

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ BÖLÜMÜ

ŞEF
Dr. Metin TÜRKER

YOĞUN BAKIMDA YATAN,
MEKANİK VENTİLATÖRE BAĞLI, PNÖMONİ GELİŞMİŞ
HASTALARDAN ALINAN TRAKEAL ASPİRAT
ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER VE
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mustafa ORHON

İZMİR-2005

Uzm. Dr. Serdar GÜNGÖR
Mikr. ve Kln. Mikrobiyoloji
Kan Merkezi Müdürü
Atatürk Eğt. Araş. Hast. İZMİR
Dip. No: 10717 Sic. No: 66527

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
III. GEREÇ VE YÖNTEM	13
IV. BULGULAR	15
V. TARTIŞMA	19
VI. ÖZET	27
VII. KAYNAKLAR	28

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimlerinden yararlanmamı sağlayarak, yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sayın hocam Dr. Metin Türker'e, ihtisas sürem boyunca her türlü konuda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen şef yardımcımız sayın Dr. Nükhet Kurultay'a teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tezimin yapılması sırasında büyük emeği geçen tez danışmanım ve aynı zamanda dostum olan Dr. Serdar Güngör'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sırasında benden yardımlarını esirgemeyen tüm baş asistanlarıma, tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eşim; Zahide, oğullarım; Barış ve Bora'ya bana verdikleri moral ve destek için, annem ve babama türlü zorluklara katlanarak bugünlere gelmemi sağladıkları için teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ

Ventilatör ile ilişkili pnömoni (VIP), yoğun bakım birimlerinde (YBB) sık karşılaşılan ve fatalite hızı yüksek olan bir hastane infeksiyonudur (1). Görülme sıklığı % 18-60, mortalite oranı % 50-90 arasındadır (2). Ventilator ile ilişkili pnömonilerde zaman çok önemlidir. Hastaya tedavinin zamanında başlanması mortalite riskini hızla azaltacağı için, öncelikle doğru klinik tanının konulması, hasta ventilatör ile ilişkili pnömoni olarak tanımlandıktan sonra da etken olabilecek mikroorganizmanın mikrobiyolojik tanısının konulması ve bunları müteakiben, zaman yitirilmeden uygun antibiyoterapiye başlanması gerekmektedir.

Yoğun bakım birimlerinde ventilatör ile ilişkili pnömoni geçiren hastaların zaten mevcut bir primer patolojisi bulunmaktadır. Bozuk olan genel durumları üzerine VIP eklenmesi durumlarını daha da kötü bir hale getirmektedir. Unutmamak gerekir ki bir laboratuvar ne kadar hızlı olursa olsun, pnömoniye neden olan mikroorganizmayı izole ve idantifiye etmek, uygun antibiogramı hazırlamak ve antibiyoterapiye başlamak en azından 48 saatlik bir süreyi alır. Oysa ki genel durumu çok bozuk olan bu tip hastalar için zaman tedavisiz geçirilemeyecek kadar kıymetlidir. Bu noktada ampirik antibiyoterapi önem kazanmaktadır.

Araştırmamızdaki amacımız hastanemiz yoğun bakım birimlerinde sık karşılaşılan ventilatör ile ilişkili pnömoni etkeni olabilecek mikroorganizmaları ve bunların antibiyotik duyarlılık paternlerini saptamaktır. Sonuçta ventilatöre bağlanması muhtemel hastalarda, VİP gelişimi halinde doğru tanıya gidilmesine ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin seçilmesine destek olmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Nozokomial pnömoni, nozokomial infeksiyonlar içinde üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta, yoğun bakım birimi (YBB) infeksiyonları içinde ise ilk sırada yer almaktadır. Nozokomial pnömonilerinin büyük bir kısmı da entübe ve mekanik ventilatöre bağlı hastalarda gelişir (3).

