

Yoğun Bakım Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Sağaltım

Antimicrobial Therapy in Intensive Care Unit

Bilge Karıslı¹

Tamer Őanlıdağ²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Antalya

²Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa

Özet: Yoğun bakım hastaları, hastane enfeksiyonları açısından büyük risk taşıyan hasta kümelerinden birini oluştururlar. Bunun en önemli nedeni, bu birimlerde invazif teknik ve sağaltımın sıklıkla kullanılmasıdır. Serratia, Asinetobakter, enterokoklar, stafilokoklar, Candida türleri ve antibiyotiklere dirençli Gram-negatif basiller yoğun bakımda en sık rastlanan enfeksiyon etkenleridir. Yoğun bakım birimlerinde görülen enfeksiyonların sağaltımı için antibiyotiklerin etkin biçimde kullanılması gerekir. Antimikrobiyal sağaltımın başarısı en uygun ajanın seçilmesine bağlıdır. Bu çalışmada yoğun bakımda sık rastlanan enfeksiyon türleri ve sağaltımda kullanılan antibiyotikler derlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım enfeksiyonları, antimikrobiyal sağaltım

Summary: Critically ill patients are at very high risk for developing nosocomial infection. Because invasive techniques and therapies are often used in intensive care units (ICU), infections which caused by Serratia, Acinetobacter, enterococci, staphylococci, Candida species and antibiotic-resistant Gram-negative bacilli more commonly occur in critically ill patients. Control of infections in ICU often requires effective use of antibiotics. The effectiveness of antimicrobial therapy depends on selection of appropriate antibiotic. This text attempts to review the major types of infection in ICU and the antibiotics most frequently used for treatment.

Key Words: Infections in intensive care, antimicrobial therapy

Yoğun bakım birimleri (YBB) karmaşık ve sıklıkla invazif sağaltımın uygulandığı birimlerdir. Bu birimlerde ortaya çıkan enfeksiyonların tanı ve sağaltımı de oldukça güçtür. Yoğun bakımda görülen enfeksiyonlar genellikle ciddi enfeksiyonlardır ve hastanın yoğun bakımda bulunmasının esas nedeni olabildikleri gibi, başka bir patoloji nedeniyle yatırılan hastalarda komplikasyon olarak da ortaya çıkabilirler. Hastanın klinik tablosunda yüksek ateş, lökositoz, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, solunum yetmezliği gibi bulgular var ise yoğun bakım hastasında enfeksiyon geliştiği düşünölmelidir. Ancak şok, solunum yetmezliği ya da koma gibi nedenlerle YBB'ine alınan hastalarda yukarıda söz edilen bulgular

bulunmadığı durumlarda da enfeksiyon söz konusu olabilir. Travmayı takiben gelişen ölüm nedenleri arasında enfeksiyon ilk sırayı almaktadır (1). YBB'inde yatan hastaların yaklaşık %20-30'u değişik dönemlerde en az bir kez büyük enfeksiyon geçirirler (2). Yoğun bakım hastasında enfeksiyon geliştiğinden şüphelenildiğinde hekimin amacı enfeksiyon etkeninin türünü belirlemek olmalıdır. İnfekte olduğu düşünölen materyalin Gram boyası ile boyanması etkeni belirlemede kullanılan en basit ve en çabuk sonuç veren yöntemdir. Kan, idrar, balgam ve diğer vücut sıvılarının kültürü ise patojen mikroorganizmayı ve antibiyotik direncini tayin eden temel laboratuvar yöntemleridir. Bu çalışmada YBB'inde sık rastlanan enfeksiyon türleri ve sağaltımda kullanılabilecek antibiyotiklerin derlenmesi amaçlanmıştır.

I. Yoğun Bakımda Sık Görülen İnfeksiyonlar

Hastane infeksiyonları vücudun değişik yerlerinde ortaya çıkabilmekle birlikte en sık pnömoniler, üriner sistem infeksiyonları, yara infeksiyonları ve bakteriyemiler biçiminde görülür.

