

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HASTANE İNFEKSİYONU ETKENLERİ, ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

THE NOSOCOMIAL INFECTIONS, MICROORGANISMS AND THEIR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES AND ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN INTENSIVE CARE UNIT

Burçin ÖZER¹

Müşerref TATMAN-OTKUN²

Dilek MEMİŞ³

Metin OTKUN²

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Edirne

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesi, hastane infeksiyonu, antimikrobiyal direnç

Keywords: Antibiotic consumption, intensive care unit, nosocomial infection, antimicrobial resistance

Geliş: 21 Ağustos 2006

Kabul: 18 Eylül 2006

ÖZET

Trakya Üniversitesi Hastanesi (TÜH) Merkez Yoğun Bakım Ünitesi (MYBÜ)'nde kullanılan antibiyotiklerin hastane infeksiyon (HI) etkeni mikro-organizmalara etkinliği ve antibiyotik kullanımı ile hastane infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. Hastalar prospektif olarak laboratuvara ve hastaya dayalı, aktif sürveyans yöntemiyle değerlendirildi. Mikro-organizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi TÜH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Merkez Yoğun Bakım Ünitesi'ne dokuz ayda yatırılan 135 hastadan 36 *Acinetobacter* cinsi bakterisi, 25 *Pseudomonas aeruginosa*, bir *Stenotrophomonas maltophilia*, 20 *Candida* cinsi maya, sekiz Enterobacteriaceae üyesi, 25 *Staphylococcus* kökeni, beş *Enterococcus* kökeni olmak üzere 120 mikro-organizma izole edildi. *Acinetobacter* türlerine karşı sefaperazon/sulbaktam, *P. aeruginosa* kökenlerine karşı piperasilin/tazobaktam ve meropenem en etkili antibiyotikler olarak belirlendi. Gram-pozitif bakterilerde vankomisin direnci saptanmadı, ancak *Staphylococcus aureus* kökenlerinin %85'i metisiline dirençli idi. Hastane infeksiyonu gelişimi ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Uygun dozda ve sürede, YBÜ'nün florasına uygun antibiyotik kombinasyonları empirik tedavide kullanılmalı, hastaların kültür sonucuna göre tedavi tekrar düzenlenmeli ve antibiyotik kullanımına infeksiyon uzmanına danışılarak karar verilmelidir.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the antibiotics used in the Intensive Care Unit (ICU) of Trakya University Hospital, their effect on the microorganisms isolated as nosocomial infection agents and the relation between the antibiotic consumption and hospital infections. The patients hospitalized in ICU were evaluated prospectively with the active surveillance method based on the laboratory and patients. The identification of microorganisms and antimicrobial susceptibilities tests were made the in Microbiology Laboratory of Trakya University Hospital. Thirty six *Acinetobacter* spp, 25 *Pseudomonas aeruginosa*, one *Stenotrophomonas maltophilia*, 20 *Candida* spp, eight bacteria belonging to Enterobacteriaceae, 25 *Staphylococcus* spp, five *Enterococcus* spp, in total 120 microorganisms were isolated. The most effective antibiotic against *Acinetobacter* spp. was cefoperasone/sulbactam, and to *P. aeruginosa* piperacillin/tazobactam and meropenem. The vancomycin resistance was not detected in gram positive bacteria, but 85% of *Staphylococcus aureus* strains were resistant to meticilline. No relation between the antibiotic usage and nosocomial infections was found. The antibiotics should be used in appropriate dosage and for appropriate periods, the combination of appropriate antibiotics according to the ICUs' flora should be used in empiric treatment and the treatment should be rearranged according to the reports of cultures. The antibiotics should be given following consultation with infectious disease specialists.

GİRİŞ

Nozokomiyal etkenlerde antibiyotiklere direnç oranı hastane dışı infeksiyon etkenlerine göre daha yüksektir. Bu fark özellikle antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde çok belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların dirençli mikro-organizmalarla karşılaşma olasılığının yüksek olması ve ampirik antimikrobiyal tedaviler antimikrobiyal ilaçlara direnç artışını etkileyen faktörlerdendir (1, 2). Bakteriler değişen antimikrobiyal tedaviye hızla adaptasyon göstererek çeşitli direnç mekanizmaları ortaya çıkarırlar (3, 4).

Özellikle YBÜ'de yoğun ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı dirençli mikro-organizmaların seleksiyonuna yol açmaktadır. Yoğun bakım ünitesine veya hastaneye başvurduğu sırada düşük sayıda ancak direnç geliştirme potansiyeli yüksek olan bakterilerle kolonize hastalar da önemlidir. Bu dirençli gram-negatif bakteriler gastro-intestinal florada az sayıda bulunup hastalara geniş spektrumlu antibiyotikler verildiğinde sayıca artarlar (2, 4).

