

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Ayşe ERTÜRK¹, Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK², Ersin KÖKSAL³, Zeynep ŞENTÜRK KÖKSAL², Songül ÖZYURT⁴

¹Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

²Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, RİZE

³Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, RİZE

⁴Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, RİZE

ÖZET

Yoğun bakım üniteleri gibi enfeksiyon yönünden riskli birimler başta olmak üzere hastanelerde üreyen mikroorganizma çeşitliliğinin bilinmesi, antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi, akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemleri açısından son derece önemlidir. Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde Şubat 2010-Şubat 2011 döneminde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bakterilerin tanımlanması klasik yöntemlerle yapılmış, antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile çalışılarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Toplam 892 örneğin 297 (% 33)'sinde üreme saptanmış, üreyen mikroorganizmaların 152 (% 51)'si Gram-negatif, 102 (% 34)'si Gram-pozitif bakteri ve 43 (% 14)'ü *Candida* spp. olarak belirlenmiştir. Mikroorganizmaların 137'si solunum yolu, 87'si kan, 54'ü idrar ve 19'u yara yeri örneklerinden izole edilmiştir. En sık izole edilen Gram-negatif bakteri 58 (% 38) izolatla *Pseudomonas* spp. iken bunu sırasıyla 29 (% 19) *Escherichia coli*, 25 (% 16) *Acinetobacter* spp., 22 (% 14) *Klebsiella* spp. ve 18 (% 12) diğer Gram negatif bakteriler (8 *Citrobacter* spp., 7 *Enterobacter* spp., 2 *Proteus* spp. ve 1 *Serratia* spp.) izlemiştir. *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae*'lere en etkili antibiyotikler amikasin ve imipenem, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. için sefepim olarak belirlenmiştir. Gram pozitif bakterilerden 68 (% 67)'i koagülaz negatif stafilokok (KNS), 19'u *Staphylococcus aureus*, 12'si *Enterococcus* spp. ve 3'ü *Streptococcus pneumoniae* olarak saptanmıştır. Metisilin direnci KNS'larda da, *S.aureus*'da da % 74 olarak bulunmuştur. Bu gibi veriler yoğun bakım ünitesinde enfeksiyonlara yönelik önlemlerin ve ampirik tedavilerin uygun yapılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, nozokomiyal enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi

SUMMARY

Microorganisms Isolated from Various Clinical Samples and their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Unit Patients

It is extremely important to identify the predominant infecting organisms and antibiotic resistance profiles in hospitals primarily departments at risk for infection such as intensive care units in terms of rational use of antibiotics and hospital infection control measures. In this study, it was aimed to determine the antibiotic resistance rates of microorganisms isolated from various clinical specimens of intensive care unit patients in our hospital between February 2010 and February 2011. Microorganisms were identified by conventional methods, antibiotic susceptibilities were determined by using Kirby-Bauer disk diffusion method and evaluated according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. Growth was detected in 33 % out of 897 samples and 297 microorganisms consisting of 152 (51 %) Gram positive, 102 (34 %) Gram negative bacteria and 43 (14 %) *Candida* species were isolated. One hundred and thirty seven microorganisms were isolated from respiratory specimens, 87 from blood, 54 from urine and 19 from wound samples. The most frequently isolated Gram-negative bacteria was *Pseudomonas* spp. (n=58, 38 %), followed by *Escherichia coli* (n=29; 19 %), *Acinetobacter* spp. (n=25; 16 %), *Klebsiella* spp. (n=22; 14 %), and other Gram-negative bacteria [(n=18; 12 %); 8 *Citrobacter* spp., 7 *Enterobacter* spp., 2 *Proteus* spp., 1 *Serratia* spp.]. The most effective antibiotics were amikacin and imipenem for *E.coli*, *Klebsiella* and other *Enterobacteriaceae* and cefepime for *Pseudomonas* and *Acinetobacter* spp. Among Gram positive bacteria 68 (67 %) were coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), 19 were *Staphylococcus aureus*, 12 were *Enterococcus* spp. and 3 were *Streptococcus pneumoniae*. Methicillin resistance rate was 74 % in CNS and *S.aureus*. These data may contribute to making the appropriate empirical treatments and the measures for the intensive care unit infections.

Keywords: antibiotic susceptibility, intensive care unit, nosocomial infection

İletişim adresi: Ayşe Ertürk, Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

Tel: (0464) 213 04 92/1719

e-posta: ayseace25@hotmail.com

Alındığı tarih: 22.09.2011, yayına kabul: 05.12.2011

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.27 (18 Mayıs- 22 Mayıs 2011, Kızılağaç-Manavgat)

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi edilen hasta grubu, invazif girişimlerin sıklıkla uygulandığı, genel durum bozukluğu nedeni ile diğer hastalara göre hastanede kalış süreleri daha uzun olan ve sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik uygulanan hastalardır⁽³⁰⁾. Bu yüzden yoğun bakım hastaları, hastane infeksiyonlarına (Hİ) yol açabilen pek çok risklerle karşı karşıyadır⁽²²⁾.

