

**Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Paternleri****The Causative Agents of Infections in Intensive Care Unit and Their Antibiotic Resistance Patterns**Adnan Yüksek¹, Bünyamin Cüneyt Turan¹, Hayati Güneş², Filiz Turan¹, Hatice Gül Sarıkaya¹, Mustafa Doğan³, Makbule Cavidan Arar¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ²Tıbbi Mikrobiyoloji AD, ³Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tekirdağ, Türkiye**Özet****Amaç**

Mart 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ndeki enfeksiyon ajanları ve bunların antibiyotik direnç paternlerini belirlemek.

Materyal ve Metod

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi YBÜ'den gönderilen değişik klinik materyallerden izole edilen mikroorganizmalar retrospektif olarak incelendi. Bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel ve/veya yarı otomatik yöntemlerle, antibiyotik duyarlılıkları da Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapıldı.

Bulgular

Çalışma boyunca YBÜ'de yatan 26 hastadan gönderilen 185 örnekten 59 mikroorganizma izole edildi. Bunlardan 41'i (% 69,5) Gram negatif, 10'u (% 16,9) Gram pozitif bakteri, 8'i de (% 13,5) mayalardan oluşuyordu. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler *Pseudomonas spp.* (% 23,7), *Escherichia coli* (% 16,9), *Klebsiella spp.* (% 11,9) ve *Acinetobacter spp.* (% 10,2) idi. En etkili antibiyotikler; *Acinetobacter spp.*'ye karşı amikasin ve seftazidim, *Pseudomonas spp.*'ye karşı tobramisin ve netilmisin, *Klebsiella spp.* ve *Escherichia coli*'ye karşı da amikasin ve imipenem-meropenem idi. En sık izole edilen Gram pozitif bakteriler koagülaz negatif stafilokok (KNS) (% 13,5) ve *Enterococcus spp.* (% 3,4) idi. KNS'lerde metisilin direnci % 71,4 olarak belirlendi. Tüm KNS suşlarının vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlı olduğu görüldü.

Sonuç

YBÜ'lerde yatan hastalar, hastanedeki en hassas popülasyonlardandır. Bu yüzden de bu bölgelerdeki enfeksiyonlar ciddi bir problemlerdir. YBÜ'lerde üretilen mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi; hem uygun ampirik tedaviye, hem de hastaları dirençli mikroorganizmalarla kontaminasyondan korumaya yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, antibiyotik direnci, Gram negatif bakteriler, Gram pozitif bakteriler, yoğun bakım ünitesi, yoğun bakım enfeksiyonları, *Acinetobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

Abstract**Aim**

To determine the causative agents of infections in intensive care unit (ICU) and their antibiotic resistance patterns between dates March 2012 – March 2013.

Materials and Methods

A retrospective study was carried out of microorganisms isolated from the different clinic materials in ICU of Namık Kemal University Research and Practice Hospital. Conventional and/or semiautomatic methods were used for identification of bacteria and antibiotic susceptibilities were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations.

Results

A total of 59 microorganisms were isolated from 185 samples which sent from 26 patients in ICU during the study period. Forty-one (69,5%) of microorganisms were Gram negative, 10 (16,9%) were Gram positive bacteria and 8 (13,5%) were yeasts. The most frequently isolated Gram negative bacteria were *Pseudomonas spp.* (23,7%), *Escherichia coli* (16,9%), *Klebsiella spp.* (11,9%) and *Acinetobacter spp.* (10,2%). The most effective antibiotics were; against *Acinetobacter spp.* amikacin and ceftazidim, against *Pseudomonas spp.* tobramycin and netilmicin, against *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli* amikacin and imipenem-meropenem. The most frequently isolated Gram positive bacteria were coagulase negative staphylococcus (CNS) (13,5%), and *Enterococcus spp.* (3,4%). Meticillin resistance was detected in 71,4% of CNS. All CNS isolates were sensitive to vancomycin, teicoplanin and linezolid.

Conclusion

The patients found in ICU are from the most susceptible populations in hospital. Therefore infections in these areas are major problems. Knowing identified microorganisms and their antibiotic resistance profiles in ICU's may contribute to both the selection of the appropriate empirical treatments and protection of the patients from contamination of resistant strains.

