

İsveç'teki Yoğun Bakım Ünitelerinde Bakteriyel Patojenlerde Yüksek Antibiyotik Duyarlılığı Yeni Bir Duyarlılık İndeksi Olarak TA₉₀'nın Kullanıldığı, Ulusal Ölçekte Yapılan Sürveysans Programı Hakkında Rapor

HIGH ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AMONG BACTERIAL PATHOGENS IN SWEDISH ICUs REPORT FROM A NATION-WIDE SURVEILLANCE PROGRAM USING TA₉₀ AS A NOVEL INDEX OF SUSCEPTIBILITY

Håkan HANBERGER,^a Marcus ERLANDSSON,^a Lars G. BURMAN,^b Otto CARS,^b Hans GILL,^c Sune LINDGREN,^d Lennart E. NILSSON,^e Barbro OLSSON-LILJEQUIST,^b Sten WALTHER^f and THE ICU-STRAMA STUDY GROUP

From the ^aDivision of Infectious Diseases, Department of Molecular and Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, Linköping, ^bSwedish Institute for Infectious Diseases Control, Solna, Departments of ^cBiomedical Engineering, Medical Informatics, ^dPharmacy, ^eClinical Microbiology, and ^fCardiothoracic Anaesthesia and Intensive care, Faculty of Health Sciences, Linköping, SWEDEN

© Hanberger H, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Lindgren S, Nilsson LE, Olsson-Liljequist B, Walther S and The ICU-Strama Study Group. High Antibiotic Susceptibility Among Bacterial Pathogens In Swedish ICUs Report from a Nation-Wide Surveillance Program Using TA₉₀ as a Novel Index of Susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2004;36:24-30.

Özet

ICU-STRAMA programına katılan 29 yoğun bakım ünitesinde 1999-2000 yıllarında bakteriyolojik analizlerle birlikte lokal infeksiyon kontrol önlemleri, antibiyotik tüketimi ve hasta demografileri incelendi. Yoğun bakım ünitesi başına düşen medyan antibiyotik tüketimi 1147 (range 605-2143) işgal edilen her 1000 yatak günü başına günlük doz (DDD₁₀₀₀) idi. Bir organizmanın izolatlarının %90'ından fazlasının duyarlı olduğu antibiyotikler tedavi seçeneği olarak tanımlandı (TA₉₀). Ortalama TA₉₀ sayısı *Enterococcus faecium* (vankomisin:VAN), koagülaz negatif stafilokoklar (VAN), *Pseudomonas aeruginosa* (seftazidim:CTZ, netilmisin: NET) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (CTZ, trimetoprim-sulfameksazol:TSU) için düşük (1-2); buna karşılık *Acinetobacter* spp. (imipenem:IMI, NET, TSU), *Enterococcus faecalis* (ampicillin:AMP, IMI,VAN), *Serratia* spp. (siprofloksasin:CIP, IMI, NET), *Enterobacter* spp. (CIP, IMI, NET, TSU), *E. coli* (sefuroksim:CXM, sefotaksim/seftazidim:CTX/CTZ, CIP, IMI, NET, piperasillin-tazobaktam: PTZ, TSU), *Klebsiella* spp. (CTX/CTZ CIP, IMI, NET, PTZ, TSU) ve *Staphylococcus aureus* (klindamisin, fusidik asit, NET, oksasilin, rifampisin, VAN) için yüksekti (3-7). *S. aureus* izolatlarının %2'si MRSA idi. Yoğun bakım ünitelerinin %96'sında her yatak başında el dezenfeksiyonu için alkol bulunmaktaydı. Mevcut TA₉₀ sayıları belirgin bir farkla –görece daha çok antibiyotik tüketimine rağmen- güney Avrupa ve ABD'deki yoğun bakım ünitelerinden daha yüksekti. Bunun nedeni, kullanılan ajanların orta derecede ekolojik etkiye sahip olması ve İsveç'teki yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon kontrolü için alınan rutin önlemler olabilir.

Abstract

Local infection control measures, antibiotic consumption and patient demographics from 1999-2000 together with bacteriological analyses were investigated in 29 ICUs participating in the ICU-STRAMA programme. The median antibiotic consumption per ICU was 1147 (range 605-2143) daily doses per 1000 occupied bed d (DDD₁₀₀₀). Antibiotics to which >90% of isolates of an organism were susceptible were defined as treatment alternatives (TA₉₀). The mean number of TA₉₀ was low (1-2 per organism) for *Enterococcus faecium* (vancomycin:VAN), coagulase negative staphylococci (VAN), *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime:CTZ, netilmicin: NET) and *Stenotrophomonas maltophilia* (CTZ, trimethoprim-sulfamethoxazole: TSU), but higher (3-7) for *Acinetobacter* spp. (imipenem:IMI, NET, TSU), *Enterococcus faecalis* (ampicillin:AMP, IMI, VAN), *Serratia* spp. (ciprofloxacin:CIP, IMI, NET), *Enterobacter* spp. (CIP, IMI, NET, TSU), *E. coli* (cefuroxime:CXM, cefotaxime/ceftazidime:CTX/CTZ, CIP, IMI, NET, piperacillin-tazobactam:PTZ, TSU), *Klebsiella* spp. (CTX/CTZ CIP, IMI, NET, PTZ, TSU) and *Staphylococcus aureus* (clindamycin, fusidic acid, NET, oxacillin, rifampicin, VAN). Of *S. aureus* isolates 2% were MRSA. Facilities for alcohol hand disinfection at each bed were available in 96% of the ICUs. The numbers of TA₉₀ available were apparently higher than in ICUs in southern Europe and the US, despite a relatively high antibiotic consumption. This may be due to a moderate ecological impact of the used agents and the infection control routines in Swedish ICUs.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:122-130

Yazışma Adresi/Correspondence: Håkan HANBERGER

Division of Infectious Diseases
Department of Molecular
and Clinical Medicine,
Faculty of Health Sciences,
Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden
Hakan.Hanberger@imk.liu.se