Hastanelerde yatan hastaların sadece % 5-10'u YBÜ'de tedavi görmelerine rağmen, tüm Hİ'nin % 20-25'i bu birimlerde ortaya çıkmaktadır⁽⁹⁾. Bu ünitelerin Hİ oranları, diğer cerrahi ya da medikal servislere göre 5-10 kat daha fazladır⁽³⁰⁾. Hİ'ları hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir ve özellikle YBÜ gibi yüksek riskli alanlarda yatan hasta grubunda ciddi tehdit oluşturmaktadır⁽¹¹⁾.

YBÜ'lerinde gelişen hastane infeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi kendi ünitesi içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir⁽³⁰⁾. Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır⁽²⁹⁾. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan Hİ'nin gelişiminde önemli rol oynamaktadır⁽²⁹⁾. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu değişik Hİ'ndan sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır^(29,30).

Antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, özellikle kritik hastaların ampirik tedavi seçiminde çok önemli bir sorundur. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonlar sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, yanı sıra hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik ciddi medikal komp-

likasyonlarda artışla sonlanmaktadır⁽²⁹⁾.

Bu nedenle, zaman içinde değişime açık, kesintisiz ve sürekli gözetim gerektiren nozokomial infeksiyonlara yönelik etkili önlemlerin alınması ve gerek ampirik, gerekse kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavi yapılabilmesi için YBÜ'lerinde sıkça saptanan etkenlerin ve bunların duyarlı oldukları antibiyotiklerin bilinmesi, farklı vücut bölgelerine göre bu duyarlılık paternlerinin düzenli olarak izlenmesi ve tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesi gerekir. Sürveyans çalışmaları, gerçek sorunların saptanmasında ve uygulanan politikaların başarılı olup olmadığının değerlendirilmesinde yol göstericidir⁽⁹⁾.

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde izole edilen hastane infeksiyonu etkeni olan veya olmayan mikroorganizmaların epidemiyolojik profilini belirlemek ve izole edilen suşlarda antibiyotik direncini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi 250 yatak kapasiteli olup hastanemizde hem dahili hem de cerrahi yoğun bakım gerektiren hastalara hizmet veren 14 yataklı Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (AYBÜ) bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında yatan 295 hastadan alınan toplam 892 örnek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Klinik örnekler EMB ve kanlı agara; kan örnekleri bifazik Rosmedia (GBL, Türkiye) besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlerine uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanmıştır. Solunum yolu örnekleri bronkoalveolar lavaj (BAL), balgam ve trekeal aspirattan oluşmuştur. Balgam ve yara yeri örnekleri Gram boyama ile lökosit varlığı açısından değerlendirilmiştir. Rosmedia hemokültür şişelerindeki üreme bir hafta süresince hergün kontrol edilmiştir.

Üreme sonrası mikroorganizmalar koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Gram-pozitif bakteriler için katalaz, koagülaz, PYR testleri, eskülin hidrolizi, % 6.5'lük NaCl'de

üreme özellikleri incelenmiştir. Gram-negatif izolatların identifikasyonunda ise oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) kullanılmıştır. Kalite kontrol suşları olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmek için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽⁵⁾ önerileri doğrultusunda buyyon içinde McFarland 0.5 bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak Müller-Hinton agara sürüntü ekim yapılmıştır.

Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse, Türkiye) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır. Antibiyotiklerin duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Metisilin direncini saptamada sefoksitin disk difüzyon testi kullanılmıştır⁽⁵⁾.

Hasta verilerine Enfeksiyon Kontrol Ekibi tarafından aktif ve laboratuvara dayalı yapılan sürveyans verilerinden ulaşılmıştır. Sürveyans bilgileri ve hastane enfeksiyonları tanuları Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) tanı kriterlerine dayanılarak kaydedilmiştir⁽¹⁶⁾.

Hastaneye yatış süresinde enfeksiyon hastalığı veya hastalığının inkübasyon dönemine ilişkin bulguları olmayan hastalarda, hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastanın hastaneye yatışı sırasında enfeksiyonu varsa, bu enfeksiyondan farklı anatomik bölgede 48 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar ve aynı anatomik bölgede klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyondan sonra oluşan yeni enfeksiyonlar atak enfeksiyon olarak kabul edilmiştir. Hİ insidans dansitesi = (Hastane enfeksiyonu sayısı/Hasta günü) x 1000 ile, Hastane enfeksiyonu insidansı (%) = (Belirli bir zaman diliminde saptanan hastane enfeksiyonu sayısı/Aynı zaman diliminde yatan hasta sayısı) x 100 şeklinde hesaplanmıştır. Bu verilerden AYBÜ'ndeki bir yıllık Hİ hızı, Hİ'nin sistemlere göre dağılımı, enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik direnci belirlenmiştir⁽¹⁶⁾.

