

Hastanede Yatan Hastaların Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerde Antimikrobiyal Direnç

Antimicrobial Resistance of Gram-Negative Bacteria Isolated from Lower Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients

Hörü Gazi, Talat Ecemiş, Semra Kurutepe, Nuray Gürsev, Süheyla Sürücüoğlu
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizde yatarak tedavi gören hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin cinslere göre dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenerek, ampirik antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Yatarak tedavi gören hastalara ait örneklerden 853 Gram-negatif bakteri izole edilmiştir. *A. baumannii* suşlarında karbapenem (%85) ve çoğul ilaç direnci oranları (%47), *P. aeruginosa* için saptanan oranlardan daha yüksek bulunmuştur (%30 ve %19.2). *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerde en yüksek direnç oranları siprofloksasine ve trimetoprim/sülfametoksazole karşı saptanırken, karbapenem direncine rastlanmamıştır.

Sonuçlar: Duyarlılık test sonuçlarına dayanarak etkin tedavi protokollerinin uygulanmasının dirençli bakterilerin neden olduğu nozokomiyal alt solunum infeksiyonlarının önlenmesinde yararlı olacağı düşünülmüştür. *Klimik Dergisi 2011; 24(2): 112-5.*

Anahtar Sözcükler: Alt solunum yolu örnekleri, Gram-negatif bakteriler, ilaç direnci.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the distribution of the genera of Gram-negative bacteria isolated from lower respiratory tracts of patients treated as in-patients and to calculate the antibiotic resistance rates to guide empirical antibiotic therapy.

Methods: Samples taken from the lower respiratory tract and sent to the Bacteriology Laboratory at the Celal Bayar University Faculty of Medicine from January 2008 to December 2010 were retrospectively analyzed.

Results: A total of 853 Gram-negative bacteria were isolated from specimens of in-patients. The rates of carbapenem (85%) and multidrug resistance (47%) among *A. baumannii* were higher than those observed for *P. aeruginosa* (30% and 19.2%). Carbapenem resistance was not found among the bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, while the highest rates of resistance were detected for ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Conclusions: Implementation of effective treatment protocols based on sensitivity test results can be useful in preventing nosocomial lower respiratory infections caused by resistant Gram-negative bacteria. *Klimik Dergisi 2011; 24(2): 112-5.*

Key Words: Lower respiratory tract specimens, Gram-negative bacteria, drug resistance.

Giriş

Alt solunum yolu infeksiyonları, hastanede yatarak tedavi gören hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) verilerine göre nozokomiyal pnömoni hastanede gelişen infeksiyonların %15'inden sorumludur ve üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (3).

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* başta olmak üzere Gram-negatif bakteriyel pa-

tojenler nozokomiyal alt solunum yolu infeksiyonlarının önemli bölümünden sorumludurlar (1-3).

Son yıllarda nozokomiyal pnömoni tedavisinde sorunlar yaşanmaktadır. Tedaviye yanıtı etkileyen en önemli faktörler hasta popülasyonunun yanı sıra infeksiyona neden olan etkenin türü ve antibiyotik duyarlılığıdır (3,4).

Bu çalışmada, Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında hastanede yatarak tedavi gören hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin ve antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesi amaç-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Hörü Gazi, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Tel./Phone: +90 236 233 19 20 Faks/Fax: +90 236 233 14 66 E-posta/E-mail: horugazi@hotmail.com
(Geliş / Received: 5 Nisan / April 2011; Kabul / Accepted: 14 Haziran / June 2011)
doi:10.5152/kd.2011.27

lanmıştır. Elde edilen sonuçların hastanemiz ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasında yararlı olacağı düşünülmüştür.

Yöntemler

Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen ve Gram-negatif bakteri üreyen 390 endotrakeal aspirat (ETA), 240 bronkoalveolar lavaj (BAL), 195 balgam, 10 korunmuş örnek fırçalaması (KÖF) olmak üzere toplam 835 alt solunum yolu örneği değerlendirmeye alınmıştır. Gönderilen alt solunum yolu örneklerinden ilk aşamada mikroskopik olarak değerlendirmek için preparat hazırlanmış ve Gram yöntemiyle boyanarak örneğin kalitesi ve hakim mikroorganizmalar araştırılmıştır. Örneklerin tümü eozin metilen mavisi (EMB), %5 kanlı agar ve çikolata agarına ekilmiştir (Salubris A.Ş., Türkiye). Plaklar normal atmosferde 35°C'de, 18-24 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakteriler incelenmiştir. Kantitatif kültür yapılan örnekler için ETA'da 10⁵ cfu/ml, BAL'da 10⁴ cfu/ml ve KÖF için 10³ cfu/ml üreme saptandığında plaklar değerlendirmeye alınmıştır.

