

# Yoğun Bakım Biriminde Ventilatörle İlişkili Pnömoni Etkeni Olabilecek Bakterilerin Dağılımı ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Serdar Uzel, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy, Murat Dilmener, Semra Çalangu

**Özet:** Fakültemizin Yoğun Bakım Birimi'nde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları incelendi. En sık izole edilen bakteriler, sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* ve stafilkokoklar idi. Antibiyotik duyarlık testlerinin sonuçlarına göre empirik tedavide kullanılabilir antibiyotiklerin başında bir yıl önceki gibi yine imipenem geldiği saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** Yoğun bakım birimi, ventilatörle ilişkili pnömoni.

**Summary:** Distribution and antibiotic susceptibilities of bacterial isolates that may cause ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. Distribution and antibiotic susceptibilities of bacteria isolated from endotracheal aspirates of patients hospitalized in the intensive care unit were analyzed. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* and staphylococci were the most commonly isolated bacteria respectively. According to the antibiotic susceptibility tests, it was found that imipenem was still the first antibiotic that had to be chosen in the empirical treatment like the year before.

**Key Words:** Intensive care unit, ventilator-associated pneumonia.

## Giriş

Hastanelerde en sık edinilen infeksiyonlardan biri olan pnömoninin yaklaşık % 70'ini meydana getiren ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), nozokomiyal infeksiyonlar içinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Mikrobiyolojik tanısındaki güçlükler, son yıllarda kullanılmaya başlanan bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş örnek fırçalaması (KÖF) gibi invazif tanısal yöntemlerle aşılma çalışılan VİP, % 26-71 arasında değişen kaba ölüm hızına sahiptir (1). İnvazif tanısal yöntemlerin kullanılmadığı veya kullanılmadığı durumlarda, onlar kadar özgül olmasa da endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinin yararlı olabileceği bilinmektedir (2). Hatta uzun süredir yapay solunum uygulanan hastalarda klinik olarak saptanan pnömonilerin mikrobiyolojik tanısında, ETA kültürlerinin, KÖF kültürleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (3).

İnvazif tanısal yöntemlerin kullanılmadığı veya kullanılmadığı durumlarda, yoğun bakım biriminde (YBB) VİP etkeni olarak karşılaşılabilecek bakterileri değerlendirmek için, hastaların ETA kültürleri belli aralıklarla alınmalı, olası kolonizan bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları belgelendirilmeli ve empirik tedaviye yol gösterecek veriler biriktirilmelidir (4,5).

## Yöntemler

1 Nisan-30 Kasım 1994 tarihleri arasında fakültemizin yoğun bakım birimine yatırılarak endotrakeal intübasyon uygulanmasının ya da trakeostomi tüpü konulmasının üzerinden 48 saat geçmiş olan hastaların 138'inin, "üreme olmadı" veya "patojen bakteri üremedi" diye rapor edilenlerin dışında kalan 230 endotrakeal aspiratının kültüründen 263 bakteri suşu izole edildi. Suşların antibiyotik duyarlık testleri NCCLS Document M2-A4 ve M100-S4'te tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemiyle yapıldı (6,7). Orta derecede duyarlık gösteren suşlar dirençli kabul edildi. Bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, geçen yılın aynı dönemini kapsayan çalışmadakiler (5) ile karşılaştırıldı.

