

# Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of antimicrobial susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains that were isolated from deep tracheal aspirate specimens in Çorum Hitit University Training and Research Hospital

Leyla ÖZÜNEL<sup>1</sup>, Zehra İlkay BOYACIOĞLU<sup>1</sup>, Ayşe Semra GÜRESER<sup>1</sup>, Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN<sup>1,2</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada 01.07.2012-31.07.2013 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından alınan derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinde üreyen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşları ve bu bakterilerin antimikrobiyal direnç paternleri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Yöntem:** Klinik örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolata agar besiyerlerine ekilmiştir. Gram-negatif olup, glukozu fermente etmeyen suşlar VITEK 2 (Biomerieux; France) cihazında tanımlanmıştır. İzole edilen suşların 10 ayrı antimikrobiyal ilaca karşı direnç durumları araştırılmış ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır.

**Bulgular:** Alınan 238 DTA örneğinin 77 (%32,4)'sinde *A. baumannii* ve/veya *P. aeruginosa* üremiş; bunların

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains were collected from deep tracheal aspirate (DTA) samples of the patients with ventilator-associated pneumonia, and the antimicrobial resistance patterns of those isolates were studied. The patients were hospitalized at the Hitit University, Çorum Training and Research Hospital, Anesthesia Intensive Care Unit and were examined during the period of 01.07.2012-31.07.2013.

**Method:** Clinical samples were cultured in 5% sheep blood agar, Eosin Methylene Blue (EMB) and chocolate agar media. The strains that were gram-negative and non-fermentative for glucose, were defined with the VITEK 2 system (Biomerieux; France). The isolated strains were tested against 10 different antimicrobial drugs in terms of resistance and the results were interpreted according to Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) standards.

**Results:** Out of 238 DTA samples, 77 (32.4%) *A. baumannii* and/or *P. aeruginosa* strains were isolated;

<sup>1</sup> Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ÇORUM

<sup>2</sup> Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇORUM



İletişim/Corresponding Author : Ayşegül TAYLAN-ÖZKAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇORUM

Tel : +90 364 223 03 00 /19 47

E-posta / E-mail : aysegultaylanozkan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 23.01.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 28.03.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.76093

Özünel L, Boyacıoğlu Zİ, Güreser AS, Taylan-Özkan A. Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesinde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(2): 81-8.

53 (%22,3)'ünde *A. baumannii*, 20 (%8,4)'sinde *P. aeruginosa*, dört (%1,7)'ünde her iki bakteri birlikte üremiştir. *A. baumannii* suşlarının kolistin (%1,8) ve tigesiklin (%3,7) dışındaki antibiyotiklere yüksek direnç (%47,1-92,4) gösterdiği görülmüştür. *P. aeruginosa* suşlarında ise karbapenem (%70), tigesiklin (%75) ve trimetoprim-sulfametoksazole (%85) yüksek olmak üzere, diğer antibiyotiklere de %45-60 arasında direnç gözlenmiş; yalnızca kolistine duyarlı (%95) bulunmuştur.

**Sonuç:** Non-fermentatif Gram-negatif bakteriler olan *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'nin, yeni geliştirilen antimikrobiyal ajanlara karşı hızla direnç geliştirdiği ve bu nedenle tedavi seçeneklerinin gittikçe azaldığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, hastane enfeksiyonu, derin trakeal aspirat, ventilatör ilişkili pnömoni, antimikrobiyal direnç

*A. baumannii* strains were isolated from 53 (22,3%), *P. aeruginosa* was isolated from an additional 20 samples (8.4%), while 4 (1.7%) samples of both bacteria were found. *A. baumannii* strains were found to be highly resistant (47.1% - 92.4%) against all antibiotics with the exception of colistin (1.8%) and tigecycline (3.7%). Resistance to *P. aeruginosa* strains was observed for carbapenem (70%), tigecycline (75%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (85%), while the resistance level to other antibiotics ranged between 45-60%. Colistin was the only antibiotic to which these bacteria were susceptible (95%).

**Conclusion:** *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp., which are non-fermentative Gram-negative bacteria can rapidly develop resistance to newly introduced antimicrobial agents, further diminishing the treatment options.