BULGULAR

YBÜ'de yatan 295 hastadan alınan toplam 892 klinik örnek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Bu örneklerin 487 (% 55)'inde üreme olmamış, 83 (% 9)'ünde normal flora elemanları üremiş, 25 (% 3)'i kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Toplam 121 hastanın 297 (% 33) klinik örneğinden ise etken olabilecek mikroorganizmalar izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların 137'si solunum yolu (% 46), 87'si kan (% 29), 54'ü idrar (% 18) ve 19'u yara yeri (% 6) örneklerinden izole edilmiştir.

Üreyen mikroorganizmaların 152'si (% 51) Gram-negatif, 102'si (% 34) Gram-pozitif bakteri ve 43'ü (% 14) maya idi. Mayalara germ tüp yapılmış ve 28'i *Candida albicans*, 15'i *Candida* spp. olarak identifiye edilmiştir. En sık izole edilen Gram-negatif çomak 58 (% 38) izolatla *Pseudomonas* spp. iken bunu sırasıyla 29 (% 19) *E.coli*, 25 (% 16) *Acinetobacter* spp., 22 (% 14) *Klebsiella* spp. ve 18 (% 12) diğer Gram-negatif çomaklar (8 *Citrobacter* spp., 7 *Enterobacter* spp., 2 *Proteus* spp. ve 1 *Serratia* spp.) izlemiştir. 29 *E.coli* suşunun 10'u, 22 *Klebsiella* spp.'nin 4'ü genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif bulunmuştur. *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae*'lerde en etkili antibiyotikler amikasin ve imipenem olarak belirlenmiştir. *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'de ise amikasin direnç oranları sırasıyla % 38 ve % 80, imipeneme direnç % 21 ve % 92 olmuştur. Gram-negatif çomakların antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yüziki Gram-pozitif kok suşunun 68'i (% 67) koagülaz negatif stafilokok (KNS), 19'u *Staphylococcus aureus*, 12'si *Enterococcus* spp. ve 3'ü *Streptococcus pneumoniae* olarak saptanmıştır. Metisilin direnci KNS'larda da, *S.aureus*'da da % 74 olarak bulunmuştur. Gram-pozitif koklarda en etkili antibiyotikler vankomisin (% 100) ve linezolid (% 100) olarak saptanmıştır. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin direnci % 25, yüksek düzey streptomisin direnci % 50 olarak bulunmuştur. Gram-pozitif kokların antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir

Tablo 1. Gram-negatif çomaklarda antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	Pseudomonas spp. n:58	E.coli n:29	Acinetobacter spp. n:25	Klebsiella spp. n:22	Diğer Enterobacteriaceae n:18
Ampisilin	-	62	-	-	-
Amoksisilin-klavulanik asit	-	48	-	27	67
Sefazolin	-	45	-	32	78
Seftazidim	17	31	88	23	6
Seftriakson	-	34	-	27	11
Sefepim	66	34	96	27	6
Piperasilin-tazobaktam	47	24	80	23	6
Meropenem	22	3	76	0	0
İmipenem	21	7	92	0	0
Amikasin	38	0	80	0	0
Gentamisin	55	14	76	23	17
Siprofloksasin	53	31	88	18	22
Levofloksasin	52	21	44	14	0
TMP-SMX ¹	-	24	88	27	33

¹TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, -: denenmedi.

Tablo 2. Gram-pozitif koklarda antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	KNS ¹ n:68	S.aureus n:19	Enterococcus spp. n:12
Vankomisin	0	0	0
Penisilin	97	95	100
Eritromisin	74	53	50
Gentamisin	53	53	25 ³
Streptomisin	-	-	50 ⁴
TMP-SMX ²	40	16	-
Siprofloksasin	59	47	-
Ampisilin	-	-	67
Linezolid	0	0	0
Tetrasiklin	35	63	-

¹KNS: Koagülaz negatif stafilokok,

²TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol,

³YDGD: Yüksek düzey gentamisin direnci,

⁴YDSD:Yüksek düzey streptomisin direnci.

YBÜ'nde yatan 295 hastanın 49'unda (% 17) Hİ geliştiği, atak sayısının 69 olduğu, Hİ insidans hızının 21/1000 hasta günü olduğu görülmüştür.