Nozokomial pnömoni; başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan hastalarda, hastaneye baş vurduktan 48-72 saat sonra gelişen veya hastanede gelişmesine rağmen taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkabilen akciğer infeksiyondur (4). VIP ise mekanik ventilatöre bağlandıktan 48 saat sonra ortaya çıkan ve aşağıdaki kriterlerin varlığı ile tanımlanan nozokomial pnömonidir (5).

A- Aşağıdakilerden en az üçünün olması;

- Rektal ısı 35,5°C' den düşük ya da 38°C' den yüksek
- Lökosit sayısı 10.000 / mm³ üstünde ve / veya sola kayma ya da 3.000 / mm³ altında
- Trakeal aspirat gram boyamasında 10'dan fazla lökosit (X100 büyütmede)
- Transtrakeal aspirattan kültürün izole edilmesi.

B- Akciğer grafisinde yeni, ısrarlı ve ilerleyici infiltrasyon

VIP'de doğru tanı koymak oldukça zordur. Özellikle altta yatan hastalığı olan, yaşlı ve uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda aynı klinik tabloyu oluşturan pek çok hastalık vardır (örn: kalp yetmezliği, akciğer embolisi, v.b)

Epidemiyoloji;

Hastaneye yatırılan hastaların sadece %5-10'u yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesine rağmen, nozokomial enfeksiyonlar genel serviste yatan hastalardan 5-10 kat daha fazla görülmektedirler (6). Nozokomial enfeksiyonların %25'i, tüm nozokomial bakteriyemi ve pnömoni epizodlarının ise yaklaşık %45'i bu hastalarda ortaya çıkmaktadır (7). Alberti ve arkadaşlarının 14.364 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım birimi kökenli kazanılmış hastane enfeksiyonlarının %42' sinin pnömoni olduğunu bulmuşlardır (8). 1992-1998 yılları arasındaki NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) sistem kayıtlarında yoğun bakım birimi kökenli kazanılmış hastane enfeksiyonlarının %31'inin pnömoni olduğu, bunlardan da %83'ünün ventilatör ilişkili pnömoni olduğu bulunmuştur (9). VIP riskini arttıran çeşitli hasta grupları tarif edilmiştir. Bunlar kronik kalp-karaciğer hastalıkları, travma ve koma ve mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım biriminde geçirilen süredir (10). Langer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 gün mekanik ventilatöre bağlı kalanlarda VIP sıklığı %5 iken, 30 günden fazla mekanik ventilatöre bağlı kalanlarda VIP sıklığı %68,8 bulunmuştur (11).

Patogenez:

Bakterinin alt solunum yollarına girişi 3 ana yoldan olup orofaringeal floranın aspirasyonu, infekte aerosollerin aspirasyonu ve nadiren başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılımdır (12).

VİP'in esas nedeninin orofarinks ve gastrointestinal sistemin patojenik mikroorganizmalarla kolonizasyonu ve bu patojenlerin aspirasyonu olduğu ve pnömoninin konak defansının

bozulması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Sağlıklı insanda gram negatif bakteriler nadiren orofarinkste bulunur ve inoküle olan gram negatif bakteriler büyük miktarlarda da olsa hızla temizlenirler. Ancak koma, hipotansiyon, asidoz, azotemi, alkolizm, diabetes mellitus, lökositoz, pnömoni, pulmoner hastalık, nazogastrik ve endotrakeal tüp kullanımı ve antibiyotik kullanımında aerobik gram negatif basiller ile orofaringeal kolonizasyon ihtimalini artırır. Kolonizasyon insidansı altta yatan hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Kolonizasyon genelde ilk günlerde meydana gelmektedir. Kolonizasyon oluştuktan sonra, kolonize patojenlerin alt solunum yollarına aspirasyonu ile hastalarda VIP gelişir (12). Ciddi hastalıkların meydana getirdiği stres, solunum yolu epitel hücrelerine gram negatif bakterilerin adheransını artırır. Nazotrakeal ve endotrakeal entübasyon uygulaması, hastalarda bakteri kolonizasyonunu ve VIP gelişimini bir çok mekanizma ile arttırmaktadır. Bu mekanizmalar; sinüzit gelişimi ve nazofarinkse travma, sekresyonların yutulmasının bozulması, bakteri proliferasyonu için rezervuar oluşturulması, havayollarında bakteri kolonizasyonunun ve adheransının artırılması, kaf basıncına sekonder iskemi gelişmesi, siliyer klirens ve öksürmenin bozulması, kaf etrafındaki sekresyonların sızıntısı, sekresyonların uzaklaştırılması sırasında aspirasyon olarak açıklanmaktadır (13).