Key words: Antibiotic susceptibility, antibiotic resistance, Gram negative bacteria, Gram positive bacteria, intensive care unit, intensive care infections, *Acinetobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

Giriş

Yoğun bakım enfeksiyonları (YBE) tedavi güçlüğü ve mortalite yüksekliğinden dolayı

halen tüm dünyada ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir¹⁻². Yoğun bakım (YB) hastaları; invaziv girişimler, geniş spektrumlu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Hayati Güneş
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Tel: 0 282 250 51 70
E-mail : dr_hgunes@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 17.03.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 28.04.2013

antibiyotik kullanımı, genel durum bozukluğu, sağlık personeliyle temas sıklığı ve uzun hastanede uzun yatış süresi gibi nedenlerden dolayı dirençli bakteri enfeksiyonlarına yatkındırlar³.

YB üniteleri dirençli hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yerlerdir ve hastanelerin yatak sayılarının % 5-10'unu içermesine rağmen nozokomiyal enfeksiyonların % 20'sinden fazlasının kaynağıdır⁴⁻⁵. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik olarak yaygın kullanımı, dirençli mikroorganizmaların baskın hale gelmesine yol açar⁶. Bu nedenlerden dolayı YBÜ'lerden izole edilen bakteriler ile bunların antibiyotik direnç profillerinin değişik zamanlarda belirlenmesi ve antibiyotik kullanma alışkanlıklarının bu veriler ışığında tekrar gözden geçirilmesinde yarar vardır.

Çalışmamızda, Mart 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında YBÜ'de yatan hastalardan gönderilen klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi YBÜ'de yatan hastalardan gönderilen örnekler retrospektif olarak incelendi. Aynı hastada aynı enfeksiyon odağından tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakıldı. On günlük sürede aynı klinik örnekten aynı mikroorganizmanın üremesi durumunda sadece ilk üreme çalışmaya alındı.

Gelen klinik örnekler EMB, kanlı ve gerekiyorsa (balgamda olduğu gibi) çikolatamsı agar ekildi. Klinik örnekler etüvde 18-24 saat 35 ± 2 C°'de inkübe edildi. Kan örnekleri ise BACTEC 9050 (BD, ABD) otomatize kan kültür sistemi ile çalışıldı. Üreme saptanması

durumunda mikroorganizmalar klasik yöntemlerle ve/veya yarı otomatize sistemlerle (BBL Crystal, BD; ABD) tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile yapıldı⁷. Kalite kontrol suşları olarak metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) (ATCC 29213), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (ATCC 43300), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) kullanıldı.

Bulgular

Toplam 26 hastadan gönderilen 185 örnek retrospektif olarak incelendi. Hastaların 18'i (%69,2) erkek, 8'i (%30,8) kadındı. İzole edilen mikroorganizmaların 41'i (% 69,5) Gram negatif bakteri, 10'u (% 16,9) Gram pozitif bakteri ve 8'i (% 13,6) de maya idi. (Tablo 1).

Tablo 1. Örneklerden izole edilen mikroorganizma sayı ve oranları

Mikroorganizma	n	%
Gram pozitif bakteriler	10	16,9
Koagülaz negatif Stafilokok	8	13,5
Enterococcus spp.	2	3,4
Gram negatif bakteriler	41	69,5
E. coli	10	16,9
Pseudomonas spp.	14	23,7
Klebsiella spp.	7	11,9
Acinetobacter spp.	6	10,2
Enterobacter spp.	1	1,7
Citrobacter spp.	1	1,7
Serratia spp.	1	1,7
Proteus spp.	1	1,7
Mayalar	8	13,5
C. albicans	6	10,1
Candida spp.	2	3,4
Toplam	59	100

En etkili antibiyotikler; Enterobacteriaceae üyelerine karşı amikasin ve imipenem-mero-

Tablo 2. Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç yüzdeleri

Antibiyotikler	E. coli	Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.	Acinetobacter spp.
Amikasin	16,7	0	54,5	33,3
Amoksisilin/Klavulanat	50	100	-	-
Ampisilin	83,3	100	-	-
Ampisilin/Sulbaktam	50	100	-	66,7
Aztreonam	-	-	72,7	-
Gentamisin	0	42,9	63,6	66,7
İmipenem	16,7	28,6	63,6	66,7
Levofloksasin	50	71,4	72,7	-
Meropenem	16,7	28,6	72,7	66,7
Netilmisin	-	-	18,2	-
Piperasilin	50	100	90,9	-
Sefazolin	50	100	-	-
Sefepim	16,7	100	63,6	66,7
Sefoksitin	16,7	100	-	-
Sefotaksim	33,3	100	-	66,7
Seftazidim	16,7	100	63,6	33,3
Seftriakson	33,3	100	-	-
Sefuroksim	16,7	100	-	-
Siprofloksasin	-	-	72,7	66,7
Tazobaktam/Piperasilin	16,7	57,1	54,5	-
Tetrasiklin	-	-	-	66,7
Tobramisin	16,7	42,9	27,3	66,7
Trimetoprim/Sulfometoksazol	50	71,4	-	33,3

penem, *Pseudomonas*'a karşı netilmisin ve tobramisin, *Acinetobacter*'e karşı seftazidim, amikasin ve trimetoprim/ sulfometoksazol (Tablo 2), koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)'a karşı da vankomisin, teikoplanin ve linezolid (Tablo 3) olarak belirlendi.