Bu çalışmada dokuz aylık dönemde Trakya Üniversitesi Hastanesi (TÜH) Merkez YBÜ (MYBÜ)'nde kullanılan antibiyotiklerin saptanması, aynı dönemde hastane infeksiyonu (Hİ) etkeni olarak izole edilen mikro-organizmalara etkisi ve antibiyotik kullanımı ile Hİ gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Hastanesi MYBÜ'ne 15 Nisan 2003 ve 15 Ocak 2004 tarihleri arasında yatırılan ve 48 saatten daha fazla MYBÜ'de kalan hastalar çalışmaya alındı. Yatırılan hastalar prospektif olarak laboratuvara ve hastaya dayalı, hedefe yönelik aktif sürveyans yöntemiyle gündelik servis izlemi ve klinik mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından izlenerek değerlendirildi (5, 6).

Tüm mikro-organizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler kullanıldı (7). İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi Mueller-Hinton Agar (Biolab, Yeni Zelanda) ve standart antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılarak Amerikan Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS) M2-A8'e göre disk difüzyon test yöntemiyle yapıldı, NCCLS M100-S14'e göre yorumlandı (8, 9). Sefaperazon/sulbaktam diski üreticisinin önerilerine göre yorumlandı. Seftazidim, siprofloksasin, gentamisin ve imipenemden en az üçüne dirençli *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* kökenleri MDR olarak tanımlandı (10). İzole edilen mantarların antifungal duyarlılıklarına bakılmadı.

BULGULAR

Dokuz aylık çalışma döneminde 204 hasta MYBÜ'ye yatırıldı. Yaş ortalaması 57.8±17.5 (16–84) olan 63'ü (%46.6) kadın, 72'si (%53.3) erkek 135 hasta çalışmaya alındı. Yoğun bakım için yatırılan 135 hastanın 58'inde toplam 92 hastane infeksiyonu (Hİ) (%68) epizodu gelişti. Bunların 46'sı (%50) alt solunum yolu infeksiyonu, 21'i (%23) üriner sistem infeksiyonu, 19'u (%21) bakteremi, üçü (%3) kateter infeksiyonu, üçü (%3) ise cerrahi yara infeksiyonu idi. Bazı hastalarda birden fazla Hİ gelişti.

Hastane infeksiyonu etkeni olarak elde edilen 36 *Acinetobacter* kökeninin 33'ü (%92) MDR idi. En etkili antimikrobiyal sefaperazon/sulbaktam olup kökelerin %53'üne etkili bulundu (Tablo 1). İzole edilen 25 *P. aeruginosa*'nın 11'i (%44) MDR idi ve 24'ü tetrasiklin ve doksisisikline dirençli olarak saptandı. Duyarlılık oranları %56 olarak en etkili antibiyotikler piperasilin/tazobaktam ve meropenem olarak saptandı (Tablo 1). İntravenöz kateterden izole edilen bir tane *S. maltophilia* ise siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametaksazol duyarlı olarak bulundu. Dört *Escherichia coli*, iki *Enterobacter cloacae*, bir *Citrobacter freundii* ve bir *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere sekiz Enterobacteriaceae üyesi izole edildi. Bu bakterilerde ampisilin ve sefazolin direnç oranı (6/8) yüksek bulunurken, trimetoprim/sulfametaksazol ve amikasinine karşı duyarlılık oranı (7/8) ile gentamisin ve tobramisine karşı duyarlılık oranları (6/8) yüksek bulundu. İmipenem, amikasin ve piperasilin/tazobaktama direnç saptanmadı. Beş köken kinolonlardan ofloksasin ve levofloksasine duyarlı bulundu. Beşi koagülaz negatif stafilokok (KNS), 20'si *S. aureus* olmak üzere toplam 25 *Staphylococcus* kökeni elde edildi. *S. aureus* kökenlerinin 17'si MRSA, üçü MSSA idi. Metisiline dirençli *S. aureus*'ların 12'si ve MSSA'ların tümü trakeal aspirattan, KNS'lerin ise dördü kan kültürlerinden elde edildi. Elde edilen KNS'lerin hepsi eritromisine, dördü siprofloksasine dirençli bulundu. Metisiline dirençli *S. aureus*'ların tümü siprofloksasine, %94'ü gentamisine dirençli, tümü kloramfenikol ve trimetoprim/sulfametaksazole duyarlı bulundu. Metisiline duyarlı *S. aureus* kökenlerinin hepsi eritromisin hariç test edilen tüm antimikrobiyal ilaçlara duyarlıydı, sadece biri eritromisine orta duyarlı bulundu. Dört tanesi *E. faecium*, bir tanesi *E. faecalis* olmak üzere beş tane enterokok cinsi bakteri elde edildi. Dördü penisilin ve nitrofurantoine, üçü tetrasikline ve levofloksasine dirençliydi, Gram pozitif bakterilerde vankomisin direnci saptanmadı.