Solunum cihazları, gram negatif basiller için rezervuar oluştururlar. Nebulizatör ve buhar aletleri gibi sıvı içeren ekipmanlar suda üreme özelliğine sahip bakteriler ile ileri derecede kontamine olurlar. Bu patojenler hastane personelinin elleri ile veya ventilatör sistemi ile direk bağlantı yolu ile havayollarına inoküle olur (13).

Başka bir infeksiyon odağından hematojen yayılım ile nadiren bakteriyel pnömoni gelişir (örn: pürülan flebit veya sağ kalp endokarditi sonucu pnömoni gelişimi) (13).

Nadir olarak görülen bir başka mekanizma da bakterinin gastrointestinal sistem lümeninden epitelyal mukozaya, oradan mezenterik lenf bezlerine ve oradan da akciğerlere yerleşmesidir. Ancak bu mekanizma immünosupresiflerde, kanser hastalarında ve yanık hastalarında görülebilir. Mekanizması daha tam olarak aydınlatılamamıştır (14).

Risk faktörleri ve önleme:

Hastanelerde gelişen pnömoni insidansını artırıcı bir çok risk faktörü bildirilmiştir; yaşlılık, kronik akciğer hastalıkları, immünsupresyon, cerrahi uygulamalar, bazı medikasyonlar, endotrakeal ve gastrik tüpler gibi invazif aletler, ampirik antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon süresince komanın varlığı, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım kalış süresi bu risk faktörleri arasında sayılabilir (15) (Tablo 1).

Ventilatör tüpleri sıklıkla değişik mikroorganizmalar ile kolonize olsalar da, bu kolonizasyon ventilatör değil hasta kaynaklıdır. Bundan dolayı sık ventilatör tüpü değiştirmenin VIP gelişimini önlemede rolü yoktur (16).

Tablo 1. Yoğun bakımda nozokomial pnömoni gelişimindeki risk faktörleri

Endojen faktörler	Eksojen faktörler
-Yaş -Kronik hastalık -Azalmış immünite -Malnutrisyon -Obezite -Alkol/sigara -Şuur kaybı -Aspirasyon -enfeksiyon/antibiyotik -Cerrahi girişim	-Çapraz kontaminasyon -Uzayan ventilasyon süresi -Uzayan yoğun bakım kalış süresi -Sedatifler/ampirik antibiyotik kullanımı -İmmünsupresif tedavi -Antiasitler/H2 res. Blk. -Trakeostomi kanülü -Endotrakeal-Nazogastrik tüp -İntrakranial basınç monitarizasyonu

Center for Disease Control and Prevention (CDC)'ın önerilerine göre tüp değişimi 48 saatten erken olmamalıdır (17). Yapılan çalışmalarda yedi günde bir, hatta daha seyrek olarak tüp değiştirmenin VIP sıklığında artışa neden olmadığı görülmüştür. Ventilatörde verilen havanın trakeal komplikasyonlara yol açmaması için nemlendirilmesi, bu esnada tüpün içine sıvı birikmemesine dikkat edilmesi, sıvı birikmiş ise boşaltılması gerekmektedir. Ventilatör desteğindeki hastaların sekresyonlarının aspirasyonunu kapalı sistem araçlar ile veya tek kullanımlık kateterler ile yapmanın VIP gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (18). VIP geliştikten sonra ise mikraerosollerin yoğun bakım

birimine yayılımını önlemek için kapalı sistem kateterlerin kullanımı daha uygun olacaktır (19).