Antibiyotiklere karşı direnç oluşumunu minimize etmek, kamu sağlığı ve hastane bakımı için majör bir tehdit meydana getirdiğinin anlaşılmasından bu yana, halledilmesi gereken temel bir sorun olarak ortada durmaktadır. Direnç problemi, yoğun

bakım üniteleri (YBÜ)'nde, hasta koşulları ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin sunulduğu kurumlardakine kıyasla daha büyüktür.¹⁻³ Bu yüzden, antibiyotik direncinin kontrolü, yani; saptanması, izlenmesi ve dirençli bakterilerin etkisiz hale getirilmesi, özellikle yoğun bakım ortamında önem kazanmaktadır. Avrupa'daki yoğun bakım üniteleriyle ilgili bir çalışmaya göre, bazı istisnalarla birlikte, bakterilerde antibiyotik direnci prevalansının, en çok güney Avrupa ülkeleri ve Rusya'da görüldüğü, buna karşılık İskandinav ülkelerinde ise en düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir.³ Bu tespit, son derece önemli bir organizma olan metisiline dirençli stafilokoklar (MRSA) için de geçerlidir.^{4,5} Antibiyotik direnci ABD, Kanada ve Latin Amerika ülkelerinde (bu kümede en yüksek direnç oranı bu ülkelerdedir) de bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir.⁶⁻⁸

Antibiyotik tüketimi üzerindeki kontrolü arttırmak ve YBÜ'de direnç oluşumunun önüne geçmek için güneydoğu İsveç'te 1996 yılında bir pilot çalışma başlatıldı⁹ ve bunu 1999'da ICU-STRAMA (ICU section of the Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance) adı verilen bir ulusal sürveyans programı izledi. Bu çalışmada, klinisyenlere yardımcı olmak ve yerel antibiyotik tüketimi verileri ve bakteriyel direnç paternleriyle ilgili geribildirimlere dayanarak antibiyotik kullanımını sağlıklı bir temele oturtmak amaçlandı. Çalışmamızda, 1999-2000 yıllarında İsveç'teki 29 yoğun bakım ünitesinde, antibiyotik tüketimini, en sık izole edilen nozokomiyal patojenlere karşı en çok kullanılan ilaçların duyarlılığını ve hastane hijyeniyle ilgili bazı unsurları (enfeksiyon kontrol prosedürleri) inceledik. Ayrıca, çalışmamızda, antibiyotiklere karşı bakteri duyarlılığını değerlendirmede kullanılan yeni bir indeks olan TA₉₀'nın (bu indeks her bir organizma için tedavi seçeneklerinin sayısını göstermektedir) yararlılığını da ortaya çıkarmak istedik. Bu nedenle, klinik önemi haiz patojenler arasında antibiyotik duyarlılığındaki farklılıkları tanımlamak ve karşılaştırmak için TA₉₀'ı kullandık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Dizaynı

Araştırma retrospektif verilere dayanarak gerçekleştirildi. Sorgular her yıl elektronik posta ile

İsveç'teki bütün erişkin yoğun bakım üniteleri ile bu ünitelerle aynı kurumda faaliyet gösteren yerel mikrobiyoloji laboratuvarlarına, hastane eczacılarına ve enfeksiyon hastalıkları departmanlarına gönderildi.¹⁰ YBÜ'ne birimleri hakkında demografik veriler ile ilgili soruların yanı sıra 1999-2000 yıllarında kabul edilen hasta sayısı, izolasyon yataklarının sayısı, hastalık şiddet skorları ve temel enfeksiyon kontrol önlemlerinin neler olduğu gibi başka sorular da soruldu. Yanıt veren kurumlar arasında üçüncü basamak hizmeti verenler (n=7), genel bölge hastaneleri (n=14) ve genel hastaneler'in yoğun bakım üniteleri (n=8) bulunuyordu. Yoğun bakım ünitelerinin bağlı olduğu klinik mikrobiyoloji laboratuvarları da çalışma süresi boyunca kabul edilen bütün yoğun bakım hastalarından klinik indikasyonlara göre alınan numunelerden izole edilen bakterilerin tanımlanmasına ve duyarlılık verilerinin elde edilmesine katkı sağladılar. Hastane eczacıları da yoğun bakım ünitelerine verdikleri antibiyotikler konusunda bilgi verdiler. Yoğun bakım ünitesi başına düşen antibiyotik tüketimi ise işgal edilen her 1000 yatak günü başına günlük doz olarak değerlendirildi (DDD₁₀₀₀).

İzolatların Toplanması

Sadece başlangıç bakteri ve maya izolatları dikkate alındı, aynı türün tekrar izolatları ve aynı hastadan elde edilen aynı antibiyogram dışarda bırakıldı. Analiz için ardışık numunelerden elde edilen toplam 12 501 izolat kullanıldı.

Duyarlılık Testi

Duyarlılık testi, İsveç Antibiyotikler İçin Referans Grubunun (SRGA) benimsediği standardize disk difüzyon metodu kullanılarak, numunenin elde edildiği zamanda yapıldı. Buna göre üreme alanları, duyarlı (D), belirsiz (B) ve resistant (R) şeklinde kategorize edildi (www.srga.org). Şu patojenlere ait 7766 izolatın antibiyotik duyarlılığı incelendi: *Acinetobacter* spp., koagülaz negatif stafilokoklar (CoNS), *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Staphylococcus aureus* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Streptococcus pneumoniae*, diğer streptokoklar, *Haemophilus influenzae* ve mayalar çalışma dışında bırakıldı.