**Key Words:** *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, nosocomial infection, deep tracheal aspirate, ventilator-associated pneumonia, antimicrobial resistance

## GİRİŞ

Yoğun bakım hastaları fizyolojik stabilitesini kaybetmiş, organ fonksiyonlarındaki küçük değişikliklerin bile vücut fonksiyonlarında çok ciddi bozulmalara ve hatta ölüme yol açabileceği dahili veya cerrahi hastalardır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ise bu tür hastaların organ fonksiyonlarındaki en ufak değişiklikleri bile derhal tespit edebilen gözlem ve hızlı tedavisini sağlayan ekip ve ekipman olanaklarına sahip ünitelerdir (1). YBÜ'lerde diğer servislere göre uzun süre yatan, durumu kritik ve ağır olan hastalar bulunduğu için hem uygulanan invaziv işlem sayısı hem de kullanılan antimikrobiyal ilaç çeşidi fazladır (2). Bu nedenle YBÜ'lerdeki hastane enfeksiyonları (HE) da hastanenin diğer servislerinden daha fazladır. HE, hastane ortamındaki hastaların %5-15'ini etkilerken; YBÜ'lerde bu oran Eggimann ve ark.'nın, yaptığı çalışmada %25-33 olarak bulunmuştur (3).

HE içerisinde ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) yüksek morbidite ve mortalite hızları nedeniyle son derece önemli olup, bu olguların prevalansı %10-65 arasında bildirilmektedir (4). Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulamasından 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoniler, VİP olarak tanımlanır. Mekanik ventilasyonun uzaması (48 saatten fazla) nozokomiyal pnömoni ile ilgili en önemli risk faktörü olup, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni görülme sıklığı ventilasyon uygulanmayan hastalara göre üç kat fazladır (5).

YBÜ'lerde yatan hastalarda kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin hem çeşitliliğinin fazla olması hem de uzun süreli uygulanması mikroorganizmaların direnç geliştirmesini kolaylaştırmaktadır. Gram-negatif non-fermentatif bakterilerden olan *Acinetobacter*

ve *Pseudomonas* bakterileri özellikle YBÜ'lerde hastane enfeksiyonlarına neden olmakta, ayrıca yeni geliştirilen antimikrobialer de dahil olmak üzere birçok ilaca karşı direnç geliştirebilmeleri nedeniyle tedaviyi güçleştirmektedirler (6).

Bu çalışmada Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi YBÜ'lerinde yatan hastalarda VIP etkeni *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının sıklığı ve antimikrobiyal direnç paternlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

01.07.2012 ve 31.07.2013 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan ve ventilatöre bağlı 102 (%47)'si erkek, 115 (%53)'i kadın toplam 217 hastadan 238 DTA örneği değerlendirilmiştir.

Klinik örnekler %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolata agar besiyerlerine ekilmiştir. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra, üreyen suşlarda Gram boyama ve biyokimyasal testler (oksidaz) ile ön değerlendirme yapılmıştır. Saf kolonilerden yapılan Gram boyama sonucu gram-negatif olup, EMB besiyerinde renksiz koloni oluşturan yani glukozu fermente etmeyen suşlar VITEK 2 (Biomerieux; France) cihazında tanımlanmıştır. Üreyen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının kolistin, tigesiklin, amikasin, gentamisin, levofloksasin, piperasilin, imipenem, meropenem, sefepim ve trimetoprim-sulfametoksazol ile uygun antibiyogramları yapılarak sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır (7, 8). CLSI'nin 2012 yılı versiyonunda (M100- S22) *Pseudomonas*'da özellikle piperasilin, piperasilin- tazobaktam, imipenem ve meropenem MİK sınır değerlerindeki değişiklikler VITEK 2 cihaz menüsünde mevcut olduğundan değerlendirmede kullanılmıştır.

İstatistik analiz ki-kare yöntemiyle yapılmış;  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hepsi de entübe ve mekanik ventilasyona bağlı olan ve örnek alınan 217 hastanın 68'inde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşları üremiştir. Bu 68 hastanın 30'u (%44) erkek, 38'i (%56) kadın olup, kadın ve erkek hasta grupları arasında enfeksiyon saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,56$ ,  $\chi^2=0,34$ ).

Alınan 238 DTA örneğinin 77 (%32,4)'sinde *A. baumannii* ve/veya *P. aeruginosa* üremiştir. Örneklerin 53 (%22,3)'ünde *A. baumannii*, 20 (%8,4)'sinde *P. aeruginosa*, dört (%1,7)'ünde ise farklı zamanlarda her iki bakteri birlikte bulunmuştur.