Endotrakeal tüpün (ETT) balonunun yetersiz şişirilmesi sonucu balonun etrafından sekresyonlar sızmaktadır. Subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonunun bu sızıntıyı kısmen engelleyerek VIP gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Gündelik klinik uygulamalarda, ventilatörde izlenen hastaların başlarının 30-45 derece yukarıya kaldırılması, orofaringeal sekresyonların sık sık aspire edilmesi, EET balon basıncının 20 cm H₂O üzerinde tutulması ve diğer bazı ek uygulamalar VIP gelişme riskini azaltmaktadır (20). (tablo 2)

Tablo-2. Yoğun bakımda nozokamial pnömoni insidansını azaltıcı yöntemler (20)

Non-farmakolojik stratejiler	Farmakolojik stratejiler
-Uyarlanmış mimari plan -Yeterli sayıda ve kalitede medikal personel -Eğitim programları -El yıkama, bariyer önlemler -Aspirasyon tekniklerinin değerlendirilmesi. -Altta yatan hastalığın tedavisi -Hasta başının 30 derece tutulması -Oral entübasyon / izolasyon	-Ülser profilaksisinde kullanılan ilaçların değerlendirilmesi -Nutrisyonel durum değerlendirilmesi -Profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi -Antibiyotik kullanımının kontrol altında tutulması -Kullanılan materyalin yeterli dezenfeksiyonu -İmmünglobulin uygulanması

Patojenler Mikroorganizmalar:

Yoğun bakımda nozokomial pnömoni (NP) etkeni olarak virus, bakteri veya mantarlar izole edilebilir. Üst solunum yollarındaki mikroaspirasyonlar en önemli giriş yolu olduğuna göre, orofaringeal bölgede kolonize olan patojen tipi NP etiolojisini belirlemektedir. Mekanik ventilasyon uygulamasının 48-72 saatleri arasında meydana gelen pnömoniler "erken başlayan pnömoni", 72. saatten sonra başlayan pnömoniler ise "geç başlayan pnömoni" olarak isimlendirilmişlerdir. Erken başlayan pnömonilerin, entübasyon sırasında orofarinkse kolonize olan patojenlerin aspirasyonu ile meydana geldiği ve duyarlı mikroorganizmaların (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*) etken olduğu düşünülmektedir. Gram (-) bakterilere ise, altta yatan hastalık durumuna göre daha az sıklıkla rastlanmaktadır. Geç başlayan pnömonilerde ise daha çok, dirençli mikroorganizmalar (Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) söz konusudur ve bu ajanlar ile meydana gelen infeksiyonlarda yüksek mortaliteden bahsedilmektedir. Geç pnömonilerde gram (-) bakteriler infeksiyon etkenlerinin %60'ını oluşturur. Önceden antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, renal yetmezlik, bilincin kapalı olması ve kateter varlığında stafilokokal infeksiyon sıklığının arttığı bilinmekte ve %20-40 sıklığında saptanmaktadır (21, 22, 23). Yakın dönemlerde yapılan çalışmalar nozokomial pnömonilerde ki en sık etkenlerin non-fermantatif gram (-) basiller (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) olduğunu göstermektedir (24).