İlgili türe uygun bir şekilde kullanılmak üzere test edilen ilaçlar ise; ampisilin (AMP), sefotaksim (CTX), seftazidim (CTZ), sefuroksim (CXM), siprofloksasin (CIP), klindamisin (CLI), fusidik asit (FUS), imipenem (IMI), netilmisin (NET), oksasilin (OXA), piperasilin-tazobaktam (PTZ), rifampisin (RIF), trimetoprim-sulfametoksazol (TSU) ve vankomisin (VAN) idi. Her laboratuvar için en çok test edilen ilaçlar olan seftazidim ya da sefotaksimle ilgili sonuçlar kullanıldı. Test işlemi 18 lokal laboratuvarında yapıldı. *S. aureus* varlığı, daima mecA geninin PCR yöntemiyle saptanmasıyla doğrulandı ve bu yöntem nadiren CoNS için uygulandı. Bakteri türleri ya da gruplarından elde edilen izolatların %90'ından fazlasının duyarlı olduğu antibiyotikler tedavi seçeneği (TA₉₀) olarak tanımlandı.

İstatistikler

Veriler nonparametrik istatistiklerle analiz edildi. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

ICU Verileri

Her yatak başında el dezenfeksiyonu için alkol mevcudiyeti, çoklu dirençli bakteri kolonileri tespit edilen hastaların kalabileceği en az 1 tek kişilik oda bulunması, yazılı hijyen talimatları ve hijyen eğitimi yoğun bakım ünitelerinin %92-96'sında mevcuttu. Antibiyotikler yoğun bakım ünitelerinin çoğunda infeksiyon hastalıkları uzmanlarınca reçete edildi ve bu uzmanların haftada en az iki kez ziyaret oranı %81 idi. Yoğun bakım ünitelerinde edinilen infeksiyonlar Yoğun bakım ünitelerinde kazanılan infeksiyonların sürveyansı ünitelerin üçte ikisinde yapılmıyordu. .Skorlama yapılan ünitelerin %62'sinde ünite başına medyan APACHE II skoru 12.1 idi. YBÜ başına ortalama işgal edilen yatak gün sayısı 2 yıl süren çalışma boyunca 4853 idi.

Antibiyotik Tüketimi

Medyan DDD₁₀₀₀ sayısı 1147 iken, en yüksek ve en düşük oran aralığı da oldukça genişti (605-2145) (Tablo 2). Üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde medyan antibiyotik tüketimi 1391

Tablo 1. İsveç'teki 26 yoğun bakım ünitesinde şiddet skorlaması ve lokal infeksiyon kontrol önlemleri^a

Özellikler	YBÜ oranları
APACHE II skoru*	%62
Her yatakta alkolle el dezenfeksiyonu	%96
İzolasyon odası varlığı	%92
Haftada en az iki kez infeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu	%81
Yazılı talimatlar ve düzenli hijyen eğitimi ^b	%96
YBÜ kazanılmış pnömöni sürveyansı	%31
YBÜ kazanılmış bakteriyemi sürveyansı	%31
YBÜ kazanılmış üriner trakt infeksiyonu sürveyansı	%27
YBÜ kazanılmış <i>Cl. difficile</i> infeksiyonu sürveyansı	%38

^aÜç üniteden toplanan veriler değerlendirilemedi

^bMedyan skor 12.1 (range 8.7-16.7)

^cAltı üniteden toplanan veriler değerlendirilemedi

Tablo 2. İsveç'teki 23 yoğun bakım ünitesinde antibiyotik tüketimi^a

Antibiyotik	Tüketim (ortalama DDD ₁₀₀₀ , sıra)	Toplam tüketimle korelasyonu
Sefalosporinler	287 (209-471)	0.69***
İzoksazolipenisilin	156 (17-1011)	0.55**
Karbapenemler	113 (29-272)	0.66***
Florokinolonlar	92 (40-298)	0.58**
Triazololler	76 (15-179)	0.65***
İmidazololler	64 (8-157)	0.33
Benzilpenisilin	42 (16-97)	-0.21
Makrolidler	38 (2-159)	0.42*
Klindamisin	34 (16-90)	0.75***
Geniş spektrumlu penisilinler	27 (13-64)	0.01
Piperasilin-tazobaktam	24 (4-56)	0.15
Aminoglikozitler	23 (4-50)	0.65***
Glikopeptitler	19 (3-69)	0.50*
Trimetoprim-sulfametoksazol	14 (0-69)	0.34
Tetrasiklinler	13 (0-42)	0.13
Diğerleri	34 (5-88)	
Toplam	1147 (757-2143)	

^aAltı üniteden toplanan veriler değerlendirilemedi

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

DDD₁₀₀₀ (range 1000_/2143), genel bölge hastanelerinde 1201 DDD₁₀₀₀ (range 757-1722) ve genel hastanelerde 983 (range 758-1021) idi. Bununla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.125). sefalosporinler en sık kullanılan antibiyotiklerdi (median tüketim oranının %26'sı)

Tablo 3. İsveç'teki 23 yoğun bakım ünitesinde sefalosporin tüketimi.^a

Sefalosporin	Tüketim (ortalama DDD ₁₀₀₀ , sıra)
Sefuroksim	227 (109-441)
Sefotaksim	38 (8-90)
Seftazidim	13 (2-40)
Seftriakson	0 (0-1)
Sefepim	0 (0-72)
Diğerleri	2 (0-7)
Toplam	287 (209-471)

^a Altı üniteden toplanan veriler değerlendirilemedi.

Tablo 4. İsveç'teki 23 yoğun bakım ünitesinde hastalardan alınan klinik örneklerde inisyel izolatların dağılımı.