I a. Nozokomiyal pnömoni: Yoğun bakım ünitesindeki hastane infeksiyonlarının en az %25'i alt solunum yolu infeksiyonudur (3, 4). Bu tip infeksiyonların tedavilerinde çok çeşitli antibiyotikler kullanılmasına rağmen, olası mortalite halen %50'nin üzerindedir. Pnömoni gelişmesinde en önemli hazırlayıcı etken entübasyon ve mekanik solunum uygulamalarıdır. Mekanik solunum gereksinimi olan hastalarda pnömoni gelişme riski normalden 5 ile 23 kez daha yüksektir (2). Birçok mikroorganizma etken olabilmesine karşın Gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* en önemli etkenlerdir. Bu mikroorganizmalar değişik yollarla alınabilirler, ancak en önemli yol orofarenkste kolonize olan bakterilerin aspirasyonudur. Orofarengeal kolonizasyon, H₂ blokürler ve antiasitlerin YBB'inde yaygın olarak kullanılması sonucunda mide asiditesinin azalması ve gastrointestinal bakterilerin üremesinin ve kolonizasyonunun kolaylaşmasından kaynaklanmaktadır. Nozokomiyal pnömonilerin klinik ve mikrobiyolojik tanısı güçtür. En sık gözlenen klinik bulgular ateş ile birlikte balgam oluşumunun artması ve akciğer filminde yeni ya da ilerleyen infeksiyon görünümüdür.

I b. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları: Hastane infeksiyonları içerisinde en sık görülen üriner sistem infeksiyonlarıdır (3,4). Nedeni ise yoğun bakım hastalarında hemen daima kateter kullanılmasıdır. Kateterize edilen hastaların %10'unda bakteriüri saptanmaktadır. Bakteriüri saptananların ise %30'unda semptomatik üriner infeksiyon, %3'ünde ise bakteriyemi gelişmektedir (4). Bakterilerin üretradan kateter ile itilmesi, infekte kateterin üretraya uygulanması veya infekte idrarın kateter içinden mesaneye reflüsü ile idrar yolu infeksiyonları gelişebilmektedir (5). Üriner sistem infeksiyonların %90'ından çoğunda *Escherichia coli* etkindir. Ancak antibiyotik sağaltımı altındaki hastalarda yada tekrarlanan kateter uygulamalarından sonra antibiyotiklere dirençli *E.coli* türlerinin yanı sıra *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve *Enterococcus* türlerine bağlı üriner infeksiyonlar da görülmektedir (1).

I c. Yara infeksiyonları: Cerrahi yoğun bakımda görülen infeksiyonların %10'u yara infeksiyonudur (6). Yara

infeksiyonları genellikle olaydan 48 saat sonra başlar. Bu tip infeksiyonların en sık nedeni stafilokoklardır (6,7). Beta hemolitik streptokok yada *Clostridium* infeksiyonları ise olaydan sonraki 24 saat içinde bulgu verirler.

I d. Nozokomiyal bakteriyemi: Pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, yara yeri infeksiyonları ya da lokalize sepsislerle birlikte nozokomiyal bakteriyemi ortaya çıkabilir. İntravenöz sıvı ve ilaç vermek veya hasta monitörizasyonu amacıyla kullanılan intravenöz kateterler, YBB'inde bakteriyemi nedeni olan mikroorganizmaların en önemli giriş yeridir. Kateter kaynaklı bakteriyemilerde en sık üretilen ajanlar koagülaz negatif stafilokoklardır. Tek başına antibiyotik kullanılması bu tip infeksiyonların sağaltımında yeterli olmamakla birlikte, giriş hattının da çıkarılması gerekmektedir.