Tanı;

Toplum kökenli pnömoniye kıyasla VIP tanısı koymak oldukça zordur. Altta yatan hastalığın belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri pnömoniyi maskeleyebilir. Bu hastaların trakeal aspirasyon kültürlerinden (TAK) elde edilen gram (-) basillerin veya *S.aureus*'ün kolonizasyon mu, yoksa etken patojen mi olup olmadığını saptamak her zaman mümkün olmaz. Sadece klinik ve röntgenografik kriterlerin kullanılması uygunsuz antibiyotik tedavisine neden olur. VIP'in kesin tanısı açık akciğer biyopsisi ile alınan akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi, kanser veya tüberküloz yokken pulmoner infiltrasyonun hızla kaviteleşmesi, başka bakteriyemi odağı olmadığı durumlarda hem kan, hem de solunum yolu sekresyonlarından benzer antibiyograma sahip aynı bakterinin elde edilmesi ve otopside akciğer dokusunun histopatolojik incelemesi ile konulur (25).

Entübe edilmiş hastalarda alt solunum yolu sekresyonlarına endotrakeal aspirasyon ile ulaşılabilir. Ancak saptanan mikroorganizmanın gerçekten pnömoni etkeni mi yoksa kolonizasyon mu olup olmadığını söylemek gerçekten zordur. Bu amaçla endotrakeal aspiratın kantitatif yöntem ile kültürünün yapılması yol gösterici olabilir. VIP tanısında kantitatif trakeal aspirat kültürü tanısal açıdan diğer invazif teknikler ile elde edilecek sonuçlara eşdeğer bulunmuştur (5, 26).

Fiber optik bronkoskopi kullanılarak korunmuş fırça (protected specimen brush - PSB) ile örnekleme veya bronkoalveoler lavaj (BAL) yoluyla materyal alınabilir. BAL sıvısının kantitatif kültüründe $\geq 10^4$ cfu / ml (coloni forming unit / mililitre) bakteri üremesi anlamlı kabul edilir. PSB kantitatif kültüründe ise $\geq 10^3$ cfu / ml bakteri üremesi anlamlıdır. İnvazif

tekniklerin, yüksek maliyeti, deneyimli personel gereksinimi ve komplikasyon riski olması nedeniyle sadece başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, ciddi hastalığı olan ve immüno-kompremize hastalarda kullanılması önerilmektedir (12, 27, 28).

Tedavi:

Nozokomial pnömoni tedavisinde başlıca 3 temel ilke vardır.

1. Tedavi ampirik olarak başlanır.
2. Erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi hastanın prognozunu saptar.
3. Antibiyotik seçiminde, hastanın yatırıldığı birimin mikrobiyolojik verileri (etkenlerin sıklığı, antibiyotiğe direnç oranları) tedavinin temel verisini oluşturur.

Uygun antibiyotik tedavisinin ilk saatler içinde başlaması durumunda mortalite oranı %30 iken geç başlaması veya uygun olmayan antibiyotik tedavisinin uygulanması durumunda mortalite oranı %90'a dek çıkmaktadır. Uygun antibiyotik tedavisinin tanımı; etkenin duyarlı olduğu, uygun doz ve uygun sürede parenteral yolla uygulanan bakterisidal antibiyotik tedavisini ifade eder. Ayrıca pnömoni etkeni *P.aeruginosa* veya *Acinetobacter spp.* ise kombine antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekliliği de uygun antibiyotik tedavisi tanımı içinde irdelenmelidir (23, 29, 30).

Ülkemizde ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluk olasılığını artırmak için Toraks Derneği'nin öncülüğünde Türk Uzlaşa Rehberi oluşturulmuş durumdadır. Başlanan tedavinin 48-72 saatten önce değiştirilmemesi gerekir. Elde edilen kültür sonuçlarına göre eğer gerekirse uygun antibiyotik modifikasyonu yapılabilir. Tedavi süresi ortalama 2 haftadır. Hasta izleminde tekrarlayan

bronkoskopik inceleme önerilmemektedir. Tedaviye yanıtsızlık durumunda dirençli etken varlığı, süperinfeksiyon (örn: fungal infeksiyon gibi) ya da non-infeksiyöz nedenler düşünölmelidir (23, 29, 30).

