

Klinik Çalışma

YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDEN GÖNDERİLEN DERİN TRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Behiye DEDE¹, Ayten KADANALI¹, Gül KARAGÖZ¹, Şenol ÇOMOĞLU¹,
Mehmet Fatih BEKTAŞOĞLU¹, Arzu İRVEM¹

Özet

Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları içerisinde solunum sistemi infeksiyonları ilk sıralarda yer alır. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitesinden gönderilen derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere dirençleri irdelenmiştir.

Çalışmamızda 1 Ocak 2010 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinden gönderilen tüm DTA kültürlerinde bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi ile belirlenmiş, CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Çalışmanın yapıldığı iki yıllık süre içinde DTA kültürlerinden en sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* olmak üzere, 280 bakteri izole edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı *Escherichia coli* suşlarında % 52, *Klebsiella* spp. suşlarında % 84, *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci ise % 60 olarak belirlenmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde DTA kültürlerinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnç oranları oldukça yüksek saptanmıştır. Bu etkenlerle gelişen infeksiyonlarda tedavi oldukça zor olup en doğru yaklaşım çapraz bulaşın engellenmesi, etkin bir infeksiyon kontrol programı ve sürveyansın yürütülmesidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, derin trakeal aspirat, yoğun bakım ünitesi

The Evaluation of Cultures of Deep Tracheal Aspirates in Intensive Care Unite

Summary

In intensive care units, respiratory tract infections take first place in the hospital infection. In this study, bacteria which were isolated from sample deep tracheal aspirate (DTA) materials sent from intensive care unit and their antibiotic resistance were investigated.

Between January 1, 2010 and December 31, 2011, for all deep tracheal aspirates (DTA) cultures, identification of bacteria and their antibiotic susceptibilities were evaluated according to CLSI criteria defined by VITEK 2 (bioMerieux, France) automated identification system .

During this two-year period, 280 different bacteria, including the most common *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were isolated as causative pathogens from DTA cultures. Extended-spectrum beta-lactam resistance ratio were 52% for *Escherichia coli* strains and 84% for *Klebsiella* spp. strains. For *Staphylococcus aureus*, methicilin resistance was 60%.

For our intensive care unit, rate of antibiotic

1 Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 15.08.2012 - 16.09.2012

resistance in pathogens isolated from DTA cultures were very common. Because treatment of infections secondary to this pathogens is quite difficult, appropriate approaches are preventing cross-contamination, maintaining effective infection control program and surveillance.

Keywords:Antibiotic resistance, deep tracheal aspirate, intensive care unit

Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastanede yatan hastaların % 5-10 kadarını oluşturmalarına karşın, hastane infeksiyonlarının (HI) yaklaşık % 25'inden sorumludur. Solunum sistemi infeksiyonları YBÜ'de en sık görülen hastane kaynaklı infeksiyonlardır³⁵.

EPIC II çalışmasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hastane infeksiyonu % 51 oranında saptanmış olup, solunum sistemi infeksiyonları % 64 olarak en yüksek oranda bildirilmiştir³³. Yoğun bakım biriminde en sık görülen infeksiyon olan ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), intübasyon sırasında pnömoni belirtileri olmayan bir hastada, mekanik ventilasyon uygulamasını takiben en erken 48 saat sonra gelişen nozokomiyal pnömoni tablosudur⁴.

Yoğun bakım birimindeki hastaların önceden antibiyotik almaları ve VIP tanısının kesin bir standardının olmayışı nedeniyle tanıda güçlüklerle karşılaşmaktadır²⁴. İnvazif yada non-ınvazif tekniklerle alınan derin trakeal örneklerin bakteriyolojik incelemesi tanı ve tedavide yol göstericidir. Yapılan birçok çalışmada her iki tekniğin tanısal anlamda birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir^{26,28}.