Tablo 1. *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antimikrobiyallere duyarlılık durumu

Antimikrobiyal	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=36)						<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=25)					
	Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mezlosilin	2	6	0	0	34	94	TE	TE	TE	TE	TE	TE
Ampisilin/sulbaktam	14	39	10	28	12	33	TE	TE	TE	TE	TE	TE
Piperasilin	TE	TE	TE	TE	TE	TE	11	44	-	-	14	56
Piperasilin/tazobaktam	2	6	1	3	33	92	14	56	-	-	11	44
Seftazidim	2	6	0	0	34	94	13	52	0	0	12	48
Sefepim	TE	TE	TE	TE	TE	TE	12	48	1	4	12	48
Seftriakson	TE	TE	TE	TE	TE	TE	2	8	7	24	16	64
Sefaperazon/sulbaktam	19	53	14	39	3	8	TE	TE	TE	TE	TE	TE
İmipenem	8	22	8	22	20	56	13	52	0	0	12	48
Meropenem	7	17	9	25	20	56	14	56	0	0	11	44
Aztreonam	1	3	2	6	33	92	13	52	3	12	9	35
Gentamisin	2	6	0	0	34	94	9	35	2	8	14	56
Amikasin	2	6	0	0	34	94	13	52	1	4	11	44
Tobramisin	3	8	0	0	33	92	13	52	0	0	12	48
Netilmisin	3	8	7	17	26	72	12	48	1	4	12	48
Siprofloksasin	3	8	1	3	32	86	12	48	6	24	7	28
Tetrasiklin	TE	TE	TE	TE	TE	TE	0	0	1	4	24	96
Doksisiklin	TE	TE	TE	TE	TE	TE	0	0	1	4	24	96
Ofloksasin	TE	TE	TE	TE	TE	TE	12	48	0	0	13	52

TE: Test edilmedi

İzole edilen 20 *Candida* kökeninin 16'sı *Candida albicans* idi. Üriner sistem infeksiyonuna neden olan etkenlerin yarısından fazlası (15/21) *Candida* olup 12'si *C. albicans* idi. Meropenem kullanan hastalarda *Candida*'lara bağlı üriner sistem infeksiyonu daha sıklıkla ($p<0.05$).

Hastaların 101'inde (%75) MYBÜ'ye kabul edildiği gün antibiyotik tedavisinin başlandığı ve bu hastalarda tekli antibiyotik olarak (%25) birinci kuşak sefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonların kullanıldığı saptandı. Kombine ikili tedavide (%66) ise en fazla amikasin-piperasilin/tazobaktam, amikasin-üçüncü kuşak sefalosporinler, amikasin-imipenem, amikasin-kinolon üçüncü kuşak sefalosporinler-metranidazol ve karbapenem-kinolon kombinasyonları tercih edildiği saptanırken birbirinden farklı üçlü kombine antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar da (%9) olduğu gözlemlendi. Hastalarda toplamda en sık aminoglikozit, karbapenem, kinolon, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri kullanıldığı saptandı (Tablo 2).

Hastaların antibiyotik kullanma öyküleri Tablo 3'te gösterildi. Hastaların 57'sine MYBÜ'ne yatırılmadan önce, 70'ine ise yatırıldıktan sonra antibiyotik başlanmış, sekiz hasta ise antibiyotik almamıştı.

Tablo 2. Merkez Yoğun Bakım Ünitesi'nde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotikler	Antibiyotiğin kullanıldığı hasta sayısı
Aminoglikozit	60
Karbapenem	47
Kinolon	46
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri	56
3. kuşak sefalosporinler	36
Glikopeptit	19
Metranidazol	17
Birinci kuşak sefalosporinler	12
Trimetoprim/sulfametaksazol	5
Antifungal	5
Antitüberküloz	2
Makrolit	2
Antiviral	1

Tablo 3. Merkez Yoğun Bakım Ünitesi (MYBÜ)'nde antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin değiştirilme durumu