II. Sağaltım Seçenekleri

Yoğun bakım hastasında ampirik antibiyotik sağaltımı başlanmadan önce dikkate alınması gereken bazı faktörler vardır (2). Bunlar;

a) İnfeksiyonun hastane infeksiyonu olup olmaması önemlidir. Toplum kökenli infeksiyonlar antibiyotiklere duyarlı olduğu ve standart, daha az toksik ve daha ucuz antibiyotiklerle sağaltımı yapılabilmesine karşın nozokomiyal infeksiyonlar antibiyotiklere dirençlidir ve tedavilerinde daha toksik ve pahalı antibiyotiklerin kullanılmasına gereksinim gösterebilir.

b) Hastanın primer patolojisi gözönüne alınmalıdır. Belirli hastalıklarda özel mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar sıkça görülür. Lökopeni ile seyreden lösemilerde ve büyük yanıklarda *Pseudomonas* infeksiyonları sık görülürken, diyabetik hastalarda *Staphylococcus aureus* ve anaerobik mikroorganizmalar infeksiyon etkeni olarak görülmektedir.

c) İnfeksiyon kaynağı olduğu düşünülen bölge mutlaka dikkate alınmalıdır. Aynı anatomik bölgelerde farklı mikroorganizmalar daha sık infeksiyon oluşturma eğilimi bulunur. Örneğin, idrar ve safra yollarında genellikle Gram negatif basiller, kalp kapaklarında stafilokok ve streptokoklar en sık infeksiyon etkenleridirler.

d) Hastanın yakın zamanda antibiyotik kullanmış olması da önemli bir etkindir. Antibiyotik uygulaması sürerken ya da hemen bitiminde hastada yeni bir infeksiyon gelişmişse yeni patojen, kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmiş olabileceği gibi kültür-antibiyoqram sonuçları da olumsuz etkilenebilir.

Ampirik antibiyotik tedavisinde yukarıdaki faktörler kadar antimikrobiyal ilaçların farmakolojisinin de iyi bilinmesi gereklidir. Bu özellikler de başlıca şunlardır;

a) Bakterisid antibiyotikler bakterileri organizmanın savunma mekanizmalarının yardımı olmaksızın öldürür ve bu nedenle vücut bağışıklığının yeterli olmadığı durumlarda önem taşırlar. Bakteriostatik ilaçlar bakterinin büyümesini durdurmalarına karşın bakteriyi öldürmezler. Tetrasiklin gibi bakteriyostatik etkili ajanlar organizmanın immun sisteminin sağlam olduğu durumlarda yararlıdır.

b) Yoğun bakım hekimleri, kendi birimlerinde en sık görülen patojenleri ve bunların antibiyotik direnç özelliklerini bilmelidirler. Çünkü enfeksiyon etkenleri birimden birime büyük farklılıklar göstermektedir.

c) Yoğun bakım hekimi, antibiyotiklerin değişik vücut sıvılarına penetrasyon özelliklerini bilmelidir. Örneğin BOS, safra yolları ve apse kavileri gibi enfeksiyon bölgelerinde antibiyotik miktarı yeterli düzeye ulaşmayabilir.

d) Antibiyotikler enfeksiyon bölgesinde etkili konsantrasyona ulaşmaları için uygun dozda kullanılmalıdır.

e) Antibiyotiklerin doz aralıkları iyi ayarlanmalıdır. Doz aralığı çok uzun bırakılırsa, dozlar arasında bakteri hızla büyümeye devam edecektir. Aksine doz aralıkları çok sık olursa, bu kez de ilaç birikecek ve toksisite belirtileri yanında gereksiz ilaç, zaman ve para yitimi olacaktır.