Bizim çalışmamızda yoğun bakım biriminde, mekanik ventilasyon desteği alan ve gerek klinik gerekse radyolojik olarak VIP ön tanılı hastaların derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik dirençlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 1 Ocak 2010 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan ve 48 saatten fazla ventilatör desteği alan hastalardan gönderilen DTA örnekleri kültür sonuçları alınmıştır. Örnekler hastalardan kapalı sistem trakeal aspirat kültür toplama kabı ile alınmış ve laboratuvara ulaştırılmıştır. Gönderilen DTA örnekleri boyalı mikroskopik inceleme, %5 koyun kanlı agar, eosin methylene blue (EMB) agar, çikolatamsı agar ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine kültür yapılmıştır. Gönderilen klinik örnekler VIP ön tanılı olarak kabul edilmiş ve bu örneklerden 280 bakteri izole edilmiştir. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi ile belirlenmiş, CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilirken orta duyarlılık saptananlar dirençli gruba dahil edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızın yapıldığı 2 yıl süresince laboratuvarımıza gönderilen 192 DTA örneği incelemeye alınmıştır. Çalışma kapsamında incelenen 165 VIP ön tanılı hastanın 110'u erkek (%67), 55'i kadın (%33) idi, hastaların yaşları 16 ila 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 48.3 ± 25.5 di.

Çalışmamızda DTA kültürlerinden en sık *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olmak üzere, 280 bakteri izole edilmiştir (Tablo 1). Gram negatif çomaklardaki direnç oranları tablo 2'de, *S. aureus*'daki direnç oranları tablo 3'de verilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturma *E. coli* suşlarında %52, *Klebsiella* spp. suşlarında %84, metisilin direnci *S. aureus* suşlarında %60 olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Derin trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 280 bakteri [n (%)].

<i>P. aeruginosa</i>	80 (29)
<i>A. baumannii</i>	72 (26)
<i>Klebsiella</i> spp.	48 (17)
<i>S. aureus</i>	34 (12)
<i>E. coli</i>	20 (7)
Diğer	26 (9)

Tablo 2. Derin trakeal aspirat izolatu Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç (%).

	P.aeruginosa	A.baumannii	Klebsiella	E.coli
Amikasin	33	69	33	29
Gentamisin	45	92	45	41
İmipenem	20	94	2	0
Meropenem	20	94	2	0
Piperasilin/tazobaktam	55	100	80	33
Seftazidim	48	96	-	-
Sefepim	48	100	-	-
Sefoperazon/sulbaktam	45	83	-	-
Levofloksasin	48	95	55	70
Trimetoprim/sulfametoksazol	100	70	44	41

Tablo 3. Derin trakeal aspirat izolatu S.aureus suşlarında antibiyotiklere direnç (%).

Penisilin	100
Gentamisin	72
Tetrasiklin	66
Levofloksasin	72
Rifampisin	75
Trimetoprim/sulfametoksazol	51
Vankomisin	0
Teikoplanin	0
Linezolid	0
Tigesiklin	0

Tartışma

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan en ciddi infeksiyonlardan biridir. Ciddi morbidite ve mortalite sebebi olmalarının yanında ek maliyet yükü nedeniyle de bu hastaların uygun takip ve tedavisi önemlidir. Mekanik ventilyasyon desteği alan hastaların yaklaşık %10-30'unda 48 saat sonra VIP geliştiği bildirilmiştir^{20,28,29}. VIP tanısının erken ve doğru konulması hayati önem arzeder^{18,22,23,24}.

Nozokomiyal pnömonilerde mortalite hızı %38-%70 arasındadır ve özellikle ventilatöre

bağımlı hastalarda bu oran daha da yüksek olabilir. YBÜ'lerde uzun yatış süresi, yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı etken patojenlerin epidemiyolojisini çoklu ilaca dirençli bakteriler lehine değiştirmiştir^{18,22,23,30}. VIP hastalarında doğru ve etkili tedavi uygulamak son derece önem taşır. Zilberberg ve ark.³⁷ hastane kaynaklı pnömonilerde ampirik tedavinin uygun başlanılmasının hayati önem taşıdığını gösterdikleri çalışmada, uygun olmayan ampirik tedavinin mortaliteyi yaklaşık 3 kat artırdığını belirtmişlerdir. Tedaviyi yönlendirecek en önemli girişim alt solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesidir²³.