Tablo 3. En sık saptanan hastane infeksiyonlarına göre mikroorganizmaların dağılımı.

Etken	Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) (n=9, % 13)			Pnömoni (n=38, % 55)		KDİ ¹ (n=10, % 14)	Cilt, yumuşak doku inf. (n=3, % 4)		CAİ ² (n=3, % 4)
	Kateter ilişkili ÜSİ (n=6)	Semptomatik ÜSİ (n=2)	Asemptomatik bakteriyüri (n=1)	NP ³ (n=20)	VİP ⁴ (n=18)	Primer bakteremi	Dekübitüs inf. (n=2)	Yumuşak doku inf. (n=1)	Derin insizyonel
Paeruginosa	3	1		10	7	1	1		
Acinetobacter spp.				4	8	1			1
E.coli	2			2		1		1 ⁴	2
K.pneumoniae		1 ⁵							
Enterobacteriaceae				2	2 ⁶				
KNS ⁷					1				
S.aureus				1					
Enterococcus spp.			1			6			
Candida spp.	1					1			
S.maltophilia				1					
Citrobacter diversus							1		

¹KDİ: Kalp damar infeksiyonu, ²CAİ:Cerrahi alan infeksiyonu, ³NP: Nozokomiyal pnömoni, ⁴VİP: Ventilatör-ilişkili pnömoni, ⁵Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, ⁶İBL: İndüktenebilir beta-laktamaz pozitif, ⁷KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

İnfeksiyon bölgelerine bakıldığında atakların 38'inde (% 55) pnömoni (bunun 18'inde VİP), 10'unda (% 14) primer kan dolaşımı infeksiyonu, 9'unda (% 13) üriner sistem infeksiyonu (bunun 6'sında katater ilişkili üriner sistem infeksiyonu), 3'ünde (% 4) derin insizyonel CAİ, 3'ünde (% 4) yumuşak doku infeksiyonu tesbit edilmiştir. Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitesi kayıtlarına geçen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 3'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerindeki Hİ'nin tanımlanması, epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve tedavi yaklaşımı açısından gereklidir⁽²⁷⁾. Bu birimlerdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek ise hem ampi-

rik tedavide yol gösterici olmak hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir⁽⁸⁾.

YBÜ'lerde dirençli mikroorganizmaların neden olduğu birçok Hİ'de infeksiyonun kaynağı, giriş yeri civarının kolonizasyonu ve kontaminasyonudur. Hastaların flora bölgelerinin yoğun kolonizasyonu ile bu mikroorganizmaların o kişide endojen kaynaklı infeksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca etken mikroorganizmaların diğer hastalara da sağlık personellerinin elleri ve medikal araçlar aracılığıyla taşınabileceği gerçeği de önemlidir. Hastane personelinin çoklu dirençli enterokokları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Enterobacteriaceae* üyesi bakterileri ellerinde veya dışkılarında taşıyarak hastalara geçişte kaynak oluşturabildiği, etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin zaman içinde ve bölgesel olarak farklılıklar gösterebildiği bildirilmektedir^(3,8,9,30).

Yetmiş beş ülkenin 1265 YBÜ'ni içeren "European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)" çalışması olarak bilinen "Avrupa Yoğun Bakım İnfeksiyonları Prevelans Çalışması"nda infekte hastalarda; pozitif izolatların % 62'si Gram-negatif, % 47'si Gram-pozitif bakteriler, % 19'u mantar olarak tesbit edilmiştir⁽²⁸⁾. Ülkemizde daha önce çalışma yapan Kiremitçi ve ark.⁽¹⁸⁾ YBÜ'de izole edilen kökenlerin yarıdan fazlasını (% 54) Gram-negatif, yaklaşık olarak üçte birini (% 32.6) Gram-pozitif bakteri olarak bildirmişlerdir. Saltoğlu ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada % 54.1 Gram-negatif, % 41.1 Gram-pozitif bakteriler ve % 4.7 kandida türleri izole edilmiştir. Son zamanlarda yapılan Göktaş ve ark.⁽¹²⁾'nin çalışmasında Gram-negatif bakterilerin oranı % 59.3, Gram-pozitiflerin oranı ise % 40.7 olarak bulunmuştur. Ak ve ark.⁽¹⁾ Hİ tanısı alan 135 hastanın 112 (% 83)'sinde yapılan mikrobiyolojik belirlemede % 68.8 Gram-pozitif, % 27.6 Gram-negatif bakteri, % 3.6 mantar etkenleri tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda toplam 892 örneğin 297 (% 33)'sinde üreme tesbit edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalardan Gram-negatif çomakların % 51 oranla ilk sırada olduğu (152 suş), bunu Gram-pozitif kokların % 34 oranla takip ettiği (102 suş) ve yine daha az oranda % 14 *Candida* spp.'nin (43 suş) izole edildiği saptanmıştır. Sonuçlarımız,

bize YBÜ'de Gram-negatif çomakların daha sık etken olarak izole edildiğini ve floraya hakim olduklarını göstermiştir.