*A. baumannii* suşlarının kolistin (%1,8) ve tigesiklin (%3,7) dışındaki antibiyotiklere dirençli (%47,1-%92,4) olduğu görülmüştür. *P. aeruginosa* suşları da kolistin (%5) hariç, karbapenem (%70), tigesiklin (%75) ve trimetoprim-sulfametoksazole (%85) yüksek olmak üzere, diğer antibiyotiklere de %45-60 arasında dirençli bulunmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde ventilatöre bağlı hastalardan 01.07.2012 - 31.07.2013 tarihleri arasında alınan derin trakeal aspiratlardan izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında saptanan antimikrobiyal direnç oranları

Antibiyotikler	Antimikrobiyal Direnç Oranı (n, %)			
	<i>A. baumannii</i> (n=57)		<i>P. aeruginosa</i> (n=24)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kolistin	1	1,8	1	5
Tigesiklin	2	3,7	18	75
Amikasin	40	71,6	13	55
Gentamisin	44	77,3	11	45
Levofloksasin	48	84,9	11	45
Piperasilin	53	92,4	14	60
İmipenem	49	86,7	17	70
Meropenem	47	83,0	17	70
Sefepim	48	84,9	13	55
Trimetoprim- sulfametoksazol	27	47,1	20	85

## TARTIŞMA

YBÜ'lerde en sık rastlanan HE'ler pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (9,10). Bu enfeksiyonlara yol açan etkenler arasında *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi Gram-negatif non-fermantatif bakteriler ilk sırayı almakta ve neden oldukları hastalıklarda mortalite ve morbidite oldukça yüksek olmaktadır (11). Özellikle YBÜ'de yatan hastalarda bu etkenlerden şüphelenildiğinde kültür sonuçları beklenmeden, kombine ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle empirik tedaviye başlanmaktadır (12). Bu durum direnç gelişiminin artmasına ve tedavi güçlüğüne neden olduğu için daha önce kullanımdan kaldırılmış olan kolistin gibi ilaçların yeniden gündeme gelmesine yol açmıştır (13). *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında çoklu dirençten dolayı tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Kollef ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım hastalarında uygunsuz antibiyotik kullanımının mortalite oranını %12,2'den %52,1'e kadar yükselttiği görülmüştür (14).

Gür ve ark., tarafından YBÜ'lerdeki hastane enfeksiyonları araştırılmış ve *Pseudomonas* spp. %30,9, *Klebsiella* spp. %25, *Echerichia coli* %18, *Enterobacter* spp. %9 ve *Acinetobacter* spp. %9 oranında izole edilmiştir (15). Yetmiş beş ülkedeki 1265 yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen ve nokta prevelans yöntemi ile yapılan EPIC II çalışması sonucunda, YBÜ'lerde en sık gelişen enfeksiyonun solunum yolu enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonların %64'ü akciğer, %20'si abdominal, %15'i kan dolaşımı, %14'ü genitoüriner sistem kaynaklı bulunmuştur (16). YBÜ'lerde etken mikroorganizmalar hastanelere ve hastane içi ünitelere göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda YBÜ'lerde mekanik ventilatöre bağlı hastalardan alınan DTA örneklerinde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının görülme sıklığı sırasıyla %22,3 ve %8,4 olarak bulunmuştur.

Ayrıca %1,7 oranında *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* miks enfeksiyonuna rastlanmıştır. Çalışmamızda Küme ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada olduğu gibi kadın ve erkek hasta grupları arasında enfeksiyonların saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (12).