Ampirik antibiyotik tedavisinin ilk 48 saatinde hasta yakından izlenmelidir. Klinik durumda herhangi bir düzelme yoksa; enfeksiyon odağının drene olmadığı (idrar yada safra yollarında tıkanıklık vb), uygun antibiyotiğin seçilmediği, seçilen antibiyotiğin enfeksiyon bölge-sinde yeterli konsantrasyona ulaşamadığı, erken antibiyotik toksisitesi gelişimi (ateş, döküntüler v.b. diğer hipersensitivite reaksiyonları) gibi olasılıklar düşünülmelidir (2). Kültür ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçları alındıktan sonra en az toksik ve en dar spektrumlu antibiyotik seçilerek sağaltıma başlanmalıdır. Hasta ampirik antibiyotik sağaltımına yanıt vermiş olsa bile ilaç toksisitesi riskini azaltmak ve antibiyotik baskısını azaltarak direnç gelişimini önlemek için spesifik patojene en etkili antibiyotiğe sağaltımda yer vermek gerekir.

III. Yoğun Bakım Birimlerinde Kullanılan Antimikrobiyal Ajanlar

Yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan antibiyotikler penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, vankomisin, aminoglikozidler ve antifungal ajanlardır.

III a. Penisilinler: Bu grup antibiyotikler birçok Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerop mikroorganizmalara etkilidir. Günümüzde stafilokokların %95'inden çoğu penisilinlere dirençli duruma gelmiştir. Metisilin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra stafilokoklarda bu antibiyotiğe direnç gözlenmiştir (8). Hastane enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilokoklarda bu direnç %40-60, *S. aureus* suşlarında ise %20-30 arasında değişiklik göstermektedir (9, 10). Ülkemizde ise stafilokoklarda görülen metisilin direnci %16-52 arasında değişmektedir (10). Penisilinlerin Gram negatif aktiviteleri artırılarak anantipsödomonal penisilinler denilen azlosilin, mezlosilin ve piperasilin geliştirilmiştir. Bu ilaçlar yapısal olarak ampisiline benzedikleri halde, hücre duvarının geçirgenliğini artırma ve PBP-3 (penisilin bağlayan protein)'e daha fazla bağlanabilme özelliklerinden dolayı antipsödomonal aktivite kazanmışlardır. Bu grup penisilinler *P. aeruginosa*, *Serratia* türleri, *Morganella* türleri ve *Proteus* türlerinin ürettiği beta-laktamaz enzimine karşı sefalosporinlerden daha dayanıklı olmakla birlikte *Bacteroides fragilis* türlerinin yaklaşık %20'si bu ilaçlara dirençlidir.

III b. Sefalosporinler: Birinci kuşak sefalosporinler (sefalotin, sefazolin, sefaleksim vb.) daha çok Gram pozitif mikroorganizmalara etkili ajanlardır. Enterokoklara karşı etkinlikleri çok düşük, metisilin-dirençli stafilokoklar ile birçok Gram negatif ve anaerop patojene karşı ise etkisizdirler. İkinci kuşak sefalosporinler (sefoksitin, sefuroksim, sefamandol, sefaklor, sefosinid, sefotetan vb.) ise birinci kuşaktan daha fazla Gram negatif aktiviteye sahiptirler. Bu kümede bulunan ilaçların hiçbiri *Pseudomonas* türlerine etkili değildir (11). Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftizoksim, seftriakson, sefoperazon, moksolaktam, seftazidim vb.) beta-laktamaz enzimlerine nispeten daha dirençlidir ve Gram negatif etkinlikleri daha yüksektir. Bu kümedeki ajanlardan seftazidim ve sefoperazon tek patojenin sorumlu olduğu YBB enfeksiyonlarında, özellikle de nozokomiyal pnömonilerde çok kullanılırlar. Seftazidim ve sefoperazon *P. aeruginosa* suşlarına karşı iyi bir aktivite göstermelerine karşın sağaltım sırasında bu antibiyotiklere karşı direnç gelişebilmektedir. *Klebsiella* türleri de üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı plazmidleri aracılığı ile direnç geliştirebilmektedir.