Mikroorganizma*	Oran (% ortalama, sıra)	Oran (% ortalama, sıra)
	Toplam (n= 12,501)	Kan (n= 1398)
CoNS	17.5 (7.3-25.2)	32.1 (16.0-67.6)
<i>Candida</i> spp.	8.6 (0.0-22.6)	1.8 (0.0-16.0)
<i>Escherichia coli</i>	8.4 (4.0-18.3)	11.4 (2.9-25.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8.1 (4.0-18.2)	6.1 (0.0-18.2)
<i>Streptococcus</i> spp.	7.0 (0.0-13.0)	7.5 (0.0-45.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.7 (0.0-21.5)	2.4 (0.0-13.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	4.3 (1.0-10.6)	4.2 (0.0-13.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.3 (0.0-11.4)	0.0 (0.0-5.6)
<i>Enterobacter</i> spp.	3.2 (0.6-7.5)	1.0 (0.0-17.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	3.1 (0.0-10.0)	0.0 (0.0-6.0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7 (0.2-5.6)	0.0 (0.0-9.1)
<i>Serratia</i> spp.	0.6 (0.0-5.6)	0.0 (0.0-7.1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.6 (0.0-3.2)	0.0 (0.0-3.8)

^a Aynı hastadan aynı organizmanın repeat izolatları dışarda bırakıldı

bunu isoksazolil penisilinler (%13), karbanepemler (%10) ve kinolonlar (%8) izledi (Tablo 2). Bu antibiyotiklerin kullanımıyla total antibiyotik tüketimi arasında genelde bir korelasyon bulunmaktaydı. Bu yüzden, hiçbir reçete edilen antibiyotik paterni düşük veya yüksek tüketim anlamında tipik değildi, buna karşılık patern büyük ölçüde ünitelerin çoğunda aynı karakterdeydi. Sefuroksim açık ara ile en çok tüketilen antibiyotikti (%79), bunu sefotaksim izlemektedir (%13) (Tablo 3).

İzolatların Kaynakları ve Türlerin Dağılımı

Bakteriyel izolatlar kandan (%12), idrardan (%14), solunum yolundan (%29), ve yaralar ve diğer kaynaklardan (%45) elde edilmişti. Tama-

mında en çok görülen organizma CoNS idi, bunu *Candida* spp., *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* ve *Streptococcus* spp. izledi (Tablo 4).

Duyarlılık Testi Sonuçları

Vahşitip de denilen türle ilişkili breakpoint yöntemi kullanarak izolat populasyonları (en çok D olarak değerlendirildi) azalmış duyarlılık izolatlarından net olarak ayrılıyordu (B + R).

Seftazidim/Sefotaksim

Bu ajanlar, *E. Coli* ve *Klebsiella* spp'a karşı >%95 ve *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia*'ya (yalnızca seftazidimle test edildi) >%90 oranında aktifti. *Serratia* spp., (%88), *Enterobacter* spp. (%67) ve *Acinetobacter* spp. (%21)'a karşı daha düşük duyarlılık oranları tespit edildi.

Siprofloksasin

Siprofloksasin *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Serratia* spp.'ya karşı yüksek duyarlılık oranı gösterirken (%93-95), *Acinetobacter* spp. (%89), *P. aeruginosa* (%85), ve özellikle *S. Maltophilia*'ya karşı (%68) düşük duyarlılık gösterdi (Tablo 5). Gram pozitif bakteriler (*S. aureus*, CoNS, *E. faecalis* and *E. faecium*) çok daha düşük duyarlılık oranı gösterdiler (%0-15 ve bunlara karşı siprofloksasin tedavisi düşünülmelidir).

İmipenem

P. aeruginosa (%70), *E. faecium* (%11) and *S. maltophilia* (%0) hariç çoğu tür imipeneme duyarlıydı (izolatların %95'inden fazlası) (Tablo 5).

Netilmisin

Netilmisin aminoglikozidler arasında en çok test edilen antibiyotikti (tüm sonuçların %65'i) ve bu sebeple verilerin sunumunda tercih edildi. *S. aureus*'ta olduğu gibi hemen hemen gram negatif bakterilerin tüm izolatları (%91-100) (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. ve *Acinetobacter* spp.) netilmisine duyarlıydı (Tablo 5). İki CoNS izolatından birisi netilmisine dirençliydi. Enterekoklar netilmisine (ve diğer aminoglikozidlere) düşük seviyede direnç gösterdi, fakat netilmisin testiyle yüksek seviyede aminoglikozid direncinin gerçek oranları kestirmek güçtür.

Tablo 5. Tedavi seçenekleri (TA₉₀^a) ve test edilen patojenlerde antibiyotik duyarlılığı.

Organizma	TA ₉₀ (n)	İzolat duyarlılığı oranı (%) ^b												
		CTX/ CTZ	CXM	CIP	IMI	NET	PTZ	TSU	AMP	CLM	OXA	FUS	RIF	VAN
<i>Acinetobacter</i>	3	21	6	89	96	91	40	96	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i>	4	67	41	93	99	100	77	93	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	7	99	91	94	100	100	95	92	79 ^c	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	6	97	83	95	100	100	93	95	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	2	92 ^d	-	85	70	99	85	-	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia</i>	3	88	14	94	98	97	79	89	-	-	-	-	-	-
<i>S. maltophilia</i>	2	91 ^d	-	68	0	-	-	94	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	3	-	-	1	99	0	-	-	100	-	-	-	-	99
<i>E. faecium</i>	1	-	-	0	11	0	-	-	22	-	-	-	-	99
CoNS	1	-	-	4	-	54	-	41	-	42	29	50	84	100
<i>S. aureus</i>	6	-	-	15	-	100	-	-	-	98	98	96	98	100

^aTA₉₀ verili bir türün ya da bakteri grubunun izolatlarının %90'dan fazlasının duyarlı olduğu antibiyotiği ifade etmektedir

^bDoksan büyük sayılar koyu işaretlendi. Ampisilin (AMP), seftoksam (CTX), seftazidim (CTZ), sefuroksim (CXM), siprofloksasin (CIP), klindamisin (CLI), fusidik acid (FUS), imipenem (IMI), netilmisin (NET), oksasilin (OXA), piperasilin-tazobaktam (PTZ), rifampisin (RIF), trimetoprim-sulfametoksazole (TSU) and vankomisin (VAN).

^cD (%1) ve I (%78) dahil. SRGA'ya göre vahşitip *E. coli* are AMP'ye orta derecede duyarlıdır.

^dCTZ.

Test edilen her antibiyotik için izolatların maksimum sayıları: *Acinetobacter* spp için 128, *Enterobacter* spp için 410, *E. coli* için 778, *Klebsiella* spp için 498, *P. Aeruginosa* için 602, *Serratia* spp için 90, *S. Maltophilia* için 190 *E. faecalis* için 805, *E. faecium* için 434, CoNS için 2238, *S. Aureus* için 1063.