GEREÇ VE YÖNTEM

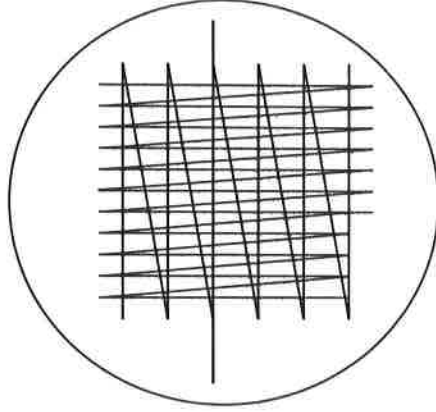
Bu çalışmada, hastanemiz yoğun bakım birimlerinde 18.03.2003 – 22.10.2004 tarihleri arasında yatmış, çeşitli nedenler ile mekanik ventilatöre bağlanmış, endotrakeal entübasyon uygulanmasının ya da trakeostomi tüpü konulmasının üzerinden 48 saat geçmiş, ilgili yoğun bakım birimlerince ventilatör ilişkili pnömoni şüphesi ile izlenmiş 100 hastanın, 100 endotrakeal aspirat kültüründen 76 bakteri suşu elde edilmiştir.

Entübasyon tüpü veya Trakeostomi kanülü içerisine 26 - 28 cm uzunlukta steril bir kanül konuldu. Kanül içerisinden steril bir kullanımlık Mucosafe® marka (Unoplast Maersk Medical, Denmark), mukus kolektör kanülü ile 30 cm girilerek aspirasyon ile örnek alındı. Aspirat steril kabı içinde en geç bir saat içinde laboratuvarımıza ulaştırıldı.

Alınan materyal mikrobiyolojik ekimler yapılmadan önce steril koşulları bozmadan lamlara yayıldı ve fiksasyon işlemi takiben, gram ve giemsa boyama yöntemleri ile boyandı. Materyaldeki mikroorganizmaların boyanma özellikleri ve lökosit oranları kayıt edildi.

Örneklerden 1 ml steril koşullarda alınarak, 9 ml steril serum fizyolojik ile 10 ml'ye tamamlanarak vortekste 30-45 saniye karıştırıldı. Daha sonra 0,01 ml ölçüsünde halka öze ile alınarak her plaktan 2 şer tane olmak üzere %5'lik koyun kanlı agar, çukulatamsı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara ekim yapıldı. Ekimler yapılırken önce besiyeri çapına paralel olacak şekilde ölçülü özeye dik bir çizgi çekildi. Aynı öze ile bu kez ilk ekim çizgisini dik olarak çaprazlayan sık zikzaklar çizilerek ekim çizgisindeki bakterilerin tüm yüzeye yayılması sağlandı. Plak 90°

derece çevrilerek bu kez çizilen ekim çizgilerini çaprazlayan çizgiler çizildi ve yapılan ekimin tüm yüzeye yayılması sağlandı (31) (şekil 1).



şekil 1

Plaklar 37° C' de 24 - 48 saat inkübe edildi. İncelenen plaklardan 50 – 300 koloni oluşturmuş olan ekimler sayıma alındı. Aynı çaptaki öze ile yapılmış iki plaktaki oluşmuş olan koloniler sayıldı toplamaları ikiye bölünerek ortalamaları alındı. Bu sayı 0,01 ml hacimli öze kullanıldığından 100 ile çarpılarak 1 ml'sindeki bakteri miktarı bulundu. Ancak ilk başta 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırdığımızdan gerçek sayıyı bulmak için 10 ile daha çarpıldı. Sayım sonucu $\geq 10^5$ cfu / ml olanlar ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olarak kabul edildi ve değerlendirilmeye alındı (31). Değerlendirilmeye alınan bakteriler konvansiyonel yöntemler ile tanımlanarak antibiyotik duyarlılıkları NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standarts) kriterlerine uygun olarak "Kirby - Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi" ile yapıldı (32). Ayrıca gram negatif bakteriler için "çift disk sinerji testi" ile genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) ve disk indüksiyon yöntemi ile de indüklenebilir beta laktamaz (IBL) üretimi araştırıldı.