## Sonuçlar

İzole edilen suşların 70 (% 27)'i *Pseudomonas aeruginosa*, 59 (% 23)'ü *Klebsiella pneumoniae*, 53 (% 20)'ü *Acinetobacter spp.*, 27 (% 9.5)'si diğer Gram-negatif enterik çomaklar, 6 (% 2)'si diğer nonfermentatif Gram-negatif çomaklar olmak üzere 215 (% 81.5)'i Gram-negatif çomaklar; 32 (% 12)'si metisiline dirençli *Staphylococcus spp.*, 12 (% 5)'si metisiline duyarlı *Staphylococcus spp.* ve 4 (% 1.5)'ü diğer Gram-pozitif bakteriler olmak üzere 48 (% 18.5)'i ise Gram-pozitif bakteriler idi. *K.pneumoniae* dışındaki Gram-negatif çomakların (n=27, % 9.5), 6 (% 2)'si *Enterobacter spp.*, 6 (% 2)'si *Escherichia coli*, 4 (% 1.5)'ü *Proteus mirabilis* idi; 11 (% 4) suşun identifikasyonu tam olarak yapılamadı (Tablo 1). *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* dışındaki nonfermentatif Gram-negatif çomakların (n=6, % 2) ikisi *P.aeruginosa* olmayan *Pseudomonas spp.*, biri *Xanthomonas maltophilia* idi; üçünün identifikasyonu tam olarak yapılamadı. Stafilkokoklar dışındaki Gram-pozitif bakterilerin (n=4, % 1.5), üçü alfa-hemolitik streptokoklar, biri identifikasyonu tam olarak yapılamayan Gram-pozitif çomak idi. En etkili antibiyotikler, *P.aeruginosa* (n=70) için amikasin (% 89), sefoperazon/sulbaktam (% 86), imipenem (% 81), siprofloksasin ve netilmisin (% 64), seftazidim (% 53); *K.pneumoniae* (n=59) için imipenem (% 98), sefoksitin ve siprofloksasin (% 88), sefoperazon/sulbaktam (% 61); *Acinetobacter spp.* (n=53) için netilmisin (% 100), imipenem (% 85), sefoperazon/sulbaktam (% 64), amikasin (% 60), siprofloksasin (% 53) ve ampisilin/sulbaktam (% 51); *K.pneumoniae* dışındaki Gram-negatif çomaklar (n=27) için ise imipenem (% 96), siprofloksasin (% 89), netilmisin (% 70), amikasin (% 67), sefoksitin (% 59), sefoperazon/sulbaktam (% 56) ve gentamisin (% 52) idi (Tablo 2-5). *Staphylococcus* suşlarının (n=44) 32 (% 73)'si metisiline dirençli, 12 (% 27)'si metisiline duyarlı bulundu. Metisiline dirençli stafilkokoklara (n=32) vankomisin (% 100) sonra en etkili antibiyotiklerin netilmisin (% 97) ve kotrimoksazol (% 69) olduğu saptandı (Tablo 6). Otuz iki suşun 16'sının hastanemizin diğer servislerinde de nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilenler gibi yalnızca vankomisin, kotrimoksazol ve netilmisine duyarlı olduğu saptandı. Bir suş ise yalnızca vankomisine duyarlıydı. Metisiline duyarlı stafilkokokların (n=12) tümünün koamoksiklav, klindamisin, kotrimoksazol, siprofloksasin, imipenem, netilmisin ve amikasin de duyarlı olduğu bulundu. Sefazolin/sefa-lotin, ampisilin-sulbaktam,

eritromisin, rifampisin ve gentamisinde % 8'lik (1/12) bir direnç saptandı. İki suş (2/12, % 17) penisilin G'ye duyarlı bulundu.

### İrdeleme

VİP'te en sık karşılaşılan etkenler, Gram-negatif çomaklardan *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp. ve Gram-pozitif koklardan metisiline dirençli *S.aureus*'tur. Bu etkenleri başta *Acinetobacter* spp. olmak üzere diğerleri izler (8,9). Fakültemizin YBB'nde en sık karşılaşılan etkenler sırasıyla, *P.aeruginosa* (%27), *K.pneumoniae* (%23), *Acinetobacter* spp. (%20) ve stafilkoklardır (%17).