Küçükbayrak ve ark.⁽²⁰⁾'nin çalışmasında en sık infeksiyon etkenleri *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Klebsiella* türleri ve *E.coli*'dir. Kiremitçi ve ark.⁽¹⁸⁾'nin çalışmasında YBÜ'nde izole edilen mikroorganizmalar *Acinetobacter* türleri (% 28.4), *S.aureus* (% 19.8), *Candida* (% 13.4) ve *P.aeruginosa* (% 8.1) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık izole edilen Gram-negatif bakteri 58 (% 38) izolatla *Pseudomonas* spp. iken bunu sırasıyla 29 (% 19) *E.coli*, 25 (% 16) *Acinetobacter* spp., 22 (% 14) *Klebsiella* spp. ve 18 (% 12) diğer Gram negatif çomaklar (8 *Citrobacter* spp., 7 *Enterobacter* spp., 2 *Proteus* spp. ve 1 *Serratia* spp.) izlemiştir. Gram pozitif koklardan 68 (% 67)'i koagülaz negatif stafilkok (KNS), 19'u *S.aureus*, 12'si *Enterococcus* spp. ve 3'ü *S.pneumoniae* olarak saptanmıştır. Bu sonuç, YBÜ'de oluşan orta ve ciddi infeksiyonlarda ampirik antibiyotik seçiminin öncelikle Gram-negatif çomakları kapsayacak ve antipsödomonal özelliği olan gruptan seçilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda incelenen örneklerde üreyen mikroorganizmaların 137'si solunum yolu (% 46), 87'si kan (% 29), 54'ü idrar (% 18) ve 19'u yara yeri (% 6) kültürlerinden izole edilmiştir. Elde edilen oranların örneklerin alındığı bölgelerde oluşabilecek Hİ sıklığı oranlarıyla benzer olup olmadığının belirlenmesi için sürveyans raporlarından retrospektif olarak verilere bakılmıştır. Bir yıllık sürede yoğun bakımda yatan 295 hastanın 49'unda (% 17) Hİ geliştiği, 3285 hasta gününde 69 atak tesbit edildiği, Hİ insidans hızının 21/1000 hasta günü olduğu görülmüştür. YBÜ'nde en sık gözlenen atağın pnömoni 38 (% 55) ve bunun 18 (% 47)'inin VİP olduğu, bunu % 14 oranla kan dolaşımı infeksiyonu ve % 13 oranla üriner infeksiyonunun takip ettiği, CAİ ve cilt-yumuşak doku infeksiyonu oranlarının % 4 olduğu belirlenmiştir. Bu sistemlere ait Hİ oranları ile ilgili bölgelerden alınan örneklerdeki üreme oranları benzer bulunmuştur.

YBÜ'de gelişen infeksiyonların % 60'dan çoğunu ventilatör ilişkili pnömoniler, kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonları ve intravas-

küler cihaz ilişkili primer kan dolaşımı infeksiyonları oluşturmaktadır⁽¹⁹⁾. Klinik sepsis, kateter infeksiyonları ve cerrahi alan infeksiyonları da değişik oranlarda görülmektedir⁽²⁾. EPIC II çalışmasında; 13,796 erişkin hastanın % 51'inin infekte ve % 71'inin antibiyotik almakta olduğu; % 64'ünün solunum kaynaklı infeksiyonu olduğu ve mikrobiyolojik kültür sonuçlarının % 70 oranında pozitif bulunduğu rapor edilmiştir⁽²⁸⁾. De Oliveira ve ark.⁽¹⁰⁾ infeksiyon dağılımını şöyle rapor etmişlerdir: idrar yolu (n=144; % 37.6), pnömoni (n=98; % 25.6), sepsis (n=58; % 15.1), CAİ (n=54; % 14.1) ve diğer infeksiyonlar (n=29; % 7.7).

İnfeksiyonların sistemlere göre dağılımları değerlendirildiğinde solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonları, dünyada ve ülkemizde olduğu gibi, hastanemizde de ilk sıralarda yer almaktadır^(3,12,17). Yoğun bakım ünitelerinde görülen infeksiyonların % 25'inden fazlası nozokomiyal pnömoni olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹²⁾.