III c. Karbapenemler: Beta-laktam ajanların yeni bir kümesini oluşturan karbapenemler, imipenem ve meropenemden oluşur. Gram negatif, Gram pozitif ve anaerop mikroorganizmalara karşı, özellikle de beta-laktamaz

enzimi üreten bakterilere karşı geniş spektrumlu etkinliği bulunur. İn vitro olarak her iki ajan da benzer aktiviteye göstermelerine karşın stafilokok ve enterokoklara karşı meropenem, imipenemden daha az etkili iken Gram negatiflere karşı daha etkilidir. İmipenem/silastatin kombinasyonunda silastatin, imipenemin renal dipeptidazlar tarafından metabolize olmasını inhibe ederek aktif ajan yoğunluğunun artmasını sağlamaktadır. Karbapenemler, Stenotrophomonas maltophilia ve B.fragilis tarafından üretilen beta-laktamazlar ve Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter türleri tarafından üretilen PER-1 dışındaki beta-laktamazların birçoğuna dirençlidir (12,13). İmipenem beta-laktam ilaçlar içinde en etkili olmakla birlikte metisilin dirençli stafilokok türleri sıklıkla imipeneme de dirençlidir. İmipenem/silastatin genellikle iyi tolere edilmekle birlikte iki önemli yan etkisi vardır. Hastada santral sinir sistemi ya da böbrek fonksiyon bozukluğu varsa ve ilaç yüksek doz kullanılırsa nöbetler ortaya çıkabilir. Doz aralıkları kısaysa veya infüzyon şeklinde kullanılıyorsa zamanla bulantı ve kusma görülebilir. Meropenem ile yapılan çalışmalarda, nöbetlerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (14). Aynı biçimde, meropeneme bağlı bulantı ve kusma insidansının, diğer beta-laktamlardan daha çok olmadığı da gösterilmiştir (14).

III d. Monobaktamlar: Aztreonam klinik kullanıma giren ilk monobaktamdır ve pür Gram negatif infeksiyonların selektif tedavisini sağlayabilirdede Gram pozitifler ve anaeroplarda üzerinde etkinliği yoktur. Bu özelliği nedeniyle normal floranın korunması açısından diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerden üstündür. Aztreonamın enterobakterler üzerindeki etkinliği üçüncü kuşak sefalosporinlerinkine eşittir (15).

III e. Aminoglikozidler: Yoğun bakım birimlerinde antimikrobiyal sağaltımda halen önemli yeri olan ajanlardır. Güvenlik sınırlarının dar olması ve YBB hastalarında doz gereksiniminin büyük ölçüde değişkenlik göstermesi nedeniyle, sağaltımda daha az toksik ajanların başarısız olduğu durumlarda kullanılmalıdır (16). Ağır psödomonas infeksiyonlarında genellikle geniş spektrumlu penisilinler (piperasilin, mezlosilin, tikarsilin), sefalosporinler (seftazidim, sefoperazon) veya imipenem/silastatin ile aminoglikozid kombinasyonu gerekebilir (7,16). Enterokokkal endokardit sağaltımında da genellikle aminoglikozid ile penisilin veya ampisilin kullanılır. Bütün aminoglikozidler temel olarak aynı antibakteriyal spektruma (aerop Gram negatif basiller) sahiptirler, ayrımları toksisitelerinden kaynaklanır. Aminoglikozidler içinde sağaltımda başarı oranının daha yüksek olması nedeniyle amikasin, YB birimlerinde en çok kullanılan ajandır (7,16).

III f. Vankomisin: Vankomisin glikopeptid yapısında bakterisidal bir antibiyotiktir. Kullanımının başlıca endikasyonu, metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarıdır. Son zamanlarda vankomisine dirençli stafilokoklar bildirilmesine rağmen (17) yine de YBB'inde sıklıkla görülen koagülaz negatif stafilokok infeksiyonlarında kullanılmaktadır (18). Clostridium difficile enterokolitinde, penisiline hassas bireylerin streptokok ve stafilokok infeksiyonlarında ve bakteriyal endokardit profilaksisinde de kullanılabilir. Yan etkileri olan nefrotoksisite ve ototoksisite doz bağımlı olarak ortaya çıkar. Nefrotoksisite gelişme riski, vankomisin tek başına kullanıldığında %5 iken, aminoglikozid ile kombine edildiğinde %35'e yükselmektedir (18).