Oksasilin

Oksasilin, metisiline dirençli *S. aureus*ların (MRSA) saptanmasında belirleyici olarak kullanıldı. MRSA izolatların sadece %2'sinde bulundu ve bunların çoğunluğu aynı ICU'dan gelmişti. Diğer yandan CoNS arasında oksasilin (ve metisilin) direnci %71 oranında gerçekleşti.

TA₉₀

Ortalama TA₉₀ sayısı *E. faecium* (VAN), CoNS (VAN), *P. aeruginosa* (CTZ, NET) ve *S. maltophilia* (CTZ, TSU) için düşüktü (her organizma için 1-2) fakat *Acinetobacter* spp (IMI, NET, TSU), *E. faecalis* (AMP, IMI, VAN), *Serratia* spp. (CIP, IMI, NET), *Enterobacter* spp. (CIP, IMI, NET, TSU), *E. coli* (CXM, CTX/CTZ, CIP, IMI, NET, PTZ, TSU), *Klebsiella* spp. (CTX/CTZ, CIP, IMI, NET, PTZ, TSU) ve *S. aureus* (CLI, FUS, NET, OXA, RIF, VAN) için yüksekti (Tablo 5).³⁻⁷

P. aeruginosa'ya Özel Bakış

Bu organizmaya karşı lokal antibiyotik duyarlılığı imipenem için %57-100, seftazidim için %82-100, siprofloksasin için %67-100 şeklinde gerçekleşti. TA₉₀ 23 değerlendirilebilir yoğun bakım ünitesinin sadece bir tanesinde (1/23; %4) sıfır

değerindeydi. Aynı değer 4 ünite (4/23; %17) 1, 6 ünite (6/23; %26) 2, 8 ünite (8/23; %35) 3, 4 ünite (4/23; %17) 4 olarak gerçekleşti. (*P. aeruginosa* izolatı sayısı 5'ten az olan üniteler analize dahil edilmedi).

Tartışma

Bu çalışmada yüksek antibiyotik tüketimi yapılmamasına karşın, İsveç'teki yoğun bakım ünitelerinden alınan izolatlarda, önemli ilaçlara karşı yüksek duyarlılık oranının olduğu gösterildi.^{4,11,12} Bu çalışmada keza TA₉₀'nın direnç oranlarını göstermek için yararlı bir yöntem olduğu da tespit edilmiştir. İzolatların %90'dan fazlasının duyarlı olduğu durumlarda en az iki tedavi seçeneği bulunmaktaydı. Bunun tek istisnası CoNS and *E. faecium* idi. Bunlar için tek TA₉₀ vankomisin idi. Bu çalışmada gösterilen majör gram negatif patojenlerin önemli ilaçlara karşı antibiyotik duyarlılığı, önemli ilaçlara karşı nispeten düşük antibiyotik duyarlılık oranları bildiren Avrupa'nın diğer kesimlerine ve Türkiye'ye göre yüksekti (tür başına TA₉₀ 3-7); sözünü ettiğimiz bu ülkelerde örnek olarak TA₉₀ değeri, *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* için 0, *Klebsiella* spp. için de yalnızca 1 olmuştur.^{3,11} İsveç'te 1997 yılında duyarlılık testi

için E testi kullanılarak yapılan yoğun bakım üniteleriyle ilgili bir araştırmada; *E. coli* izolatlarının yalnızca %2'sinin siprofloksasine azalmış duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. Bu ölçüm NCCLS breakpointleri ile yapılmıştır, SRGA breakpointleriyle yapılan başka bir çalışmada bu oran %8 olarak tespit edilmişti,¹³ bizim çalışmamızda ise aynı oran %6 idi. Azalmış duyarlılığı daha erken tespit edebilmek için SRGA species-related zone breakpointleri kullandık. Bu yöntemde ilacın farmakokinetiğine bakılmaksızın (www.srga.org¹⁴), belirsiz (B) ya da resistant (R) gibi türün orijinal duyarlı popülasyonundan sapmalar tanımlanmaktadır. Bu yüzden, B ve R izolatlarının toplamı gibi azalmış antibiyotik duyarlılığını tanımlayarak, orijinal popülasyonuna ait olmayan tüm izolatları duyarlı değil şeklinde sınıflandırabiliriz ki bu NCCLS breakpointlerine kıyasla daha yüksek duyarlı olmayan oranı sağlar. Yine de burada bulunan duyarlı olmayanların oranı orta seviyede idi. İsveç'te 1997 yılında yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalardan toplanan Gram negatif patojenler arasında antibiyotik direnci üzerine yapılan çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak, duyarlı olmama oranının orta seviyede olduğu ve bunun da the SRGA species-related zone breakpointleri kullanıldığında da aynı sonucu verdiği tespit edilmiştir.

Median antibiyotik tüketimi (1147 DDD₁₀₀₀, range 6052-143), Avrupa Yoğun Bakımda Enfeksiyon Prevalansı (EPIC) çalışmasında olduğu gibi, 1992'deki çalışmadan (bu çalışmada 6250 hastanın üçte ikisi çalışma zamanında antibiyotik kullanmaktaydı) daha yüksekti.⁴ Çalışmamızda antibiyotiklerin %25'i sefalosporinlerdi. Bütün yoğun bakım ünitelerinin katıldığı EPIC çalışmasında bu oran %43.6 oranındaydı. Total antibiyotik tüketimi ile birçok gruptan antibiyotik kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Bu, hiçbir özel kullanım paterninin yüksek veya düşük tüketim oranı bağlamında tipik olmadığını göstermektedir. Böyle bir korelasyon benzilpenisilinlerde de görülmedi ki bu grup, çalışmadaki tüm antibiyotiklerin sadece %4'ünü meydana getiriyordu (Tablo 2). İsveçteki yoğun bakım ünitelerinde karbanepemlerin tüketimi 1992 yılında (EPIC çalışması, yayınlanmamış veri) DDDs'nin %1'inden

1999-2000'de %10'a çıkmıştı. Kinolon tüketimi ise 1992'deki %2 oranından (EPIC çalışması, yayınlanmamış veri) 1999-2000'de %8'e çıkmıştı. Bununla birlikte aminoglikozid tüketiminde, 1992'deki %3 oranı (EPIC çalışması, yayınlanmamış veri) 1999-2000'de daha düşük bir seviyede (%2) kalmıştı. Artmış karbanepem ve kinolon tüketiminin fekal, deri ve muköz membran florası üzerindeki ekolojik etkisini kestirmek güç olmakla birlikte görece daha yüksek prevalansta *Candida* spp. bulunması karbanepem ve siprofloksasin gibi geniş spektrumlu ilaçların kullanımının sebep olduğu ekolojik etkinin sonucu olabilir.