Ülkemizdeki bazı çalışmalarda nozokomiyal pnömoni ilk sırada yer almasa da çoğu çalışma bu görüşü destekler niteliktedir⁽¹²⁾. Akın ve ark.⁽³⁾ nozokomiyal pnömoninin kendi hastanelerinde en sık görülen (% 41) Hİ olduğunu bildirmişlerdir. İnfeksiyonların dağılımına bakıldığında; Trakya Üniversitesi Hastanesi'nden Otkun ve ark.⁽²³⁾ ilk üç sıradaki hastane infeksiyonlarını üriner sistem (% 31.5), alt solunum yolu (% 21.9) ve cerrahi alan (% 20.7); GATA'dan Görenek ve ark.⁽¹³⁾ üriner sistem (% 25.7), cerrahi alan (% 24.6) ve bakteriyemi (% 20.4); Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden Mamikoğlu ve ark.⁽²¹⁾ üriner sistem (% 27.6), alt solunum yolu (% 20.6) ve cerrahi alan (% 14.4) infeksiyonları olarak bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılan çalışmada Karahocagil ve ark.⁽¹⁷⁾ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde en sık görülen hastane infeksiyonlarını sırasıyla % 48.2 ile pnömoni, % 19.6 ile üriner sistem infeksiyonları, % 18.7 ile cerrahi alan infeksiyonu ve % 13.4 ile primer kan dolaşımı infeksiyonu olarak belirlemişlerdir. Ak ve ark.⁽¹⁾ bir yıllık prospektif kohort çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde Hİ oranlarını % 36.3 bakteriyemi, % 30.4 ventilatör ilişkili pnömoni, % 18.5 kateter ilişkili üriner sistem

infeksiyonu, % 7.4 santral kateter infeksiyonu, % 5.9 kutanöz infeksiyon ve % 1.3 menenjit olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda ilk sırayı pnömoni almış, ikinci sıklıkta kan dolaşımı infeksiyonu ve üriner sistem infeksiyonu tesbit edilmiştir.

Etken mikroorganizmalar sistem infeksiyonlarına göre de değişkenlik göstermektedir. VİP ve üriner sistem infeksiyonlarında sıklıkla Gram-negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli* etken olarak izole edilirken, kan dolaşımı ve cerrahi alan infeksiyonlarında Gram-pozitif bakteriler, KNS, *S.aureus* ve enterokok türleri etken olarak görülmektedir⁽³⁾. Alp ve ark.⁽⁴⁾ YBÜ'deki hastane pnömonisi etkenlerini değerlendirmişler, Gram-negatif bakterilerden *A.baumannii* ve *Paeruginosa*'yı en sık etkenler olarak; ayrıca, Gram-pozitif bakterilerden *S.aureus*'un önde gelen etken olduğunu bildirmişlerdir. Sevinç ve ark.⁽²⁶⁾ da hastane pnömonili olgularda benzer etken dağılımı bildirmişlerdir. Göktaş ve ark.⁽¹²⁾ bu sonuçlara paralel olarak, aynı mikroorganizmaları hastane pnömonisinin en sık etkenleri olarak saptamışlardır. Ak ve ark.⁽¹⁾ YBÜ'lerinde en yaygın infeksiyonların kan dolaşımı infeksiyonları şeklinde görüldüğünü, en sık izole edilen etkenin Gram-negatifler ve % 25 oranla *P.aeruginosa* olduğunu, bunu *S.aureus* (% 21.4)'un takip ettiğini, *E.coli*'nin % 18.7 ve *A.baumannii*'nin % 16.9 oranlarında yer aldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da pnömonide en sık etkenlerin *Pseudomonas* spp. (% 44.7) ve VİP'de en sık etkenin *Acinetobacter* spp. (% 21.0) olduğu tesbit edilmiştir.

YBÜ'lerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona ve infeksiyona hatta epidemilerine yol açmakta, sonuçta YBÜ infeksiyonlarında tedavi güçlüğüne neden olmakta ve mortalite oranlarını artırmaktadır⁽²⁹⁾. Küçükbayrak ve ark.⁽²⁰⁾ *P.aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu antibiyotikleri sırasıyla piperasilin-tazobaktam (% 37.5), seftazidim (% 33.3), sefepim (% 33.3) ve amikasin (% 22.2) olarak bildirmişlerdir. *Acinetobacter* türleri ise % 75 oranında meropeneme duyarlı bulunmuştur. Çakır-Edis ve ark.⁽⁶⁾ *Acinetobacter* türlerini en fazla imipeneme (% 35) duyarlı bulmuşlardır.