III g. Teikoplanin: Yapısal olarak vankomisine benzeyen bir başka glikopeptid antibiyotiktir. Etkinliği ve spektrumu vankomisin ile aynıdır. Metisilin dirençli stafilokok infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Vankomisinden en önemli farkları; yarı ömrünün uzun olması (159 saate karşın 11 saat) ve hem intravenöz hem de intramuskuler yolla kullanılmasıdır (18, 19). Ototoksik ve nefrotoksik yan etkilerinden dolayı, kan vankomisin düzeyinin sürekli takibi gerekirken teikoplaninde toksik etkiler daha azdır ve bu nedenle kan düzeyinin takibi yalnızca böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gereklidir. Ototoksisite ve histamin salınımına bağlı "kırmızı adam" sendromu vankomisin ile sık görülürken teikoplanin ile nadirdir (18, 19).

III h. Beta-Laktamaz İnhibitörleri: Klavulanik asit ve sulbaktam gibi bazı bileşikler beta-laktamızı inhibe edici aktiviteye sahiptirler ve son yıllarda beta-laktam antibiyotiklerin spektrumunu genişletmek için kullanılmaktadırlar. Klavulanik asit, birçok bakterinin ürettiği beta-laktamızı reverzibl olarak bağlar. Sulbaktamda bu bağlanma özelliği daha kuvvetlidir. Her iki bileşik de yaklaşık bir saat yarı ömre sahip ve idrarda yüksek yoğunluklara ulaşan ajanlardır.

III i. Antifungal Ajanlar: Mantar infeksiyonları hastanede iki haftadan uzun süre kalan hastalarda, parenteral beslenme uygulanan hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda ve gastrointestinal sistem bütünlüğü bozulan hastalarda sıklıkla gelişir (20). Mantar infeksiyonlarında tedavi, doku biyopsisi veya pozitif kan kültürü ile tanı kesinleşene kadar başlanmamalıdır, ancak bu durumda da tedavi gecikebilmektedir. Granülozitopenik veya immun sistem baskılanmış hastalarda bir haftalık antibiyotik tedavisini takiben ortaya çıkan inatçı ateş durumlarında antifungal tedaviye başlanması önerilmektedir (18). Son yıllarda flukanozol klinik kullanıma girmiştir. Bu ajan amfoterasin B kadar

toksik olmamanın yanısıra mantar infeksiyonlarının tedavisinde amfoterasin B kadar etkin bulunmuştur (21).

IV. Sağaltımda İmmunolojik ve Diğer Yaklaşımlar

Antimikrobiyal sağaltıma ve yeni toksik olmayan, geniş spektrumlu antibiyotikler geliştirilmesine rağmen, Gram negatif septisemiye bağlı mortalite çok yüksektir. Son yıllardaki yaklaşımlar, Gram negatif bakterilerin salgıladığı endotoksinleri inhibe yada nötralize etmeye yöneliktir (22). Bu endotoksinler, hastaların immun sisteminden büyük miktarlarda mediyatörlerin (sitokinler) salınmasını uyarak septik şok patogenezinde rol oynarlar (23, 24). Antibiyotiklerin hücreyi yıkıma uğratarak endotoksemi ve septik şok gelişimini hızlandırdıkları görüşü, üzerinde en çok tartışılan konulardan biridir. İn vitro olarak antibiyotik

uygulanan Gram negatif bakterilerin endotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Ancak antibiyotikler halen infeksiyonların tedavisinde vazgeçilemeyecek bir öneme sahiptirler. Antibiyotik tedavisi sırasında açığa çıkan endotoksin miktarı da antibiyotiğin etki mekanizmasına göre farklılık gösterir. Aminoglikozidler protein sentezini etkilerler, büyük miktarlarda endotoksin salınımına sebep olmazlar. Beta-laktam antibiyotikler bakteriyel hücre duvarını yıkarlar ve değişik miktarlarda endotoksin salınımına yol açarlar. Seftazidim ve diğer beta-laktamlarla karşılaştırıldığında, imipenem-silastatin ve meropenem, endotoksin miktarında daha az artışa neden olurlar. Endotoksin ve bazı sitokinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorlar kullanılarak mortalitenin azaltılabileceği ileri sürülmektedir (25, 26). Ancak bu ajanlarla ilgili daha çok klinik çalışmaya gerek vardır.