Bakterilerin dağılımında bir yıl öncesine göre önemli değişiklikler gözlenmemiştir. Gram-negatif çomak (%83-%82) / Gram-pozitif kok (%17-%18) dengesi değişmezken, Gram-negatif çomaklar içinde nonfermentatif Gram-negatif çomaklardan Gram-negatif enterik çomaklara %10-15'lik bir kayma olmuştur. Metisiline dirençli stafilkokların görülme oranının %5 artmış olması, bu bir yıllık dönemde yoğun olarak imipenem kullanılmasına bağlanabilir. Bu yoğun kullanımına karşın Gram-negatif çomakların imipenem direncinde önemli bir değişiklik olmazken, sefoperazon-sulbaktam başta olmak üzere diğer antibiyotiklere duyarlık artışı olması, imipenemin yoğun olarak kullanılmasının en azından şimdilik bir sakınca meydana getirmediğini düşündürmektedir.

Özellikle *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinden oluşturulan VİP'lerin, hasta yaşı ve alta yatan hastalıklardan bağımsız olarak mortaliteyle ilgili bulunmuş olduğu (10) göz önüne alınırsa, fakültemizin YBB'nde VİP etkeni olabilecek bakterilerin %48'ini (125/263) bu bakterilerin oluşturması düşündürücüdür. Ancak tüm nonfermentatif Gram-negatif çomakların görülme oranının bir önceki yıla göre %14 azalması sevindiricidir [%63'ten (95/150), %49'a (129/263)].

Elde ettiğimiz duyarlık sonuçlarına göre fakültemiz YBB'nde yatan hastalarda ortaya çıkan VİP'lerin empirik tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin başında imipenem gelmektedir. Etken olabilecek bakterilerin %82'sini oluşturan Gram-negatif çomaklara en etkili antibiyotiğin imipenem (%89, 191/215) olduğu saptanmıştır. İmipenemden sonra en etkili antibiyotiklerin siprofloksasinin (%71, 153/215), sefoperazon/sulbaktam (%70, 150/215), netilmisin (%60, 130/215) ve amikasin (%60, 129/215) olduğu bulunmuştur. Bu antibiyotikler ile imipenem arasındaki fark göz önüne alınarak, imipenem dışında hiçbir antibiyotiğin empirik tedavide yer almaması gerektiği bir yıl önce olduğu gibi bir kez daha ortaya konmuştur.

*P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerden sefoperazon/sulbaktamdaki %14, imipenemdeki %19, siprofloksasindeki %36, seftazidimdeki %47'lik ve bu antibiyotiklerle kombine olarak kullanılan amikasindeki %11 ve netilmisindeki %36'lık direnç bir önceki yıla göre çok daha az olması karşın, yine de korkutucudur. Bir *P.aeruginosa* pnömonisinde

**Tablo 1. Kültürlerin Klinik Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi (n=263)**

	Sayı	(%)
<i>P.aeruginosa</i>	70	(27)
<i>K.pneumoniae</i>	59	(23)
<i>Acinetobacter</i> spp.	53	(20)
Metisiline dirençli stafilkoklar	32	(12)
Metisiline duyarlı stafilkoklar	12	(5)
<i>Enterobacter</i> spp.	6	(2)
<i>Escherichia coli</i>	6	(2)
<i>Proteus mirabilis</i>	4	(1.5)
Diğer Gram-negatif enterik çomaklar	11	(4)
Diğer nonfermentatif Gram-negatif çomaklar	6	(2)
Diğer Gram-pozitif bakteriler	4	(1.5)

**Tablo 2. *P.aeruginosa*'nın Duyarlık Sonuçları (n=70)**

	Duyarlı Sayı	(%)	Dirençli (%)
Amikasin	62	(89)	(11)
Sefoperazon-sulbaktam	60	(86)	(14)
İmipenem	57	(81)	(19)
Siprofloksasin	45	(64)	(36)
Netilmisin	45	(64)	(36)
Seftazidim	37	(53)	(47)
Piperasilin	24	(34)	(66)
Gentamisin	12	(17)	(83)

Not: Suşlardan birinin yalnızca imipeneme duyarlı olduğu saptandı.