Yüksek düzeyde dirence sahip suşlarda kullanılmak için geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olan karbapenemlerde temel direnç mekanizması karbapenemaz üretimi olup, diğer mekanizmalar penisilin bağlayan proteinlerin modifikasyonu ve porin değişimidir (17). Ardıç ve ark., 2003 yılında izole ettikleri *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. suşlarında karbapenem duyarlılığını sırasıyla %77 ve %71 olarak saptamışlardır (13). 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, izole edilen *Pseudomonas* spp. suşlarının %73'ünün meropenem E-test ve disk difüzyon yöntemleri sonucunda duyarlı oldukları görülmüştür (18). Eraksoy ve ark., 2007 yılında gerçekleştirilen MYSTIC adlı surveyans çalışmasında *Acinetobacter* spp.'ye karşı en yüksek etkinliğe sahip antibiyotiklerin karbapenemler olduğunu gözlemişlerdir (19). Son yapılan çalışmalarda ise uzun süreli ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı nedeniyle karbapenem direncinin arttığı gözlenmektedir. 2011 yılında Rize'deki bir devlet hastanesinin YBÜ'lerinden alınan kan kültürlerinde üreyen *Acinetobacter* spp. izolatlarının %85,7'si imipenem dirençli bulunurken, *Pseudomonas* spp. suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin imipenem olduğu gözlemlenmiştir. (20). Çalışmamızda da *A. baumannii* için imipenem ve meropenem direnci sırasıyla %86,7 ve %83 iken, *P. aeruginosa* için bu oranlar her iki antibiyotik için de %70 olarak bulunmuştur. Bu bulguların, daha önce çok etkili olan beta-laktam antibiyotik grubundaki karbapenemin artık tek başına tedavide etkisini yitirdiğini göstermesi açısından anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda aminoglikozid grubu olan gentamisin ve amikasin direnci de incelenmiş ve *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranı %45 ve %55; *A. baumannii* suşlarında ise %77,3 ve 71,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın aksine, SENTRYX programında *P. aeruginosa* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin amikasin olduğu bildirilmiştir (21). Özer ve ark., YBÜ'den izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında hem amikasin hem de gentamisin direncini %94, *Pseudomonas* spp. suşlarında ise bu dirençleri sırasıyla %44 ve %56 olarak saptamışlardır (22). Kuşcu ve ark. ise, *Acinetobacter* spp. suşlarında direnç oranını amikasin için %87, gentamisin için %97 olarak bulmuşlardır (23). Yeni kullanıma giren antibiyotikler nedeniyle aminoglikozidlerin daha az tercih edilmesinin hastanemizdeki direnç oranlarını etkilediği düşünülmektedir.

Kuşcu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, *Acinetobacter* spp. suşlarında levoflaksasin direnci %90; Balcı ve ark.'nın, yaptıkları çalışmada ise %76 olarak bulunmuştur (23, 24). Ülkemizde YBÜ'lerde yapılan çok merkezli bir çalışmada, izole edilen 290 *Pseudomonas* spp. suşunda siprofloksasine karşı %50 direnç saptanmıştır (15). Çalışmamızda da benzer şekilde kinolon grubu antibiyotik olan levoflaksasine karşı *A. baumannii* suşları %84,9 oranında direnç gösterirken, *P. aeruginosa* spp. suşlarında bu oran %45 olarak belirlenmiştir.

*A. baumannii* izolatları geniş spektrumlu birçok antibiyotiğe karşı direnç gösterdiğinden minosiklin türevi olan tigesiklin yeni bir alternatif olarak kullanıma girmiştir. Cerrahi ve dahili YBÜ'lerden izole edilen ve karbapenemlere karşı dirençli olan *Acinetobacter* türlerinin %74'ünün tigesikline duyarlı olduğu bulunmuştur. Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonlara erişebilen tigesikline karşı direnç, çalışmamızda *A. baumannii* izolatları için %3,7 olarak bulunmuştur. Tigesiklinin *P. aeruginosa* için MIC90 değeri 16 mg/l'nin

üzerindedir ve direncin efluks pompalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aktivitesinin olmaması ve serumda düşük seviyede bulunması kullanımını kısıtlamaktadır (23). Tigesiklinin diğer antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Kolistin son zamanlarda tedavi protokolüne tekrar alınmış olan polimiksin grubu bakterisit etkili bir antibiyotiktir. İyi doz ayarlaması yapılamazsa nefrotoksik etkiye neden olmasına ilaveten son yapılan araştırmalarda nörotoksik olduğu da tespit edilmiştir. Bu antibiyotik, çoklu direnç gösteren *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi gram-negatif basillerin yaygınlaşması ile tekrar kullanılmaya başlanmıştır (25, 26). Yapılan pek çok çalışmada *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* suşlarında kolistin duyarlılığının yüksek olduğu görülmektedir. Taşbakan ve ark., panrezistan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ile gelişen VIP'lerin üçte ikisinde eradikasyon sağladıkları için kolistinin güvenli ve etkili bir antibiyotik olduğu görüşüne varmışlardır (27). Wang ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada Çin'de karbapenem dirençli 221 *Acinetobacter* spp. izolatında herhangi bir kolistin direnci saptanamamıştır (28). Çalışmamızda kolistin direnci *A. baumannii* suşlarında %1,8, *P. aeruginosa* suşlarında ise %5 olarak bulunmuştur. Diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında kolistinin etkili olduğu, fakat direnç gelişiminin önlenmesi için akılcı ve mümkün olduğu kadar kombine kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Kombine antibiyotik kullanımı özellikle yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonların tedavisinde, dirençli suşlara karşı sinerjik etki sağlanmasında, ilaçların doza bağlı toksisitenin azaltılmasında ve polimikrobik enfeksiyonların tedavisinde prognozu etkileyen önemli bir faktördür (29). Kolistin direnci son yıllarda artış gösterdiğinden gerekli endikasyonlar için rezervde tutulması gerektiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* hem yüksek antibiyotik direncine sahip olan hem de hızla direnç geliştiren mikroorganizmalar olup hastane enfeksiyonları açısından önemli risk oluşturmaktadırlar. Yol açtıkları enfeksiyonların tedavisi oldukça güç ve yayılma potansiyelleri yüksektir. Bu nedenle özellikle YBÜ'lerde hizmet veren personelin eğitilmesi, kullanılacak

antibiyotiklerin seçimine ve dozlarına dikkat edilmesi ve enfeksiyon kontrolünün kurallara uygun olarak yapılması gerekmektedir. Antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kültür antibiyogram sonuçları göz önüne alınarak, duyarlı antibiyotikler tek başına veya kombine halde verilmeli ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

## TEŞEKKÜR

The Hebrew University of Jerusalem, The Faculty of Medicine Öğretim Üyesi Doç. Dr. Kosta Mumcuoğlu'na makalenin hazırlanmasındaki katkılarından ötürü teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Ünal N. Yoğun bakım ünitesinin fiziksel özellikleri ve alt yapısı ile ilgili tavsiyeler ve standartlar. Yoğun bakım İnfeksiyonları. Ankara Numune Hastanesi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursları IX. 19-20 Haziran 1997; 61-73.
2. Çakar N, Tütüncü A. Yoğun bakım birimine yatış sebepleri. İnvaziv girişimler ve enfeksiyon sorunu. Klimik Derg, 1996; 9: 3-5.
3. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. Chest, 2001; 120: 2059-93.
4. İbrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator associated pneumonia in a community hospital. Chest, 2001;120: 555-61.
5. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in adults; diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med, 1996; 153: 1711-25.
6. Arda B. Dirençli non-fermentatif Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavi ve yönetimi. Ankem Derg, 2011; 25 (Ek 2): 45-9.



7. Clinical and Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth informational Supplement, CLSI Document M100- S17, CLSI, Wayne PA, 2007.
8. Başustaoğlu A. CLS M100 -S20 dökümanındaki değişiklikler. *Ankem Derg*, 2010; 24 (Ek 2): 152-4.
9. Fridkin SK, Webel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections an the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*, 1997; 11: 479-96.
10. Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane Infeksiyonları Derg*, 1999; 3: 165-70.
11. Orucu M, Geyik M. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen infeksiyonlar. *Düzce Tıp Fak Derg*, 2008; 1: 40-3.
12. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermatatif gram- negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg*, 2012; 1: 37-44.
13. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 2004; 18: 145-8.
14. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999; 115: 462-74.
15. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Flora*, 1996; 3: 153.
16. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302(21): 2323-9
17. Çiftçi İH, Aşık G. *Acinetobacter baumannii* antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg*, 2011; 25: 196-207.
18. Yousefi Rad A, Arslantürk A. Disk difüzyon ve E-testi ile meropenem, ofloksasin ve sefepim'in duyarlılıklarının saptanması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2004; 61(1): 5-8.
19. Eraksoy H, Başustaoğlu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. *J Chemother*, 2007;19 (6): 650-7.
20. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(4): 175-84.
21. Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001) . *Int J Antimicrob Agents*, 2003; 22: 551-6.
22. Özer B, Otkun T, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Derg*, 2006; 20: 165-70.
23. Kuşçu F, Öztürk DB, Tutuncu E, Uslu M, Gurbuz Y, Gulen G, et al. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klinik Derg*, 2009; 22:48-51.
24. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg*, 2010; 24: 28-33.
25. Oncül O. Kolistin endikasyon ve klinik kullanımı. *Ankem Derg*, 2012; 26: 12-8.
26. Akalın H. Kolistin. *Ankem Derg*, 2007; 21:26-8.
27. Taşbakan MS, Pullukcu H, Ekren PK, Öz AT, Midilli M, Aydemir Ş, et al. Panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43: 61-70.

28. Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang Q, Chen M, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51: 4022-8.
29. Tunay H, Demirdal T, Demirtürk N. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında dirençle ilgili değişen tanımlamalar ve dirençte güncel durum. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2012; 42: 123-6.