Üreyen bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle yapılmış, bu yöntemlerle adlandırılmayan Gram-negatif bakteriler için yarı otomatize (BBL Crystal E/NF ID, Becton Dickinson, Sparks, ABD) tanı kitleri veya otomatize sistem (Phoenix Becton Dickinson ID, Sparks, ABD) kullanılmıştır.

Identifikasyonu yarı otomatize sistemle yapılan suşların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir (5). Tanımlamada Phoenix otomatize sisteminin kullanıldığı suşlarda ise antimikrobiyal duyarlılık sonuçları aynı sistemle belirlenmiştir.

Seftazidim, siprofloksasin, gentamisin ve imipenem grubu antibiyotiklerin tümüne veya aynı anda en az üçüne dirençli olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatları çoğul dirençli olarak kabul edilmiştir (6).

Duyarlılık testlerinde kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS v15.0 paket programı ve χ^2 testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Belirlenen süre içerisinde toplam 853 Gram-negatif bakteri izole edilmiştir. En sık izole edilen etken *Pseudomonas*

spp. (%48.5) olup, onu *A. baumannii* (%26.3), *Klebsiella* spp. (%8.1), *E. coli* (%7.3) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (%4.9) izlemiştir (Tablo 1).

İzole edilen *A. baumannii* suşlarında netilmisin hariç test edilen tüm antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları izlenirken, *Pseudomonas* spp. suşlarında direnç oranları daha düşük bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerde en yüksek direnç oranları siprofloksasine ve trimetoprim/sülfametoksazole (TMP/SMX) karşı saptanırken, karbapenem direncine rastlanmamıştır (Tablo 2). *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* suşlarının tümü TMP/SMX'e duyarlı bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) izole edilen *A. baumannii* ve *Pseudomonas* spp. suşlarının antibiyotik direnç oranları diğer servislerden izole edilen suşlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). Direnç oranları yıllara göre değerlendirildiğinde *A. baumannii* suşlarında 2008 yılında %77.8 olan seftazidim direncinin 2010'da %94.9'a ($p=0.006$), netilmisin ve amikasin direnç oranlarının ise %46.3 ve %42.6'dan sırasıyla %62.5 ($p<0.001$) ve %72.7'ye ($p<0.001$) yükseldiği izlenmiş, *P. aeruginosa* suşlarında siprofloksasin (%22.4-48.1, $p=0.004$), karbapenem (%18.4-43.8, $p<0.001$), seftazidim (%0.00-35.8, $p<0.001$) ve aztreonam (%12.2-45.1, $p<0.001$) için artan direnç oranları saptanmıştır. Enterik bakterilerde yıllara göre direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmemiştir. Test edilen *P. aeruginosa* suşlarının %19.2 (78/406)'si, *A. baumannii* suşlarının %45.7 (100/219)'si çoğul dirençli olarak tanımlanmıştır. YBÜ'den izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında çoğul direnç oranları diğer servislerden izole edilen suşlara göre daha yüksek saptanırken (%44.7-12.5, $p<0.001$), *A. baumannii* suşlarında daha düşük bulunmuştur (%37.6-51.6, $p=0.006$). Yıllara göre değerlendirildiğinde, *A. baumannii* suşlarında 2009'da %22.7 olan çoğul ilaç direnci oranının, 2010'da %70.1'e ($p<0.001$), *P. aeruginosa*'da %6.1'den 2009'da %23.4'e ($p=0.02$) çıktığı saptanmıştır. Kolistin duyarlılığı araştırılan 35 *Pseudomonas* spp. ve 64 *A. baumannii* suşunda direnç saptanmamıştır.