Yapılan çalışmalarda çoklu antibiyotik dirençli (ÇAD) non fermentatif gram negatif bakteriler olan Pseudomonas türleri ve Acinetobacter türleri ile MRSA'nın en sık VIP etkenleri olduğu gösterilmiştir. Ampirik tedavide etken patojenler dikkate alınarak geniş spektrumlu tedavi başlamak daha sonra tanısal mikrobiyolojik testlerin sonuçlarına göre antimikrobiyal spektrumunu daraltmak gerekebilir. MRSA, karbapenem dirençli P.

aeruginosa, A. baumannii ve karbapenemaz üreten Klebsiella pneumoniae etken patojen olduğu VIP infeksiyonları tedavisi en zor hastane infeksiyonlarıdır. Bu bakterilerle infekte olmak komplikasyon riskini, hastanede kalış süresini ve maliyeti artırır^{3,17,18,29,31,37}.

SENTRY Antimikrobiyal Surveyans Programı (1997-2008) çalışmasında hastane kökenli pnömoni ve VIP etkenlerin dağılımı S. aureus %28, P. aeruginosa %21.8, Klebsiella spp %9.8, E. coli %6.9, Acinetobacter sp %6.8, Enterobacterler ise % 63 olarak belirtilmiştir²⁵. Beardsley ve ark.⁷ çalışmalarında etken

patojenlerin dağılımı S. aureus %23, A. baumannii %13, P. aeruginosa %11, K. pneumoniae %5, E. coli %4 şeklindedir. Kollef ve ark(19) VIP hastalarında derin trakeal aspiratta üreyen etkenleri değerlendirdikleri çalışmalarında etkenlerin dağılımı yüzdesi / mortalite yüzdesi MRSA 14.8/ 32.2, P. aeruginosa 14.3/ 28.6, K. pneumoniae 3.3/ 23.1, Enterobacter suşlarında 3.3 / 7.7, E. coli 3 / 25, Acinetobacter spp 2 / 50 olarak belirtmişlerdir.

Chawla ve ark.¹⁰ Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmalarında ise A. baumannii YBÜ'lerde başlıca VIP etkeni iken MRSA batı ülkeleri kadar büyük bir problem olarak görülmemiştir. Ancak Kore ve Tayland' da MRSA yüksek sıklığına dikkat çeken yayınların yanında, Tayland'da Acinetobacter infeksiyonlarının sıklığının %46 oranında yüksek olarak bildiren yayınlar da vardır(20,34). Bizim çalışmamızda olası VIP etkenlerinin dağılımı P. aeruginosa (%29), A. baumannii (%26), Klebsiella spp (%9), S. aureus (%12), E coli (%7) oranındadır. Ülkemizden yapılan diğer çalışmalar değerlendirildiğinde YBÜ hastalarından gönderilen DTA örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı P. aeruginosa (%12-36), A. baumannii (% 7-31), S. aureus (%13-25), Klebsiella spp (%4-8), E. coli (%5-7) oranında bildirilmiştir^{2,8,9,12,13,14,27,32}.

Çalışmamızda izole edilen bakterilerin dağılımı oranları ulusal çalışmalarla uyumlu olup, uluslararası çalışmalar değerlendirildiğinde ise Asya ülkelerindeki çalışmaların sonucuna yakın olarak non-fermentatif bakteriler ilk sıralarda yer almıştır.