Kiremitçi ve ark.⁽¹⁸⁾ *Paeruginosa* suşlarında imipenem direncini % 48.2, amikasin direncini % 42.8; *Acinetobacter* türlerinde ise imipenem direncini % 59.7, amikasin direncini % 83.9 olarak bulmuşlardır. Gökteş ve ark.⁽¹²⁾ *Paeruginosa* suşlarında imipenem direncini % 27.2, amikasin direncini % 18.1, *Acinetobacter* türlerinde sefalosporin direncini % 100, karbapenem direncini % 55 olarak rapor etmişlerdir. *E.coli*'de % 70, *Klebsiella* türlerinde % 93.7 oranında GSBL pozitifliği tesbit etmişler, bu yüksek oranların aynı suşların çapraz yayılımına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'de imipeneme direnç oranları sırasıyla % 21 ve % 92, amikasin direnç oranları ise % 38 ve % 80 olarak bulunmuştur. *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae*'lerde ise en etkili antibiyotikler amikasin ve imipenem olarak belirlenmiştir. *Pseudomonas* spp.'de karbapenem direncinin daha az olması olumlu bulunurken üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolon dirençlerinin yüksek oranda bulunması bu gruptaki antibiyotiklerin dikkatle kullanılması gerekliliğini bir kez daha göstermiştir. *Acinetobacter* spp.'de karbapenem ve amikasin gibi birçok antibiyotiğe direncin yüksek oranlarda tesbit edilmiş olması, diğer antibakteriyellere duyarlılık oranlarının % 4 ile % 28 gibi düşük olması, çoğul direncin bu suşlar arasında yaygın olabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁴⁾. *Acinetobacter* spp.'de kolistin, tigesiklin, netilmisin duyarlılık testlerinin de rutin incelemeler arasına alınması gerekliliği görülmüştür.

Gram-pozitif bakteriler YBÜ'lerinde ciddi seyirli infeksiyonlara neden olan patojenler olup metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) giderek artan sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır⁽³⁾. Çalışmamızda Gram-pozitif bakterilerden 68 (% 67)'i koagülaz negatif stafilokok (KNS), 19'u *S.aureus*, 12'si *Enterococcus* spp. ve 3'ü *S.pneumoniae* olarak saptanmıştır. Metisilin direnci KNS'larda ve *S.aureus*'da % 74 olarak bulunmuştur. Küçük-bayrak ve ark.⁽²⁰⁾ izole edilen stafilokok suşlarında oksasiline duyarlılığını % 42.8 bulmuşlardır. Özer ve ark.⁽²⁴⁾ metisilin dirençli *S.aureus* oranını % 85 olarak bildirmişlerdir. Kiremitçi ve ark.⁽¹⁸⁾ *S.aureus* izolatlarının % 81.7'sini, KNS izolatları-

nın % 88.4'ünü metisiline dirençli bulmuşlardır. Gökteş ve ark.⁽¹²⁾ *S.aureus* izolatlarının % 90.3'ünü, KNS izolatlarının % 81.8'ini oksasiline dirençli bulmuşlardır.

Sonuçlarımızda; KNS, *S.aureus* ve enterokoklarda penisilin direnci sırasıyla % 97, % 95 ve % 100 olarak bulunmuştur. Bu durumun örnek sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Her üç mikroorganizmada da vankomisin direncinin olmaması yanı sıra linezolid direncinin de olmadığı görülmüştür. Enterokokların birçok antimikrobiyal ajana karşı intrinsik dirençli olmaları ve bazı türlerinin bu bakterilere etkili az sayıdaki antibiyotiğe çoklu direnç göstermeleri tedavide güçlüğe neden olmaktadır⁽⁷⁾. Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı görülen direnç, beta-laktamlar ile arasındaki sinerjistik etkinin ortadan kalkmasına yol açması nedeniyle tedavide olumsuzluklara sebep olmaktadır⁽¹⁵⁾. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında çeşitli çalışmalarda yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) için % 8-65, yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) için ise % 18-57 arasında değişen oranlar bildirilmiştir⁽⁷⁾. Hoşgör ve ark.⁽¹⁵⁾ bu oranları sırasıyla % 30 ve % 28 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında YDGD oranının % 25, YDSD oranının ise % 50 olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda izole edilen yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığının oldukça yüksek oranda saptanması ile, enterokok infeksiyonlarında yapılacak tedavilerde YDAD'nin dikkate alınması ve YDAD çalışmasının rutine geçirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Enterokok endokarditi ve menenjit gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde, beta-laktam ve aminoglikozid grubu bir antibiyotik kombinasyonu, eğer bunlara direnç var ise glikopeptid antibiyotik seçilmesi gereklidir. Linezolidin de glikopeptid antibiyotiklere alternatif olabileceği düşünülmekle birlikte enterokoklara karşı bakteriyostatik etkili olması nedeniyle endokardit, menenjit gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Ayrıca YBÜ'de metisilin direncinin yüksek olması nedeniyle glikopeptidlerin yaygın kullanımı, vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve vankomisine dirençli stafilokoklar için bir risk oluş-

turmaktadır⁽³⁾. AYBÜ'sinde VRE kolonizasyonunun tespiti için rektal sürüntü örneklerinin de zaman zaman incelenmesi faydalı olacaktır.