İrdeleme

Alt solunum yolu infeksiyonları, hastanelerde özellikle de YBÜ'lerde yatan hastalarda gözlenen en önemli infeksiyonlardan biridir (1-3). Yapılan çalışmalarda nozokomiyal pnömöniye neden olan Gram-negatif mikroorganizmalar

Tablo 1. İzole Edilen Bakterilerin Servislere Göre Dağılımı

Etken	Servis				
	Yoğun Bakım (n=239) (%)	Dahili (n=510) (%)	Cerrahi (n=54) (%)	Çocuk (n=60) (%)	Toplam (n=853) (%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	89 (37.2)	265 (51.9)	38 (70.3)	22 (36.6)	414 (48.5)
<i>Acinetobacter</i> spp.	96 (40.2)	103 (20.1)	5 (9.2)	20 (33.3)	224 (26.2)
<i>Klebsiella</i> spp.	16 (6.7)	41(8.3)	5 (9.2)	7 (11.6)	69 (8.1)
<i>E. coli</i>	10 (4.1)	45(8.8)	1 (1.8)	6 (10.0)	62 (7.3)
<i>S. maltophilia</i>	12 (5.0)	24 (4.7)	4 (7.4)	2 (3.3)	42 (4.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	7 (2.3)	8 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	16 (1.8)
<i>S. marcescens</i>	4 (1.6)	8 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.4)
Diğer*	5 (2.1)	6 (1.2)	1(1.8)	2 (3.3)	14 (1.6)

*Diğer: *Citrobacter freundii* (n=6), *Burkholderia cepacia* (n=4), *Morganella morganii* (n=2), *Providentia* spp. (n=2).

içinde en sık rastlanılan etkenler *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. coli*'dir (7,8).

Akın ve arkadaşları (9), Erciyes Üniversitesi YBÜ'de yatan 1374 hastanın 247 (%18)'sinde nozokomiyal infeksiyon geliştiğini, nozokomiyal pnömoninin en sık görülen nozokomiyal infeksiyon türü olduğunu ve en sık izole edilen mikroorganizmaların *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* hastanemizde yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden en sık izole edilen iki etken olup, oranları sırasıyla %48.5 ve %28.6 olarak belirlenmiştir.

Ocak 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemizde YBÜ'de yatan hastalarda görülen hastane infeksiyonu oranlarını, infeksiyonların bölgelere göre dağılımını ve izole edilen etkenlerin direnç profillerini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada da nozokomiyal pnömoninin %52.2'lik oranla en sık infeksiyon türü olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada saptanan mikroorganizmaların %68'ni Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ve en sık izole edilen etkenin *A. baumannii* olduğu vurgulanmıştır (10). Bu çalışmanın sonuçları hastane-

mizde YBÜ'de *A. baumannii*'nin endemik olarak yerleştiğini ve hâlâ sorun oluşturmaya devam ettiğini göstermektedir.

Son yıllarda, nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde sorunlara neden olan Gram-negatif bakteriler iki grup altında toplanmaktadır: genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp., karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. ve *A. baumannii* (11).

Ülkemiz verilerini kapsayan HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının %41-42'si ESBL üretmektedir (12). Aynı çalışmada *E. coli* suşlarında karbapenem direnci bildirilmezken, siprofloksasine direnç oranlarının %50'nin üstünde olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada, *Klebsiella* spp.'de karbapenem direnci saptanmamış olup, diğer antibiyotikler için elde edilen sonuçlar ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Hastanemiz *E. coli* suşlarındaki yüksek üçüncü kuşak sefalosporin (%61-66) ve siprofloksasin (%80) direnç oranları ise suş sayısının azlığına bağlanmıştır. Elde edilen sonuçların ışığında, hastanemizde ESBL üreten bakterilerle oluşan alt solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak karbapenem ve aminoglikozid