Tablo 3. Koagülaz negatif stafilkokların antibiyotik direnç yüzdeleri

Antibiyotik	Direnç (%)
Eritromisin	85,7
Siprofloksasin	16,7
Klindamisin	33,3
Linezolid	0
Oksasilin	71,4
Penisilin	71,4
Kinupristin/Dalfopristin	33,3
Teikoplanin	0
Telitromisin	40
Tetrasiklin	42,9
Trimetoprim/Sulfometoksazol	71,4
Vankomisin	0

İzolat sayısı iki ve altında olan *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* ve *Proteus spp.* bakterilerine ait direnç oranları hesaplanmadı.

Tartışma

YBÜ'de yatan hastalarda üreyen bakteriler ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının önceden bilinmesi hem ampirik tedavide doğru ilaç seçimine yardımcı olmakta, hem de mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamaktadır⁸. YBÜ'lerde dirençli mikroorganizmaların neden olduğu birçok enfeksiyonda kaynak, giriş yeri civarının kolonizasyonu ve kontaminasyonudur. Hastaların flora bölgelerinin yoğun kolonizasyonu sonucunda bu mikroorganizmaların endojen kaynaklı enfeksiyon etkeni olabileceği ileri

sürülmektedir. Bunun dışında bu dirençli mikroorganizmaların sağlık personeli veya iatrojenik olarak hastadan hastaya aktarılması da önemli bir bulaş yoludur.

Özellikle MRSA ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* türlerinde sağlık personeli taşıyıcılığının önemli bir etken olduğu gösterilmiştir⁹⁻¹¹.

Her ne kadar son zamanlardaki bazı çalışmalarda Gram pozitif bakteri izolasyon sıklığının arttığı gösterilmiş olsa da Gram negatif basiller hala YBÜ'lerde en sık izole edilen ve gösterdikleri çoklu ilaç direnci ile önemini korumaya devam eden bakterilerdir¹²⁻¹³. Yurtdışında yapılan çalışmalarda Gram negatif bakteriler birinci sıklıkta, Gram pozitif bakteriler de ikinci sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. 5 yıllık verilerin değerlendirildiği ve 4192 izolatın değerlendirildiği bir çalışmada bunların 3'te 2'sini Gram negatif, 3'te 1'ini Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu gözlenmiştir¹⁴. Yetmiş beş ülkeden 1265 YBÜ'nün verilerini içeren EPIC II (European Prevalence of Infection in Intensive Care II) çalışmasında hastalardan izole edilen mikroorganizmaların % 62'si Gram negatif, % 47'si Gram pozitif bakteri, % 19'u mantar olarak tespit edilmiş, % 28'inde birden fazla mikroorganizma üremiştir². Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kiremitçi ve ark¹. YBÜ hastalarında Gram negatif ve pozitiflerin oranlarını sırasıyla % 54 ve 32,6, Göktaş ve ark¹⁵. % 59,3 ve 40,7, Ertürk ve ark¹⁶. %51 ve 34, Çıkman ve ark¹⁷. ise %57 ve 40 olarak tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımız %69,5 ve 16,9 ile bu değerlerle uyumludur. Gram negatif bakteri oranının diğer çalışmalardan yüksek, Gram pozitif oranının düşük olması, hastanemizin yoğun bakımının yeni kurulmuş olması ve acil servisimizin bulunmaması nedeniyle travmatik yaralanma