**Tablo 3. *K.pneumoniae*'nin Duyarlık Sonuçları (n=59)**

	Duyarlı Sayı	(%)	Dirençli (%)
İmipenem	58	(98)	(2)
Sefoksitin	52	(88)	(12)
Siprofloksasin	52	(88)	(12)
Sefoperazon-sulbaktam	36	(61)	(39)
Koamoksiklav	13	(22)	(78)
Amikasin	11	(19)	(81)
Sefurosim	10	(17)	(83)
Seftriakson	10	(17)	(83)
Kotrimoksazol	10	(17)	(83)
Netilmisin	9	(15)	(85)
Gentamisin	7	(12)	(88)
Sefazolin	4	(7)	(93)
Ampisilin-sulbaktam	4	(7)	(93)
Sefalotin	2	(3)	(97)
Ampisilin	1	(2)	(98)

mantıklı empirik seçimin sefoperazon/sulbaktam ya da imipenem ile kombine amikasin olduğu kanısına varılmıştır. Bir yıl önceki siprofloksasinin yerini sefoperazon-sulbaktamın aldığı görülmüştür. Diğer antibiyotiklerin kullanımına ancak antibiyotik duyarlık sonuçlarına göre karar verilebilir.

Metisiline dirençli stafilkoklar ise VİP etkeni olabilecek bakterilerin %12'sini (32/263) oluşturmaktadır. Stafilkoklardaki metisilin direnci %73 (32/44) bulunduğu için, stafilkoksik pnömoniden kuşkulandığında metisilin duyarlılığı belli oluncaya değin empirik tedavide vankomisin kullanılmasının gerektiği bir yıl ön-

**Tablo 4. *Acinetobacter* spp.'nin Duyarlık Sonuçları (n=53)**

	Duyarlı Sayı	(%)	Dirençli (%)
Netilmisin	53	(100)	(0)
İmipenem	45	(85)	(15)
Sefoperazon-sulbaktam	34	(64)	(36)
Amikasin	32	(60)	(40)
Siprofloksasin	28	(53)	(47)
Ampisilin-sulbaktam	27	(51)	(49)
Gentamisin	12	(23)	(77)
Kotrimoksazol	9	(17)	(83)
Sefoksitin	3	(6)	(94)
Seftriakson	3	(6)	(94)
Koamoksiklav	3	(6)	(94)
Ampisilin	1	(2)	(98)
Sefuroksim	1	(2)	(98)
Sefalotin	0	(0)	(100)
Sefazolin	0	(0)	(100)

**Tablo 5. *K.pneumoniae* Dışındaki Gram-Negatif Enterik Çomakların Duyarlık Sonuçları (n=27)**

	Duyarlı		Dirençli (%)
	Sayı	(%)	
İmipenem	26	(96)	(4)
Siprofloksasin	24	(89)	(11)
Netilmisin	19	(70)	(30)
Amikasin	18	(67)	(33)
Sefoksitin	16	(59)	(41)
Sefoperazon-sulbaktam	15	(56)	(44)
Gentamisin	14	(52)	(48)
Kotrimoksazol	13	(48)	(52)
Seftriakson	11	(41)	(59)
Ampisilin-sulbaktam	10	(37)	(63)
Sefazolin	9	(33)	(67)
Sefuroksim	9	(33)	(67)
Koamoksiklav	9	(33)	(67)
Sefalotin	8	(30)	(70)
Ampisilin	3	(11)	(89)
Sefazolin	0	(0)	(100)