Tablo 2. Sık İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Durumları

Antibiyotikler	<i>Pseudomonas</i> spp. n (%)	<i>A. baumannii</i> n (%)	<i>Klebsiella</i> spp. n (%)	<i>E. coli</i> n (%)
Seftazidim	129/414 (31.2)	199/223 (89.2)	23/69 (33.3)	41/62 (66.1)
Seftriakson	-	200/208 (96.2)	18/56 (32.1)	38/62 (61.3)
Aztreonam	145/377 (38.5)	198/207 (95.7)	16/54 (29.6)	34/49 (69.4)
İmipenem	139/409 (34.0)	193/223 (86.5)	0/69 (0.0)	0/60 (0.0)
Meropenem	136/407 (33.4)	193/220 (87.7)	0/69 (0.0)	0/60 (0.0)
Amoksisilin/klavulanat	-	-	30/69 (43.5)	37/61 (60.7)
Piperasilin/tazobaktam	94/410 (22.9)	207/220 (94.1)	14/68 (20.6)	16/62 (25.8)
Gentamisin	79/260 (30.4)	156/174 (89.7)	9/48 (18.8)	14/35 (40.0)
Amikasin	55/413 (13.3)	153/220 (69.5)	3/68 (4.4)	1/56 (1.8)
Netilmisin	62/346 (17.9)	90/201 (44.8)	2/46 (4.3)	8/44 (18.2)
Siprofloksasin	169/407 (41.5)	205/220 (93.2)	17/68 (25.0)	49/61 (80.3)
Trimetoprim/sülfametoksazol	-	193/215(89.8)	17/63 (27.0)	42/59 (71.2)

Tablo 3. YBÜ'den ve Diğer Servislerden İzole Edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotikler	<i>A. baumannii</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	Yoğun Bakım n (%)	Diğer n (%)	p	Yoğun Bakım n (%)	Diğer n (%)	p
Seftazidim	86/96 (89.6)	199/223 (89.0)	0.532	43/89 (48.3)	86/325 (26.5)	<0.001
Seftriakson	87/87 (100.0)	113/121 (93.4)	0.01	-	-	-
Aztreonam	85/86 (98.8)	113/121 (93.4)	0.05	43/76 (56.6)	102/301 (33.9)	<0.001
İmipenem	86/96 (89.6)	197/127 (84.3)	0.169	68/88 (70.5)	77/321 (24.0)	<0.001
Meropenem	86/94 (91.5)	107/126 (84.9)	0.102	69/88 (78.4)	67/319 (21.0)	<0.001
Piperasilin/tazobaktam	91/93 (97.8)	116/127 (91.3)	0.030	35/88 (39.8)	59/322 (18.3)	<0.001
Gentamisin	71/73 (97.3)	85/101 (84.2)	0.004	27/37 (73.0)	52/223 (23.3)	<0.001
Amikasin	75/95 (78.9)	78/125 (62.4)	0.006	25/89 (28.1)	30/324 (9.3)	<0.001
Netilmisin	47/86 (54.7)	43/115 (37.4)	0.011	24/75 (32.0)	38/271 (14.0)	0.001
Siprofloksasin	89/93 (95.7)	205/220 (91.3)	0.160	72/85 (84.7)	97/322 (30.1)	<0.001

grubu antibiyotiklerin kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

Edis ve arkadaşları (13) hastane kökenli pnömoni sıklığını, sorumlu etkenlerini, direnç paternlerini ve bunların 10 yıllık süreç içindeki değişimlerini saptamaya yönelik yaptıkları çalışmada, en sık izole edilen etken olan *A. baumannii* için %92 seftazidim, %89 piperasilin/tazobaktam, %86 siprofloksasin, %82 amikasin direnci bildirmişlerdir. Ayrıca, çalışmanın yapıldığı hastanede *Acinetobacter* spp.'ye karşı en etkili antibiyotik olan imipenem duyarlılığının %100'den %35'e düştüğünü ve 10 yıl içinde tüm antibiyotiklere karşı direncinin büyük ölçüde arttığını vurgulamışlardır. Bu çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem, seftazidim ve siprofloksasine karşı, *A. baumannii* suşlarında seftazidim ve amikasine karşı yıllar içinde direnç oranlarında artış saptanmıştır. Hastanemizde bu antibiyotiklerin gereksiz kullanımlarının kısıtlanmasının ve direnç oranlarının aralıklarla takip edilmesinin dirençli infeksiyonların önlenmesinde etkili olacağı düşünülmüştür.