Yüksek oranda antibiyotik tüketimi ve SRGA breakpointlerinin kullanımına (www.srga.org¹⁴) karşın, çalışmada yüksek bir sayıda TA₉₀ görülmesini, muhtemelen, her yatak başında ellerin alkolle dezenfekte edebilme olanağı, izolasyon odalarının varlığı ve birçok yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca düzenli ziyaret yapılması gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin dirençli suşların yayılmasını azaltmasına bağlayabiliriz (Tablo 1). Ayrıca şüpheli ya da bilinen MRSA kolonizasyonu bulunan ve MRSA problemi olduğu bilinen hastane ya da ünitelerden sevk edilen hastalar, yoğun bakım ünitelerinde, İsveç uygulamasına göre her zaman izolasyon odalarında tutulurlar.

İsveçteki yoğun bakım ünitelerinde, ekolojik olarak daha uygun bir durumun oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörler arasında, genel popülasyonun antibakteriyel ajanlara daha az maruz kalmasını¹² ve kullanılan ajanların da sadece orta düzeyde ekolojik etkiye sahip olmalarını söyleyebiliriz. Avrupa ülkeleriyle kıyaslandığında, reçete edilen toplam antibiyotik sayısı Kuzey ülkelerinde ve Hollanda'da daha düşüktür ve outside hastanelerde penisilin hala yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.¹² 1970'lerde geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak bir çok etkene karşı kullanılan ampicilinin yerine geçen bir ikinci kuşak sefalosporin olan, sefuroksim, yoğun bakım üniteleri dahil İsveç'teki bütün hastanelerde en çok kullanılan antibakteriyel ajan olma özelliğini korumaktadır (bu araştırmaya göre sefalosporinlerin içindeki oranı %80 ve bütün antimikrobiyal ajanlar içindeki oranı %22). Sefuroksimin yoğun kullanımının sonucu oluşabilecek

olası ekolojik yan etkiler arasında enterokokların neden olduğu infeksiyonların sayısındaki artış gösterilebilir, fakat bu durum çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Sefuroksime karşı, enterik bakteriler arasında yüksek duyarlılık mevcuttu. Bu durum İsveçteki yoğun bakım ünitelerinde niçin en sık kullanılan antibiyotiğin sefuroksim olduğunu izah edebilir. Bununla birlikte *Enterobacter* spp. izolatları arasında sefuroksim duyarlılığı düşüktü (%41). *Enterobacter* spp. arasında üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılık oranı çalışmamızda %67 seviyesinde idi buna karşılık yakın zamanda Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir araştırmada bu oranın %32-67 seviyesinde olduğu görülmüştü.^{3,11} Daha önce üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının beta-laktama karşı çoklu direnç gösteren *Enterobacter* spp.'in kan izolatlarının seçimine neden olduğu ve bu durumun yüksek mortalite oranıyla görüldüğü bulunmuştu.¹⁵ Daha önceden duyarlı *Enterobacter* spp. suşlarında mutasyonlarla seftazidim direncinin ortaya çıkışı, görünüşe göre, salgın olmayan dönemlerdeki horizontal geçişten daha sık oluşmaktadır.¹⁶ İsveçteki yoğun bakım ünitelerinde göreceli olarak daha çok sefalosporin kullanımı *Enterobacter* spp. suşlarında sık karşılaşılan direnç oluşumunu açıklayabilir fakat İsveçteki yoğun bakım ünitelerinde hastalar arasında bu tür suşların geçiş oranına ilişkin hiçbir çalışma da bulunmadığından, bu mekanizmanın direnç gelişimindeki rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Kuzey ülkelerinde 16 merkezde yapılan bir çalışmada birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilen hastalar arasında seftriakson duyarlılığı azalmış *Enterobacter* spp. bulunmadığı, buna karşılık genel hastane koşullarında tedavi edilenlerde %13 ve yoğun bakım ünitelerinde de %27 oranında duyarlılıkta azalma bulunduğu gösterilmiştir.¹ İndüklenebilir beta-laktamaz ile enterik bakterilerde seftazidim direnci, yoğun bakım ünitelerinde ve seftazidim yerine sefepim (+/- amikasin) kullanılan hematoloji koşullarında anlamlı derecede azalmıştı.¹⁷⁻¹⁹ Toplumdan gelen hastalardan kaynaklanan dirençli suşların içakışı çok az olduğu ya da hiç olmadığı için benzer bir müdahale Kuzey ülkelerinde de başarılı olabilir.

Çalışmamıza göre İsveç'teki bazı yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*'lar arasında direnç, hala bir problemdir ve *P. aeruginosa*, tedavi edilen hastaların (seftazidimle tedavi edilenlere göre imipenemle tedavi edilenlerde daha sık olmak üzere) yaklaşık %10'unda tedavi sırasında direnç geliştirmektedir (20), tüm izolatlarda %3 (range %0-11) ve kan izolatlarında %0 (range %0-6) oranında bir ortanca değerle *P. aeruginosa* tespit edilmiştir (Tablo 4). Bazı yoğun bakım ünitelerinden alınan *P. aeruginosa* izolatlarında imipenem, seftazidim ve siprofloksasine karşı yüksek duyarlılık gösterilmiştir, oysa başka ünitelerden elde edilen izolatlarda daha önce yapılan İsveç ve Kuzey ülkelerindeki yoğun bakım üniteleriyle ilgili çalışmalarda^{9,13,21} görülmeyen bir biçimde %57 gibi düşük bir duyarlılık oranı tespit edilmiştir ki bu durum dirençli suşların muhtemel yayılımına işaret etmektedir. Bununla beraber bu durum çalışmamızda kanıtlanmamıştır.