gibi özellikle deri florasından kaynaklanan enfeksiyonların daha az olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda izole edilen Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas spp.* % 23,7, *E. coli* %16,9, *Klebsiella spp.* %11,9 ve *Acinetobacter spp.* ise % 10,2 oranında üremiştir. Yurtdışında yapılan EPIC II çalışmasında² izole edilen bakteri sıralaması bizim verilerimizle aynı iken Al Johani ve ark¹⁴.nın çalışmasında *Acinetobacter* en fazla izole edilen bakteri olmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gram negatif bakterilerde ilk 4 bakteri değişmemekle beraber özellikle *Acinetobacter* oranları bizim çalışmamızdakinden yüksek bulunmuştur¹⁵⁻¹⁸. Bu farklılık; hastanemiz YBÜ'sünde yatan hasta grubu genellikle elektif cerrahi operasyon geçirmiş olan kişilerden oluştuğu ve acil servisimiz bulunmadığından dolayı ağır travma gibi ciddi operasyon gerektiren ve genel durum bozukluğuyla paralel meydana gelen immün yetmezliği olan hastaların servisimize yatmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yanlış ve kontrolsüz kullanımı; dirençli suşların seçilmesine ve tedavi zorluklarına yol açabilmektedir¹⁹. Bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş ve spektrumu en geniş olarak bilinen beta-laktam antibiyotikler, karbapenemler olarak bilinmektedir. Ancak son zamanlarda *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde karbapenemaz enzimindeki artış, bu ilaçlara karşı olan direnci artırmıştır. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'larda karbapenem direnç oranlarını sırasıyla Kiremitçi ve ark¹. % 59,7-48,2, Göktaş ve ark¹⁵. % 55-27,2, Ertürk ve ark¹⁶. % 92-21, Küçükbayrak ve ark¹⁸. ise % 25-88,9 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oranlar % 66,7 ile 72,7 (meropenem) ve 63,6 (imipenem) olarak tespit edilmiştir. Direnç oranlarımızdaki bu yükseklik,

profilaktik tedavide bu ilaçları kullanmaya karar verirken daha dikkatli olmamız gerektiğini göstermektedir. Bu grup bakterilerde kullanılabilecek ikinci bir ilaç grubu aminoglikozidlerdir. Çalışmamızda *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'larda amikasin, gentamisin ve tobramisine direnç oranları sırasıyla % 33,3-54,5; 66,7-63,6 ve 66,7-27,3 olarak tespit edilmiştir. Çıkman ve ark¹⁷. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'larda amikasin ve gentamisin direnç oranlarını % 18-4 ve % 55-63, Ertürk ve ark¹⁶. % 80-38 ve % 76-55, Göktaş ve ark¹⁵. % 55-18,1 ve % 95-36,3, Küme ve ark⁶. % 68,3-27,3 ve % 80-43,6 olarak tespit etmişlerdir. Bu dirençlerdeki farklılığın antibiyotik kullanma alışkanlıklarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim verilerimiz, tobramisine ve netilmisin de özellikle *Pseudomonas türlerinde* önemli bir alternatif olduğunu göstermektedir. *Pseudomonas*'larda tobramisine ve netilmisine direnç oranlarını sırasıyla Küme ve ark⁶. % 54,5-61,8, Kiremitçi ve ark¹. % 69,5-14,8 olarak gözlemişlerdir. Bizim oranlarımızın bu değerlerin genellikle altında olması (% 27,3-18,2), hem bu ilaçların hastanemizde henüz sık olarak kullanılmadığını göstermekte, hem de alternatif aminoglikozidler olarak bunların da kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Bazı *Enterobacteriaceae* bakterileri beta-laktamaz üretme yeteneği ile beta-laktam antibiyotiklere direnç kazanabilmektedirler²⁰. Özellikle GSBL enzimine sahip bakterilerde imipenem ve kombinasyonlar dışındaki tüm antibiyotiklere karşı direnç oluştuğu için tedavi zorlukları yaşanmaktadır. Özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* spp. bakterilerinde bu direnç daha sık görülmektedir. ESBL oranını *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de sırasıyla Göktaş ve ark¹⁵. % 70-93,7, Ertürk ve ark¹⁶. % 34,5-18,2 oranlarında tespit etmişlerdir. Her iki çalışmada da en etkili antibiyotiklerin imipenem ve amikasin olduğu görülmüştür. Bizim

çalışmamızda bu oranlar % 16,7-100 olarak gözlenmiş ve bu bakterilere karşı en etkili antibiyotikler yukarıdaki çalışmalarla uyumlu şekilde imipenem ve amikasin olarak tespit edilmiştir. Özellikle *Klebsiella spp.*'de GSBL oranı yüksek görünmektedir. Bu oran Göktaş ve ark¹⁵.nın çalışmasındaki gibi yüksek bir değer olabileceği gibi çapraz bir yayılımdan da kaynaklanmış olabilir. Üreyen bakterilerin genotiplerini yapamadığımızdan dolayı bu konuda kesin karar verilememiştir.