Antibiyotik kullanımı	Antibiyotik tedavisinde değişiklik				
	MYBÜ'de kazanılmış enfeksiyon yok, önceki antibiyotik değiştirilmemiş	Antibiyotik değiştirilmiş	Antibiyotik değiştirilmemiş ancak üreyen bakteriye etkili	Antibiyotik değiştirilmemiş, antibiyotik üreyen bakteriye etkisiz	Toplam
	n	n	n	n	n
Antibiyotik kullanımı yok	-	-	-	-	8
Önceki enfeksiyonun tedavisi için antibiyotik alanlar	5	4	0	5	14
Postoperatif antibiyotik başlananlar	23	14	0	6	43
Ampirik antibiyotik başlananlar	10	4	0	0	14
Profilaktik antibiyotik başlananlar	31	16	3	6	56
Toplam	69	38	3	17	135

Hastalarda Hİ gelişmeden önceki antibiyotik kullanımı ile Hİ gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.079).

TARTIŞMA

Son yıllarda etki spektrumu geniş, enzimatik hidrolize dayanıklı yeni antibiyotiklerin bulunmasına karşın bakterilerdeki direnç gelişimi sürmektedir. Bunun nedenleri arasında, ilaçların etki spektrumlarının, farmokinetik özelliklerinin bilinmeden, uygun olmayan doz ve sürelerde verilmesi gibi yanlış kullanımları başta gelmektedir. Bir diğer önemli neden ise, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda çoğu kez ampirik antibiyotik tedavisine gerek duyulması ve bu amaçla da geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanılmasıdır (11, 12).

Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen mikro-organizmaların serviste yatan ya da poliklinik hastalarından izole edilenlere göre antibiyotiklere dirençli olma olasılığı daha fazladır (13, 14). Bu çalışmada *Acinetobacter* kökenlerindeki direnç oranları da *P.aeruginosa*'ya göre daha fazladır. *Acinetobacter* türlerine en etkili antibiyotikler sefaperazon/sulbaktam ve ampicilin/sulbaktam olup bu antibiyotikler için de duyarlılık yüzdesi çok düşüktür. Daha önce aynı hastanede yapılan bir çalışmada (15), tüm hastanede 1994'ten 2000 yılına kadar *Acinetobacter* kökenlerinde imipenem direnç yokken, bu çalışmada %56 bulunmuş olup hızlı bir direnç gelişimi gözlenmiştir. Dört yıl için de direncin bu kadar artmış olması plazmit aracılıklı bir direnç geni aktarılması olasılığını veya antibiyotik baskısıyla seçilmeyi

düşündürmektedir, bu durumun ayrıca araştırılması gerekmektedir.

İzole edilen gram pozitif bakterilerde de antibiyotiklere direnç fazladır. *Staphylococcus aureus*'lar içinde MRSA oranı %85'dir. Oranın yüksek olması izolasyon önlemlerine gereken dikkati göstererek MRSA yayılımının azaltılması gerektiği konusunda uyarıcıdır. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda YBÜ'de izole edilen Hİ etkeni *Enterococcus* cinsi bakterilerde vankomisine dirençli kökenler bildirilmiştir (16, 17). TÜH'te 2002–2004 yılları arasında izole edilen Hİ etkeni Enterokok kökenlerinde bu çalışmada olduğu gibi vankomisin direnci saptanmamıştır (18).

Bizim çalışmamızda üçüncü sıklıkta saptanan *Candida* türlerini daha az sıklıkta bildiren çalışmalar da vardır (19, 20). Bu çalışmada izole edilen 20 *Candida* kökeninin 15'i idrardan izole edilmiş olup yaşın artması ve antibiyotiklerden meropenem kullanılması *Candida*'ların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörüdür. Yoğun antibiyotik kullanımı bağırsak florasının bozulmasına ve mantarların floraya egemen olmasına neden olmaktadır. Üriner enfeksiyonların kaynağı daha çok endojen flora olduğundan yoğun antibiyotik kullanımı sonucu ve sonda varlığında gelişen üriner enfeksiyonlarda daha çok *Candida*'lar etken olarak görülmektedir (21).

En sık izole edilen bakterilerin *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* olduğu ve çoğunun MDR olduğu düşünülecek olursa bu iki bakteri cinsi izole edildiğinde hastalar mutlaka izole edilmeli ve etkenin diğer hastalara bulaşmaları önlenmelidir. Çünkü kullanılacak etkili antibiyotik

seçeneği kalmamaktadır. Önemli olan dirençli kökenlerin gelişiminin ve yayılımının önlenmesidir.

Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans (NNIS) Sistemi'nin 1998–2002 ve 1998–2003 verilerine göre, dahili/cerrahi YBÜ'de en sık kullanılan antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, birinci kuşak sefalosporinler, parenteral vankomisin, antipseudomonal penisilinler, ampisilin ve ikinci kuşak sefalosporinlerdir (22, 23). Bu çalışmada da MYBÜ'de en sık aminoglikozit, karbapenem, kinolon, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri tercih edildiği gözlenmiştir. Aminoglikozitlerdeki ve kinolonlardaki direncin yüksek olmasının nedeni, bu antibiyotiklerin sık kullanılması olabilir. Ayrıca MYBÜ'de antibiyotik kullanım oranı (%94) çok yüksek bulunmuş olup bakterilerin direnç gelişiminde yüksek antibiyotik kullanım oranının etkisi olduğu düşünülmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin kullanımını düzenleyerek mikro-organizmalardaki antibiyotik direncinin en aza ineceği bildirilmektedir (24). Gruson ve ark. (25) yaptıkları çalışmada, YBÜ'de antibiyotik kullanımını azaltarak ventilatör ile ilişkili pnömoni ve dirençli mikro-

organizmaları azalttıklarını bildirmişlerdir. Bu düzenlemeleri yapmak için antimikrobiyal ilaçların kullanımını hedef alan birçok öneriler vardır; antimikrobiyallerin kombinasyonlar halinde ve ilaçların sırayla kullanımı örnek olarak verilebilir. Kullanılacak ilaçların sırası, YBÜ'deki mikrobiyolojik floraya bağlı olarak saptanabilir. Antibiyotiklerin sırayla kullanımı var olan antimikrobiyal direnç problemini azaltmayacaktır, ancak yeni gelişebilecek dirençleri önleyecektir (26).

Önemli olan mikro-organizmaların direnç geliştirmesini önlemektir. Bunun için; uygun dozda ve uygun sürede antibiyotik kullanılmalı, YBÜ'nün florasına uygun antibiyotik kombinasyonları ampirik tedavide seçilmeli, çoğul ilaca dirençli mikro-organizmaların Hİ geliştirdiği hastalar izole edilmelidir. Ampirik tedavi sonrası hastaların kültür sonucuna göre tedavi tekrar düzenlenmeli ve antibiyotik kullanımına infeksiyon uzmanına danışılarak karar verilmelidir.

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (No:544) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584–99.
2. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20: 303-16.
3. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20 (Suppl 4): 2–6.
4. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 236–48.
5. Gaynes RP, Horan TC. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1996; 1017–37.
6. Baykam N. Sürveyans sistemleri. *KLİMİK Derg* 2003; 16 (Özel Sayı): 191–2.
7. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003: 1970–80.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard*. 8th ed. NCCLS Document M2-A8 [ISBN 1–56238–485–6]. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement*. NCCLS Document M100-S14 [ISBN 1–56238–516-X]. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
10. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1681-8.
11. Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest* 2000; 117: 1496–9.
12. Bergmans DCJJ, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 527–35.
13. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211–5.

14. **Tünger A, Yamazhan T, Yüksel E, Özkan F.** Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerde yatan hastalardan soyutlanan *P. aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **1997**; 11: 26–9.
15. **Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N.** Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *Microbiologica* **2004**; 27: 21–8.
16. **Anonymous.** National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* **2003**; 31: 481–98.
17. **Jones ME, Draghi DC, Thornberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP.** Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit—a European and North American Surveillance Study (2000–2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrobials* **2004**; 3: 1–11.
18. **Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, Karagol C, Turan P, Otkun M.** Trakya Üniversitesinde son iki yılda klinik örneklerden izole edilen Enterokokların antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bült* **2005**; 39: 133–5.
19. **Çetin BÇ, Turgut H, Kaleli İ, Yalçın AN, Orhan N.** Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. *Hastane İnfek Derg* **2002**; 6: 98–101.
20. **Mutlu B, Akhan SÇ, Gündeş S, Altındağ N, Vahaboğlu H.** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yoğun Bakım Birimi'ndeki nozokomiyal infeksiyonların prevalansı. *KLİMİK Derg* **2001**; 14: 89–90.
21. **Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and the National Nosocomial Infections Surveillance System.** Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* **1999**; 27: 887–92.
22. **Anonymous.** National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* **2003**; 31: 481–98.
23. **Anonymous.** National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* **2002**; 30: 458–75.
24. **Kollef MH.** Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* **2001**; 5: 189–95.
25. **Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al.** Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 162: 837–43.
26. **Fridkin SK.** Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 1438–44.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Burçin ÖZER
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ANTAKYA
e-posta: burcinozer@yahoo.com