Son yıllarda *Acinetobacter* spp. (özellikle *A. baumannii*) kaynaklı nozokomiyal infeksiyonların sayısı, muhtemelen yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı intrinsik dirençlerinden kaynaklanan nedenlerle, artış göstermiştir.²²⁻²⁵ Bununla beraber, kritik durumdaki hastalarda *A. baumannii* bakteriyemisi, artmış mortalitenin nedeni değildir fakat hastalık şiddetini arttıran bir faktör olabilir.^{26,27} Çalışmamızda bu bakteri, tüm izolatlarda %0.6 (range %0-3) ve kan izolatlarında %0 (range %0-4) oranında bir ortanca değer oluşturmuştur (Tablo 4). Bir çok *Acinetobacter* spp. izolatında karbanepemlere duyarlılık gözlenmiştir fakat, karbanepemler dahil, ilaçlara çoklu direnç gösteren suşların neden olduğu yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen salgınlar da bildirilmiştir.^{28,29} Bu çalışmada *Acinetobacter* spp. %96'dan yüksek bulundu ki bu oran kısa bir zaman önce Avrupadaki yoğun bakım ünitelerinde yapılan araştırmada %42 olarak bulunmuştu.³

CoNS, çalışmada en sık rastlanan bakteriydi (tüm izolatlarda %17.5 ve kan izolatlarında %32 oranında ortanca değer, Tablo 4) fakat bunun klinik ilişkisini belirlemek üzere hiçbir teşebbüste bulunulmadı. Amerikan yoğun bakım ünitelerinde, CoNS, bloodstream infeksiyonların en yaygın ne-

denini oluşturuyordu.^{8,30} Oksasiline dirençi CoNS suşları dünya genelde endemiktir, bu durum Kuzey ülkelerindeki çalışmalarda^{1,3,9} ve çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızda %70-80 oranında CoNS’nin, oksasiline dirençli olmasının yanı sıra sıklıkla diğer antibiyotiklere de dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, CoNS izolatlarının %50’si klindamisin, netilmisin, fusidik asit ve beşte bir oranında rifampisine de direnç bulunmuştur ancak glikopeptidlere karşı duyarlılıkta azalma gözlenmemiştir.

S. aureus’ta metisilin (oksasilin) direnci dünya genelinde majör bir problemdir, örneğin 1992 yılında yapılan EPIC çalışmasında izolatların %60’ında direnç bulunmuştur.⁴ MRSA prevalansı halklar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Yoğun bakım ünitelerindeki prevalans güney Avrupa (yaklaşık %80) ve İngiltere’de (%16) yüksek, buna karşılık Hollanda (<%5) ve Kuzey ülkelerinde (%1) düşük bir görünüm arz etmektedir.^{1,4,5,31} MRSA için çalışmamızda bulduğumuz %2 oranı Kuzey ülkelerinde ve İsveç’te gerçekleştirilen önceki çalışmaların verilerine benzerlik göstermektedir.⁹ İskandinav ülkeleri ve Hollanda’da uygulananlar gibi (“araştır” ve “yık” stratejisi) güçlü MRSA kontrol önlemleri bu sorunun minimum seviyede kalmasını sağlamaktadır.³² Düşük MRSA oranı İsveç’teki yoğun bakım ünitelerinde ki düşük glikopeptid tüketimini de açıklamaktadır (antibiyotik DDDs’sinin %1-2’si). Vankomisine karşı azalmış duyarlılık gösteren *S. Aureus*’a çalışmamızda rastlamadık ve bu bakteri için TA₉₀ değeri 6 gibi yüksek bir orandaydı.

Bu çalışmada gösterdiğimiz *Enterococcus faecium*’larda düşük ampisilin duyarlılığı (TA₉₀ değeri 1), İsveç ve Avrupa’daki yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen çalışmalardaki sonuçlarla da uyumluydu.^{1,3,9} İskandinavya dışındaki yoğun bakım ünitelerinde görülen aksine, *E. faecium*’a karşı vankomisin direncinin hiç ya da çok az olduğu, E-test MIC’e dayalı İskandinav ICU çalışmasında gösterilmiştir.¹ Üstelik 30 ug yerine 5 ug içeren disklerle yapılan disk difüzyon testiyle, *E. faecium*’a karşı vankomisin direncini saptayabiliriz (www.srga.org). İsveç’te *E. faecium* dirençli vankomisin prevalansındaki düşüklüğün nedeni

muhtemelen insanlarda düşük glikopeptid kullanımını ve büyüme sağlayıcı olarak antibiyotik kullanımından kaçınılması olabilir, in particular avoparacin.

Medyan kalma süresi kısa olduğundan (1.5 gün, range 0.5-4.5), izolatların çoğu hastaların endojen floralarından kaynaklanıyordu ancak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi nozokomiyal izolatların hastane kaynaklı olması muhtemeldir. En yüksek oranda antibiyotik direnci yoğun bakım ünitesinde bulundu. Biz de bakteriyel direnç probleminin bir çok Avrupa ülkesine kıyasla İsveç’teki yoğun bakım ünitelerinde orta düzeyde seyrettiğini bulduk. Ancak yine de kimi yoğun bakım ünitelerinde reçete yazan hekimler için bu durum hala bir problemdir. Çalışmamızın sonuçları *P. aeruginosa*’ya karşı daha düşük antibiyotik duyarlılığı dışında İsveç ve İskandinavya’da daha önce edilen verilerle uyum içindedir.