İstanbul'da Erdem ve arkadaşları (14), YBÜ'de ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olarak izole ettikleri *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında seftazidim, imipenem, siprofloksasin, amikasin direnç oranlarını sırasıyla %90-59, %64-62, %80-32 ve %43-16 olarak bildirmişlerdir. YBÜ'den izole edilen *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşları için yüksek direnç oranları çalışmamızda da saptanmış olup, bu ünitelerde ampirik tedavi seçeneklerinin giderek azaldığını ve antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de son yıllarda çoğul dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarının artış göstermesi, alt solunum yolu infeksiyonu şüphesiyle yatan hastalarda ampirik tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (11,15,16).

Ocak 2006-Ekim 2007 National Healthcare Safety Network (NHSN) verilerine göre üç gruptan ilaca birden direncin *P. aeruginosa*'da %10, *A. baumannii*'de %59 olduğu bildirilmektedir (15). Hastanemizde 2000-2004 yılları arasında yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarında ise üç gruptan ilaca (karbapenem + aminoglikozid + kinolon) birden direnç oranı %27.4 olarak rapor edilmiştir (17). Bu çalışmada, NHSN sonuçlarına göre *P. aeruginosa* için daha yüksek (%19.2), *A. baumannii* için daha düşük (%45.7) oranlar saptanmış olup, hastanemiz verilerine göre *A. baumannii* suşlarında çoğul direnç oranlarının artış göstermiş olması endişe vericidir. Çoğul dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kolistin bir seçenek olarak değerlendirilebileceği de unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, hastanemizde Gram-negatif bakterilerle oluşan alt solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde potansiyel patojenlerin sıklığının ve direnç oranlarının aralıklarla takip edilmesinin etkene yönelik antibiyotik kullanımında yararlı olacağı düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Fadda G, Spanu T, Ardito F, et al. Antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from the respiratory tracts of Italian inpatients: a 3-year surveillance study by the Italian Epidemiological Survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2004; 23(3): 254-61. [Crossref]
2. Fontana R, Lo Cascio G, Ligozzi M, Friscia O, Oldoni T; Italian Epidemiological Observatory Collaborative Group. Antimicrobial susceptibility of respiratory isolates of Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in Italy: incidence and trends over the period 1997-1999. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(12): 854-63. [Crossref]
3. Andriessse GI, Verhoef J. Nosocomial pneumonia: rationalizing the approach to empirical therapy. *Treat Respir Med*. 2006; 5(1): 11-30. [Crossref]
4. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 44(3): 301-11. [Crossref]
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement*. M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
6. Karlowksy JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahn DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(5): 1681-8. [Crossref]
7. Gonlugur U, Bakici MZ, Akkurt I, Efeoglu T. Antibiotic susceptibility patterns among respiratory isolates of Gram-negative bacilli in a Turkish university hospital. *BMC Microbiol*. 2004; 4: 32. [Crossref]
8. Goel N, Chaudhary U, Aggarwal R, Bala K. Antibiotic sensitivity pattern of gram negative bacilli isolated from the lower respiratory tract of ventilated patients in the Intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2009; 13(3): 148-51. [Crossref]
9. Akin A, Esmaoğlu Çoruh A, Alp E, Günay Canpolat D. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg*. 2011; 33(1): 7-16.
10. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyük K. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde hastane enfeksiyonlarının surveyansı. *Yoğun Bakım Derg*. 2007; 7(4): 452-7.
11. Chan-Tompkins NH. Multidrug-resistant gram-negative infections. Bringing back the old. *Crit Care Nurs Q*. 2011; 34(2): 87-100.
12. Gur D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother*. 2009; 21(4): 383-9.
13. Çakır-Edis E, Çağlar T, Oktun M, Gürçan Ş, Hatipoğlu ON, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç değişimi. *İnfeks Derg*. 2006; 20(2): 107-10.
14. Erdem I, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61(5): 339-42.
15. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5): 528-31. [Crossref]
16. Fujimura S, Nakano Y, Takane H, Kikuchi T, Watanabe A. Risk factors for health care-associated pneumonia: transmission of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from general hospitals to nursing homes. *Am J Infect Control*. 2011; 39(2): 173-5. [Crossref]
17. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci. *Ankem Derg*. 2005; 19(3): 115-8.