**Tablo 6. Metisiline Dirençli Stafilokokların Diğer Antibiyotiklere Duyarlık Sonuçları (n=32)**

	Duyarlı		Dirençli (%)
	Sayı	(%)	
Vankomisin	32	(100)	(0)
Netilmisin	31	(97)	(3)
Kotrimoksazol	22	(69)	(31)
Amikasin	11	(34)	(66)
Gentamisin	7	(22)	(78)
Siprofloksasin	5	(16)	(84)
Kлиндamisin	4	(13)	(87)
Eritromisin	4	(13)	(87)
Rifampisin	2	(6)	(94)

ceki gibi bir kez daha göze çarpmıştır. Ancak *S.aureus*'la meydana gelen VIP'lerle ilgili bir çalışmada, kraniyal travmalı hastalarda metisiline duyarlı suşların görülme olasılığının daha fazla bulunduğu göz önüne alınırsa, bu hastalardaki VIP'lerin empirik tedavisine bir beta-laktamla başlamak düşünülebilir (11).

En sık karşılaşılan ikinci etken olan *K.pneumoniae* suşlarına imipenemden (% 98) sonra siprofloksasin ile birlikte en etkili antibiyotigin sefoksitin (% 88) olduğu bulundu. Bu bulgu, *K.pneumoniae* olarak adlandırılan bir suşta sefoksitin direnci saptanır, kesin identifikasyon için bazı ek testler yapılması gerektiği düşüncesini (12) pekiştirmektedir; çünkü *K.pneumoniae*'nin kromozomal beta-laktamazları indüklenemez olmadığı için sefoksitin direnci beklenmez. Ancak nadir de olsa plazmidler ile taşınan direnç görülebilir (13).

İmipenem, tüm Gram-negatif çomakların % 89'una etkili bulunmasına karşın, *P.aeruginosa* suşlarında % 19'luk (13/70), *Acinetobacter* suşlarında ise % 15'lik (8/53) bir direnç söz konusudur.

İmipeneme dirençli *P.aeruginosa* suşları tüm Gram-negatif çomakların % 6'sını (13/215) oluşturmaktadır. Bu suşlara en etkili antibiyotiklerin amikasin (% 92), sefoperazon-sulbaktam (% 62) ve netilmisin (% 54) olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Bu suşlardan ikisinin yalnızca amikasine, birinin yalnızca siprofloksasine duyarlı olduğu saptanmıştır. Bir suşun ise ilginç olarak denenen antibiyotiklerden yalnızca imipeneme dirençli olduğu bulunmuştur.

İmipeneme dirençli *Acinetobacter* spp. tüm Gram-negatif çomakların % 4'ünü (8/215) oluşturmaktadır. Bu suşlara en etkili antibiyotiklerin netilmisin (% 100), siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam, amikasin (% 62.5) ve ampisilin-sulbaktam (% 50) olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Bu suşlardan ikisinin yalnızca netil-

**Tablo 7. İmipeneme Dirençli *P.aeruginosa*'nın Diğer Antibiyotiklere Duyarlık Sonuçları (n=13)**

	Duyarlı		Dirençli (%)
	Sayı	(%)	
Amikasin	12	(92)	(8)
Sefoperazon-sulbaktam	8	(62)	(38)
Netilmisin	7	(54)	(46)
Siprofloksasin	6	(46)	(54)
Piperasilin	5	(38)	(62)
Seftazidim	4	(31)	(69)
Gentamisin	2	(15)	(85)

**Tablo 8. İmipeneme Dirençli *Acinetobacter* spp.'nin Diğer Antibiyotiklere Duyarlık Sonuçları (n=8)**

	Duyarlı		Dirençli (%)
	Sayı	(%)	
Netilmisin	8	(100)	(0)
Siprofloksasin	5	(62.5)	(37.5)
Sefoperazon-sulbaktam	5	(62.5)	(37.5)
Amikasin	5	(62.5)	(37.5)
Ampisilin-sulbaktam	4	(50)	(50)
Kotrimoksazol	3	(37.5)	(62.5)
Gentamisin	2	(25)	(75)
Sefoksitin	1	(12.5)	(87.5)
Ampisilin	0	(0)	(100)
Sefalotin	0	(0)	(100)
Sefazolin	0	(0)	(100)
Sefuroksim	0	(0)	(100)
Seftriakson	0	(0)	(100)
Koamoksiklav	0	(0)	(100)