TA₉₀ olarak da ifade edilen önemli ilaçlara karşı klinik izolatların duyarlılığı İsveç’teki yoğun bakım ünitelerinde daha çok antibiyotik tüketenlerle kıyaslandığında yüksek bir oranda olduğunu söyleyebiliriz. Bu durum seçilen ilacın ekolojik etkisinin orta seviyede olduğunu ve hastane hijyeninin direnç oranları üzerinde daha olumlu bir etkiye sahip olabileceği fikrini akla getirmektedir. Bununla beraber diğer ülkelerdeki deneyimler durumun hızla değiştiğini göstermektedir. Yakın zaman önce Bonten ve Mascini yoğun bakım ünitelerinde direnç oluşumuyla ilgili etmenleri özetledi ve niçin mikroorganizmanın tipi, direnç mekanizması ve farklı epidemiyolojik değişkenlerin müdahalenin başarı şansını belirleyeceğini açıkladı.³³ Antibiyotik kullanımındaki azalma maliyetleri azaltacağı gibi mutasyonların neden olduğu antibiyotik tedavisi sırasında ortaya çıkan direnç gelişimini de azaltabilecektir. Fakat MRSA ve VRE geçişini durdurmak için diğer müdahalelere gereksinim bulunmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde, dirençli organizmaların ortaya çıkışını ve yayılmasını en az seviyeye indirmek için gerekli olan antibiyotik kullanımını ve hastane hijyenine ilişkin iyileştirici önlemlerin alınmasını sağlayacak etkin stratejileri ortaya

çıkarmayı amaçlayan, daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hanberger H, Nilsson LE and the SCOPE study Group. Higher incidence of antibiotic resistance among nosocomial bacteria in Nordic intensive care units (ICUs) compared to primary care centres. In: Abstracts of the 3rd European Congress of Chemotherapy, Madrid, Abstract T 136, 2000.
- Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis 1997; 24: 211-5.
- Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M. J Hosp Infect 2001; 48: 161-76.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. JAMA 1995; 274:639-44.
- Regnier B. Epidemiology of control of antibiotic multiresistant bacteria in hospitals. (In French.) Path Biol 1996;44:113-23.
- Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Ceftazidime resistance among selected nosocomial Gram-negative bacilli in the United States. J Infect Dis 1994;170:1622-5.
- Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. and the SENTRY participants group (Americas). Survey of bloodstream infections due to Gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY antimicrobial surveillance programme. Clin Infect Dis 1997;199;29:595-607.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a 3-y analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239-44.
- Erlandsson CM, Hanberger H, Eliasson I, Hoffmann M, Isaksson B, Lindgren S, et al. Surveillance of antibiotic resistance in ICUs in southeastern Sweden. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:815-20.
- Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Hoffman M, et al. Icustrama Study Group. Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46(9):1075-81.
- Aksaray S, Dokuzoguz, Guvener E, Yucesoy M, Yulug N, Kocagoz S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in 8 hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 2000;45: 695-9.
- Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357:1851-3.
- Hanberger H, Nilsson LE, Claesson B, Karnell A, Larsson P, Rylander M, et al. New species-related MIC breakpoints for early detection of development of resistance among Gramnegative bacteria in Swedish intensive care units. J Antimicrob Chemother 1999;611-9.
- Olsson-Liljequist B, Larsson P, Walder M, Mörner H. Methodology for susceptibility testing. Scand J Infect Dis 105 1997;(suppl): S13-23.
- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteraemia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90.
- D'Agata E, Venkataram L, DeGirolami P, Samore M. Molecular epidemiology of acquisition of ceftazidime-resistant Gram-negative bacilli in a non-outbreak setting. J Clin Microbiol 1997;5:2602-5.
- Mebis J, Goossens H, Bruyneel P, Sion JP, Meeus I, Van Droogenbroeck J, et al. Decreasing antibiotic resistance of Enterobacteriaceae by introducing a new antibiotic combination therapy for neutropenic fever patients. Leukemia 1998;12:1627-9.
- Struelens MJ, Byl B, Govaerts D. Modification of antibiotic policy associated with decrease in antibiotic-resistant Gramnegative bacilli in an intensive care unit. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Abstract K-12, 1998.
- Struelens MJ, Byl B, Vincent JL. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. Clin Microbiol Infect 1999;5:19-24.
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrobial Agents Chemother 1999;43:1379-82.
- Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in intensive care units. JAMA 1999;281:67-71.
- Bergogne-Berezin E. The increasing significance of outbreaks of Acinetobacter spp: the need for control and new agents. Journal of Hospital Infection 1995;30(suppl): 441-52.
- Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of Acinetobacter spp. Journal of Medical Microbiology 1997;46:721-46.
- Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, Richet H. Nosocomial Acinetobacter baumannii infections: microbiological and clinical epidemiology. Annals of Internal Medicine 1998;129:182-9.
- Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant Acinetobacter baumannii: risk factors and prognosis. Clinical Infectious Diseases 1995;20:90-6.
- Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteraemia involving Acinetobacter baumannii in critically ill patients: a matched cohort study. Intensive Care Med 2003;29:471-5.
- Rello J, Diaz E. Acinetobacter baumannii: a threat for the ICU? Intensive Care Med 2003;29:350-1.
- Wood CA, Reboli AC. Infections caused by imipenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus biotype anitratus. Journal of Infectious Diseases 1993;168:1602-3.
- Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of Acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994;344:1329-32.
- Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan Jr JE, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2. Clin Infect Dis 1999;29:245-52.
- Hails J, Kwaku F, Wilson AP, Bellingan G, Singer M. Large variation in MRSA policies, procedures and prevalence in English intensive care units: a questionnaire analysis. Intensive Care Med 2003;29:481-3.
- Verhoef J, Beaujean D, Blok H, Baars H, Meyler A, van der Werken C, Weersink A. A Dutch approach to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:461-6.
- Bonten MJ, Mascini EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. Intensive Care Med 2003;29:1- 2.

Orijinal İngilizce şekli Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor&Francis sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor&Francis.