Hastane infeksiyonu kontrol programında başarıya ulaşmak, Hİ hızlarını minimum düzeyde tutmakla, salgınları önlemekle ve kontrol etmekle yani sürveyans uygulamasıyla mümkündür⁽¹⁷⁾. Sürveyans çalışmaları, infekte hastaların ve infeksiyon bölgelerinin tanımlanmasını sağladığı gibi Hİ nedenlerini aydınlatmada da yardımcı olmaktadır⁽⁸⁾. Bu çalışmalar kapsamında her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi; ampirik tedavide YBÜ'nin florasına uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması suretiyle dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Hİ kontrolünde gerek el hijyeni gerekse çoğul ilaca dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonları olan hastalara uygulanan izolasyon önlem prosedürlerine uyumluluk oldukça önemlidir. Mikroorganizma ve duyarlılıkların belirlenmesi kolonizasyon ve kontaminasyon oluşumunun öngörülmesini de sağlayarak gerekli önlemlerin zamanında alınması konusunda faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ak O, Batirel A, Özer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study, *Med Sci Monit* 2011;17(5):29-34.
2. Akalın H. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: risk faktörleri ve epidemiyolojisi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2001;5(1):5-16.
3. Akın A, Esmaoğlu-Çoruh A, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal infeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi, *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(1):7-16.
4. Alp E, Güven M, Yıldız O ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci, *Flora* 2004;9(2): 125-31.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri editörü D Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Onsekizinci

- Bilgi Eki, M100-S18, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
6. Çakır-Edis E, Çağlar T, Otkun M, Gürcan Ş, Hatipoğlu ON, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobial direnç değişimi, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(2):107-10.
 7. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(1):24-8.
 8. Çetin ES, Aynalı A, Demirci S, Aşçı S, Arıdoğan BC. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen hastane infeksiyonu etkenleri, *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2009;62(1):13-7.
 9. Çetin ES, 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.
 10. De Oliveira AC, Kovner CT, da Silva RS. Nosocomial infection in an intensive care unit in a Brazilian university hospital, *Rev Lat Am Enfermagem* 2010;18(2):233-9. doi:10.1186/1471-2334-9-115. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-115> PMID:19630992 PMCID:2722662
 11. Ding JG, Sun QF, Li KC et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007, *BMC Infect Dis* 2009;9:115. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-115> PMID:19630992, PMCID:2722662
 12. Gökteş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Derg* 2010;8(1):13-7.
 13. Görenek L, Beşirbellioğlu B, Gül C, Tabak F, Hacıbektaşoğlu A. GATA Eğitim Hastanesinde hastane infeksiyonu insidansı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1997;1(1):97-100.
 14. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(3):373-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/43.3.373> PMID:10223593
 15. Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel M. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci, *İnfeksiyon Derg* 1997;11(1):7-9.
 16. <http://hastaneenfeksiyonlari.rshm.gov.tr/> (erişim tarihi:10 Mayıs 2011).
 17. Karahocagil MK, Yaman G, Gökteş U ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profil-

- lerinin belirlenmesi, *Van Tıp Derg* 2011;18(1):27-32.
18. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(1):37-40.
 19. Köksal İ. Yoğun bakımda Gram pozitif bakteri sorunu, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):143-7.
 20. Küçükbayrak A, Özdemir D, Şencan İ, Yavuz T, Behçet M, Erdoğan S. AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yoğun bakım enfeksiyonları: 2003 yılı sonuçları, *Düzce Tıp Fak Derg* 2004;3(1):15-9.
 21. Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT ve ark. Akdeniz Üniversite Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1994-1995, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998; 2(1):42-5.
 22. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyün K. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde hastane enfeksiyonlarının sürveyansı, *Yoğun Bakım Derg* 2007;7(4):452-7.
 23. Otkun M, Akata F, Teke B. Trakya Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1995 yılı sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 1997;11(1):23-7.
 24. Özer B, Tatman OM, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
 25. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar İH. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi, *Flora* 2000;5(4):229-37.
 26. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler, *Tüberk Toraks* 2007; 55(2):153-9. PMID:17602343
 27. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units, *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl 3):1-4. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01745243> PMID:7962982
 28. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study, *JAMA* 2009; 302(21):2323-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1754> PMID:19952319
 29. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):136-42.
 30. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri, *ANKEM Derg* 2010;24(1):12-9.