DTA örneklerinden en sık izole ettiğimiz P. aeruginosa suşlarında imipenem ve meropenem direnci %20 oranlarında saptanmıştır. Diğer çalışmalarda bu oran imipenem için %22-69 meropenem için ise %27-69 dur^{2,9,11,12,13}. Aminoglikozid direnci ise amikasin ve gentamisin için sırasıyla % 33 ve %45 dir. Ulusal çalışmalarda amikasin direnci %22-69, gentamisin direnci %67-90 oranında bildirilmiştir^{2,9,11,12,13}. Bizim çalışmamızda piperasilin- tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, sefepim ve seftazidim direnci sırasıyla %55, 45, 48, 48 idi. Diğer çalışmalarda piperasilin tazobaktam %27-70, sefoperazon/ sulbaktam %20-71, sefepim % 20 ve seftazidim direnci ise %27-80 oranında idi. Trimetoprim sulfametoksazol direnci

çalışmamızda % 100 olup benzer çalışmalarda direnç oranı %82 -100 arasında değişmektedir. Levofloksasin direnci çalışmamızda %48 diğer çalışmalarda %42-75 idi. DTA örneklerinden izole ettiğimiz P. aeruginosa suşlarında karbapenem direnç oranı benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında düşük olup, çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer antimikrobiklerin direnç oranları ulusal çalışmalarla uyumlu olduğu saptanmıştır^{2,6,9,11,12,13,21}.

A. baumannii ülkemizde ventilatörle ilişkili pnömonilere sıklıkla sebep olması ve son yıllarda artan karbapenem direnci ile önemli bir problemdir³¹. Çalışmamızda da imipenem ve meropenem direnci %94 oranlarında yüksek olarak saptanmıştır. Karakeçe ve ark.¹⁶ yaptığı çalışmada bu oran %89 oranında verilmiştir. Diğer benzer çalışmalarda ise direnç oranları imipenem için %25-92, meropenem için %25-92 oranında bildirilmiştir. A.baumannii suşlarında çalışmamızda amikasin direnci %69, gentamisin direnci % 92 oranında saptanmıştır. Aminoglikozid direnci benzer çalışmalarda amikasin için % 40 -82, gentamisin için ise en yüksek %95 olarak belirtilmiştir^{1,6,8,9,11,12}. Bizim çalışmamızda piperasilin tazobaktam ve sefepim direnci %100, seftazidim direnci %96, sefoperazon sulbaktam %83 ve trimetoprim sulfametoksazol %70 ve levofloksasin %95 idi. Direnç oranlarımız benzer çalışmalarla uyumluydu^{6,9,11,12,13,21,36}.

DTA örneklerinden en sık izole ettiğimiz A. baumannii suşlarında karbapenem ve aminoglikozid direnci kıyaslanan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte yüksek direnç oranları dikkat çekicidir. Ancak bizim vakalarımızda tigesiklin ve kolistin için direnç saptanmamış olması hastaların tedavi başarısını artıran bir durumdur.

Avcı ve ark.⁵ derin trakeal aspirat kültürlerinde izole ettikleri E. coli ve K. pneumoniae suşlarındaki GSBL oranını E. coli için %57.3, K. pneumoniae için ise %57.7 olarak bulmuşlardır. Devci ve ark.¹² E. coli ve Klebsiella spp suşlarında GSBL oranını %61, Uluğ ve ark.³² ise gram negatif bakterilerde GSBL oranı %92 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda GSBL E. coli suşlarında %52, Klebsiella spp. suşlarında %84 olup benzer çalışmalarla uyumludur^{2,5,13}. Çalışmamızda Klebsiella spp için karbapenem direnci %2 olarak saptanmış olup E. coli suşlarında

saptanmamıştır ve ülkemizden yapılan çalışmalar ile benzerdir^{1,5,9,27}.

Ülkemizde elde edilen sürveyans verilerine göre yoğun bakım infeksiyonlarının yaklaşık % 5-10' unda etken olduğu saptanan *S.aureus* suşlarının % 60-95'ini metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır³¹. Bizim çalışmamızda da bu oran % 60 olup benzer çalışmalarda ise %62-100 olarak verilmiştir^{1,9,11,12,27,32}.