YBÜ'de Gram pozitif bakteriler, hem gittikçe artan oranlarda karşımıza çıkmaya başlamış, hem de antibiyotik dirençleri ciddi bir problem haline gelmiştir²¹. Özellikle stafilkoklarda metisilin, enterokoklarda vankomisin direnç oranları artmaktadır^{3,21}. Çalışmamızda KNS'ler tüm bakterilerin % 13,5'ini, enterokoklar % 3'ünü oluşturmuştur. Çalışmalardan KNS oranını daha yüksek olarak tespit edenler olduğu gibi¹⁶⁻¹⁷, *S. aureus* oranını yüksek bulanlar da^{1,15} vardır. Stafilkoklarda metisilin direnci % 71,4 olarak tespit edilmiştir. Kiremitçi ve ark¹.bu oranı % 88,4, Göktaş ve ark¹⁵. % 81,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki sonuçlar da bu değerlerle uyumludur. Bu bakterilere en etkili antibiyotiklerin de vankomisin, teikoplanin ve linezolid olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da^{1,16-17} benzer sonuçlar bulunmuştur. Glikopeptid antibiyotikler ve yeni kullanılmaya başlanan linezolide karşı direnç oluşmamış olması sevindiricidir. Ancak, ilerleyen dönemde bu ilaçlara karşı da direncin gelişebileceği düşünülerek dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda 3. sıklıkta karşılaşılan etkenler mayalar olmuştur (%13,5). *Candida* türlerini; Kiremitçi ve ark¹. % 13,4, Ertürk ve ark¹⁶. % 14, Çetin ve ark⁹. % 9,8 olarak tespit etmişlerdir. Bizim verilerimiz de bu değerlerle uyumludur.

Sonuç olarak YBÜ'lerdeki antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi; hem gereksiz antibiyotik kullanımının dirençli mikroorganizmaların seçilmesine yol açmasını ve bunların yeni hastaları enfekte etmesini engellemeye, hem bundan dolayı maddi kayıplar oluşmasını önlemeye, hem de hastaları bu ilaçların meydana getireceği yan etkilerden korumaya yardımcı olacaktır. Hastanemizin YBÜ servisi yakın zamanda kurulduğundan dolayı her ne kadar gönderilen numune ve üreyen mikroorganizma sayılarımız az olsa da, elde edilen verilerin YBÜ'de üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri konusunda bir fikir verebileceği düşüncesini taşımaktayız.

Kaynaklar

- Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri. *İnfeksiyon Derg.* 2006;20(1):37-40.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9.
- Sesli Çetin E, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg.* 2007;14(2):69-73.
- Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43(3):203-11.
- Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(2):479-96.
- Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen nonfermantatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;26(1):37-44.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing: Twenty-First Informational Supplement 2011(31): M100 - S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg.* 2010;24(1):12-9.
- Çetin ES, Aynalı A, Demirci S, Aşçı S, Arıdoğan BC. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen hastane enfeksiyonu etkenleri. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm.* 2009;62(1):13-7.
- Lucet JC, Chevret S, Decr D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis.* 1996;22:430-6.
- Williams VR, Callery S, Vearncombe M, Simor AE. The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control.* 2009;37(2):106-10.
- Gagneja D, Goel N, Aggarwal R, Chaudhary U. Changing trend of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tract of ICU patients: A 5-year study. *Indian J Crit Care Med.* 2011;15(3):164-7.
- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29(Suppl A):19-24.
- Al Johani SM, Akhter J, Balkhy H, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2010;30(5):364-9.
- Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Derg.* 2010;8(1):13-7.
- Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2012;26(1):1-9.
- Çıkman A, Gündem NS, Karakeçili F, Korkmaz E, Çıkman Ö. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2012;26(3):131-6.
- Küçükbaşrak A, Özdemir D, Şencan İ ve ark. AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yoğun bakım enfeksiyonları: 2003 yılı sonuçları. *Düzce Tıp Fak Derg.* 2004;3(1):15-9.
- Dündar D, Sönmez Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. *ANKEM Derg.* 2009;23(1):17-21.
- Parlak M, Çıkman A, Bektaş A, Berktas M. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç: Beş yıllık izlem. *Sakarya Tıp Derg.* 2012;2(1):11-5.
- Ulusoy S. Yoğun Bakım Ünitesinde Gram pozitif mikroorganizma enfeksiyonları ve yaklaşım, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(46):32-40. nonfermantatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili