90. Tenover FC, Gaynes R (1998). Dissèmination of Vancomycin-resistant enterococci in the United States. In: Brun-Buisson C, Eliopoulos G, Leclercg R (eds). *Bacterial Resistance to Glycopeptides*. Paris, Flammarion Medicine-Sciences:101.
91. Colak D, Naas T, Gunseren F, Fortineau N, Ogunc D, Gultekin M, Nordmann P (2002). First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 50(3):397-401.



-
92. Yuce A, Karaman M, Gulay Z, Yulug N (2001). Vancomycin-resistant enterococci in neonates. *Scand J Infect Dis* 33(11):803-805.
 93. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al (2001). Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109-1115.
 94. Kollef MH (2003). An empirical approach to the treatment of multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 36:1119-1121.
 95. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, et al (2001). Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1371-1375.
 96. Drusano GL (2003). Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 36(Suppl 1):42-50.
 97. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al (1998). Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 280:1233-1237.
 98. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al (1996). Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 23:118-124.
 99. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al (1998). Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 42:53-58.
 100. Kollef MH, Fraser VJ (2001). Antibiotic Resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 134:298-314.