Sonuç olarak teşhis, tedavi ve korunma alanlarındaki ilerlemelere rağmen VİP hala HI' ler içerisinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Her hastane kendi mikrobiyolojik florasını ve direnç paternini bilerek, erken ve doğru tedavi ile mortaliteyi azaltabilir. Doğru ampirik tedavi yaklaşımı için mikrobiyolojik veriler çok önemlidir. Böylelikle yoğun antibiyotik kullanımı ve bunu takiben gelişebilecek yüksek direnç oranları da kontrol altına alınabilecektir.

Kaynaklar

1. Abbas F, Avcı Z, Çağatay AA, Özsüt H, Çakar N, Eraksoy H: Yoğun bakım birimi hastalarının endotrakeal aspiratlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, III Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, s.95, Nevşehir (2007)
2. Ağca H: Yoğun bakımda antibiyotik duyarlılıkları, Journal of Clinical and Analytical Medicine 2013;4(1):27-29
3. Aybar M, Topeli A: Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni epidemiyolojisi, Yoğun Bakım Derg 2001;1(1):41-46
4. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
5. Avcı Z, Abbas F, Çağatay AA, Özsüt H, Esen F, Eraksoy H: Yoğun bakım birimi hastalarının endotrakeal aspiratlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz yapımı, III Ulusal Yoğun Bakım infeksiyonları simpozyumu Kitabı, s.94, Nevşehir (2007)
6. Aydın S, Ünal E, Karakoç ZÇ, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H: Yoğun bakım biriminde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek *Acinetobacter* cinsinden bakterilerde antibiyotik direnç durumları, III Ulusal Yoğun Bakım infeksiyonları simpozyumu Kitabı, s.94, Nevşehir (2007)
7. Beardsley J R, Williamson J C, Johnson J W, Ohl C A, Karchmer T B, Bowton D L: Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia, CHEST 2006; 130:787-793
8. Beşir A, Bayramoğlu G, Ulusoy H, Geze Ş, Ertürk E, Tosun İ, Özem İ: KTÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ' de trakeal aspiratlardan izole edilen Mikroorganizmaların retrospektif değerlendirilmesi, III Ulusal Yoğun Bakım infeksiyonları simpozyumu Kitabı, s.98, Nevşehir (2007)
9. Birinci A, İşler H, Darka Ö, Çoban AY, Acuner İÇ, Durupınar B: Erişkin yoğun bakım hastalarına ait trakeal aspirasyon örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik dirençleri, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve infeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, s.288, Antalya (2005)
10. Chawla R: Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries, J Infect Control 2008;36:S93-100
11. Demirdağ K, Cihangiroğlu M, Yüce P, Özden M, Kalkan A: Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, Klimik Derg 2003; 16(2):68-72
12. Deveci A, Yazıcıoğlu Ö, Mülâyim G: Yoğun bakımda yatan hastaların derin trakeal aspirat kültür sonuçlarının değerlendirilmesi, III Ulusal Yoğun Bakım infeksiyonları simpozyumu Kitabı, s.86, Nevşehir (2007)
13. Hamidi A A, Kapmaz M, Çağatay AA, Yıldırım A, Tuğrul S, Özsüt H, Eraksoy H: Acil cerrahi yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek patojenler ve direnç durumları, III Ulusal Yoğun Bakım infeksiyonları Simpozyumu Kitabı, s.94, Nevşehir (2007)
14. İris NE, Ersöz Arat M, Yıldırım T, Çetmeli G, Hakyemez İN, Türkmen A: Yoğun bakım hastalarına ait üç yıllık dönemde trakeal aspirasyon örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik direnç oranlarının değişimi, III Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, s.88, Nevşehir (2007)
15. Karacan Ö, Altaş O, Savaş Ş, Akçay Ş, N Çelik N, Öner Eyuboğlu F, Timurkaynak F: Yoğun bakım ünitelerimizdeki alt solunum yolu infeksiyonları: 3 yıllık analiz, Yoğun Bakım Derg 2004;4(1):61-68
16. Karakeçe E, Demiray V, Çiftçi İ H: Trakeal aspirat örneklerinden mikroorganizma profili ve antibiyotik direnç durumu, ANKEM Derg 2012;26(Ek 1)
17. Kett D H, Cano E, Quartin A A, Mangino J E, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella GE, Julio A, Ramirez JA: Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study, Lancet Infect Dis 2011; 11: 181-89
18. Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE, Micek ST, Niederman MS, Ost D, Paterson DL, Segreti J: Health Care-Associated Pneumonia (HCAP): A critical appraisal to improve identification, management, and outcomes—proceedings of the HCAP summit, Clinical Infectious Diseases 2008; 46:296-334
19. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Scott L B, Rodino F J: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia, Chest 2006;129;1210-121810
20. Kollef M H, Shorr A, Tabak Y P, Liu L Z and Johannes R S: Epidemiology and Outcomes of Health-care-Associated Pneumonia results from a large US database of culture-positive pneumonia, CHEST 2005; 128:3854-3862
21. Kurultay N, Aran G, Gündoğdu N, Güngör S: Yoğun bakım ünitelerinde alt solunum yolu örneklerinden saptanan nonfermantatif gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2012;26(Ek 1).14
22. Laessig AK, Maryland SS: End points in hospital-acquired pneumonia and/or ventilator-associated pneumonia clinical trials: Food and Drug Administration perspective; Clinical Infectious Diseases 2010; 51(S1):S117-S119
23. Öncül O: Ventilatörle ilişkili pnömonilerin tedavisi, III. Yoğun Bakım İnfeksiyonları simpozyumu kitabı Nevşehir 2007 : s 35-38
24. Rea-Neto A, Youssef N C M, Fabio T, Brunckhorst F, Ranieri V M, Reinhart K and Sakr Y: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature, Critical Care 2008; 12: doi:10.1186/cc6877
25. Ronald N R: Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial

pneumonia, Clinical Infectious Diseases 2010; 51(S1):S81-S87

26. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos M A, Alcon A, Lledo R, Asenjo M A and Maldonado A: Noninvasive versus invasive microbial investigation in Ventilator-associated pneumonia evaluation of outcome, Am J Respir Crit Care 2000;162;s 119-125

27. Şafak B, Çiftçi H, Kızıldı N, Aktepe O C, Çetinkaya Z, Altındış M: Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat sonuçları: 2004-2006 yılları sonuçları, ANKEM Derg 2007;21(2):81-85

28. Sevinç C: Ventilatör ilişkili Pnömoninin Non-invaziv ve İnvaziv Yöntemlerle Mikrobiyolojik Tanısı, Yoğun Bakım Derg 2007;7(3):287-291

29. Sorbello A, Komo S, Valappil T, Nambiar S: Registration Trials of Antibacterial Drugs for the Treatment of Nosocomial Pneumonia, Clinical Infectious Diseases 2010; 51(1):36-41

30. Spellberg B and Talbot G: Recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia, Clin Infect Dis. 2010 August 1; 51(1): 150-170

31. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Türk Toraks Derg 2010; 10 (2):3-28

32. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Bozkurt F, Ayaz C: Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda derin trakeal aspirat kültürlerinin değerlendirilmesi, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon

Hastalıkları Kongresi Kitabı, s.290-91, Antalya(2005)

33. Vincent J L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Claude D. Martin C D, Jeffrey RM, Gomersall LC, Reinhart K for the EPIC II Group of investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units, JAMA 2009;302: 2323-29

34. Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V: Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and Impact of antimicrobial resistance, J. Med Assoc Thai 2010; 93(Suppl. 1): 126-138

35. Yalçın A N: Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç. Yalçın A N, Hakan R eds: Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyonlar, s 101-107, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul (2009)

36. Yüce A, Yapar N, Oya Eren O: İzmir Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi yoğun bakım hastalarından izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobakter spp. suşlarının 2000-2002 ve 2003-2006 yıllarında saptanan antibiyotik duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bul 2009; 43: 195-202 Mikrobiyol Bul 2009; 43: 195-202

37. Zilberberg M D, Shorr A F, Micek S T, Mody S H and Kollef M H: Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care associated pneumonia: A single-center experience, Chest 2008;134;963-968.