Kaynaklar

1. Jeffrey DB. Control and Prevention of Infection. Principles and Practice of Medical Intensive Care, 1st edition (Ed: Carlson RW, Geheb MA)ide. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 381-390.
2. Kapusnik JE, Miller RT, Sande MA. Antibacterial therapy in critical care. Textbook of Critical Care, 2nd Edition (Ed: Shomaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR, Thompson WL)ide. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989; 780-801.
3. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. Intensive Care Med 1994; 20 (4): 2.
4. Topi PL, Orsini E. Infections in intensive care units. Minerva Cardioangiol 1994; 42 (6): 305.
5. Kriger IN, Karser DL, Wenzel RP. Nosocomial urinary tract infections: secular trends, treatment and economics in a university hospital. J Urol 130:102, 1983.
6. Puzol M, Pena C, Pallares R, Ayats J et al. Risk factor for nosocomial bacteremia due do methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (1): 96.
7. Reed RL. Antibiotic choices in surgical intensive care unit patients. The Surgical clinics of North America 1991; 71: 765.
8. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections, In: Mayhall CG (Ed) Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996; 275: 300-304.
9. Panillo A, Culver DH, Gaynes RP et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus in US hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 582-586.
10. Ünal S. Sorun gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yenilikler. Antibiyotik Bülteni 1996; 3 (5): 71-75.
11. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics (second of two parts). N Engl J Med 1988; 318: 490.
12. Mett H, Rosta S, Schacher B, Frei R. Outer membrane permeability and beta-lactamase content in Pseudomonas maltophilia clinical isolates and laboratory mutants. Rev Infect Dis 1988; 10: 765-769.
13. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2265-9.
14. Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem : international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. J Antimicrob Chemother 1995; 36: 207.
15. Fustle R, Biscopig J, Behr R, Sziegoleit A. Development of resistance by Enterobacter cloacae during therapy of pulmonary infections in intensive care patients. Clin Investign 1994; 2 (12): 1015.
16. Kumana CR, Yuen KY. Parenteral aminoglycoside therapy. Selection, administration and monitoring. Drugs 1994; 47 (6): 902.
17. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998; 36 (4): 1020-7.
18. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 209.
19. Charbonneau P, Harding I, Garaud JJ, Aubertin J. Teicoplanin: A well tolerated and easily administered to vancomycin for Gram positive infections in intensive care patients. Intensive Care Med 1994; 20 (4): 35.

20. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frank E, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220 (6): 751.
21. Meunier F. Therapy of systemic Candidiasis. *Mycoses* 1994; 37 (2): 52.
22. van der Poll T, Levi M, Ilack CE, Cate II et al. Elimination of IL-6 attenuates coagulation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994; 179: 1253.
23. Nadel S, Newport MJ, Bosy R, Levin M. Variation in the TNF-a gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 878.
24. Poll VD, Malefyt RW, Cayle SM, Lowry SF. Anti inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 1997; 175: 118.
25. Kasai T, Inada K, Takakawa T, Yamada Y, et al. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 98: 34.
26. Vacheron F, Mandine E, Lenaour R, Smets P, et al. Inhibition of production of TNF by monoclonal antibodies to lipopolysaccharides. *J Infect Dis* 1997; 165: 873.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Tamer Şanlıdağ
Celal Bayar Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa
Tel/Fax: 0236 234 89 31