misin ve amikasine duyarlı olduğu bulunmuştur. Ampisilin-sulbaktama duyarlı dört suşun hepsinin, dirençli dört suştan ise yalnızca birinin sefoperazon-sulbaktama da duyarlı bulunması, *Acinetobacter* suşlarına sulbaktamın bilinen antibakteriyel aktivitesinin bir kez daha gösterilmesi olarak düşünülebilir. Gerçekten de imipeneme dirençli *Acinetobacter* suşlarıyla meydana gelen bir nozokomiyal infeksiyon salgınında ampisilin-sulbaktam ile başarılı sonuçlar alınmıştır (14). Ancak yine de imipeneme dirençli suşlarda mutlak bir ampisilin-sulbaktam ya da sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı beklemek doğru değildir. Bu suşların evrensel olarak yalnızca ampisilin-sulbaktam, tek başına sulbaktam ve polimiksinlere duyarlı olması beklenirken (15), fakültemiz YBB'nde diğer antibiyotiklere de yüksek oranlarda duyarlılık saptanması identifikasyon yanlışlıkları olabileceğini düşündürmektedir, ancak ampisilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı olması bu olasılığı azaltmaktadır.

*P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. dışındaki nonfermentatif Gram-negatif çomaklardan birinde daha imipenem direnci saptanmıştır. Yalnızca kotrimoksazol ve amikasine duyarlı olan bu suşun *Xanthomonas maltophilia* olduğu bulunmuştur.

Gram-negatif enterik çomaklarda ise yalnızca iki suşta (bir *K.pneumoniae* suşunda ve identifikasyonu tam olarak yapılamayan bir Gram-negatif enterik çomakta) imipenem direnci saptanmıştır (2/86, % 2). *K.pneumoniae* suşunun denenen antibiyotiklerden sefuroksim, sefoksitin ve siprofloksasine; Gram-negatif enterik çomakın ise denenen aminoglikozidlere ve kotrimoksazole duyarlı olduğu bulunmuştur.

#### Kaynaklar

1. Tiruvilumala P, Johanson WG Jr. Infectious associated with endotracheal intubation and tracheostomy. In: Bisno AL, Waldvogel FA,

- eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1994; 135-54
2. El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-7
  3. Rumbak MJ, Bass RL. Tracheal aspirate correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest* 1994; 106: 531-4
  4. Shirazi R, Eraksoy H, Esen F, Dilmener M, Akpir K, Çalangu S. Uzun süreli yapay solunum uygulanan hastalarda nozokomiyal Gram-negatif çomak pnömonisi sıklığı [Özet]. In: 26. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (11-15 Nisan 1994, Antalya) *Kongre Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994; 35
  5. Uzel S, Özslit H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1994; 7: 66-8
  6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 4th ed. Approved standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1990
  7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourth informational supplement. NCCLS Document M100-S4. Villanova, Pa: NCCLS, 1992
  8. Baselski V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 331-57
  9. Berk SL. Pneumonia in the intensive care unit. In: Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Esposito AL, Gleckman RA, eds. *Manual of clinical problems in infectious diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1994:33-41
  10. Fagon J, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-8
  11. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545-9
  12. Ehrhardt AF, Sanders CC, Thomson KS, Watanakunakorn C, Trujillano-Martín I. Emergence of resistance to imipenem in *Enterobacter* isolates masquerading as *Klebsiella pneumoniae* during therapy with imipenem/cilastatin. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 120-2
  13. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and  $\alpha$ -methoxy  $\beta$ -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-9
  14. Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; 167: 448-51
  15. Wood CA, Reboli AC. Infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; 168: 1602-3