BULGULAR

18.03.2003 – 22.10.2004 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım birimlerinden ventilatör ilişkili pnömoni şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilmiş olan 100 hastaya ait 100 endotrakeal aspirat örneği çalışıldı. Bu 100 hastanın 72 tanesinde $\geq 10^5$ cfu / ml olmak üzere 76 bakteri suşu üremesi saptandı. 28 hastada ya üreme olmadı ya da üreyen bakteri sayısı 10^5 cfu / ml altında olduğundan değerlendirilmeye alınmadı.

Ayrılan suşların (n: 76), 24 (% 31,5)' ü *Pseudomonas aeruginosa*, 15 (% 19,7)'i *Acinetobacter baumannii*, 12 (% 15,7)'si Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 10 (%13,1)'u *Klebsiella pneumonia*, 9 (%11,8)'u diğer enterik gram negatif basiller, 3 (%3,9)'ü *Streptococcus pneumonia*, 2 (%2,6)'si Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 1 (%1,3)'i Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) bulundu (tablo: 3).

Tablo: 3. Kültürlerin klinik mikrobiyolojik değerlendirilmesi (n: 76)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (% 31,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (%19,7)
MRSA	12 (%15,7)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 (%13,1)
Diğer enterik gram (-) basiller	9 (%11,8)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	3 (%3,9)
MSSA	2 (%2,6)
MRSE	1 (%1,3)

Klebsiella pneumonia dışındaki enterik gram negatif basillerin (n: 9), 7 (% 77,7)'si *Proteus spp.*, 1 (% 11,1)'i *Enterobacter spp.*, 1 (% 11,1)'i *Escherichia coli* olarak bulundu.

Pseudomonas aeruginosa suşlarının (n: 24), 22 (% 91,6)'i sadece indüklenebilir beta laktamaz (İBL), 1 (% 4,1)'i indüklenebilir beta laktamaz ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) (+)'liği göstermekteyken, 2 (% 8,3)'si ise ne İBL ne de ESBL (+)'liği göstermekteydi.

Acinetobacter baumannii suşlarının (n: 15), 2 (% 13,3)' si İBL (+)'liği göstermekteydi.

Klebsiella pneumonia suşlarının (n: 10), 2 (% 20)' si ESBL(+)'liği göstermekteydi.

Staphylococcus aureus suşlarının (n: 14), 12 (% 85,7)' si metisilin dirençli suşlar olarak saptandı.

Üreme olan 72 hastanın 6 (% 8,3)' sında birden fazla sayıda bakteri birlikteliği saptandı. Bu birlikteliklerin kendi içlerinde dağılımları; 2 (%33,3)'si *Pseudomonas aeruginosa* - *Acinetobacter baumannii*, 2 (%33,3)' si *Pseudomonas aeruginosa* - *Klebsiella pneumonia*, 1 (%16,6)' i *Pseudomonas aeruginosa* - *MRSA*, 1 (%16,6)' i *Pseudomonas aeruginosa* - *Proteus spp.* birlikteliği şeklindeydi.

Tablo: 4. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının % antibiyotik duyarlılık oranları (n:24)

	sayı	%
Amikasin	10	% 41.6
Piperasilin-tazobaktam	0	% 0
Seftazidim	1	% 4.1
İmipenem	13	% 54.1
Sefepim	8	% 33.3
Netilmisin	6	% 25
Siprofloksasin	5	% 20.8
Sefoparazon-sulbaktam	0	% 0

Tablo: 5. *Acinetobacter baumannii* suşlarının % antibiyotik duyarlılık oranları (n:15)

	sayı	%
Amikasin	5	% 33.3
Piperasilin-tazobaktam	0	% 0
Seftazidim	0	% 0
İmipenem	6	% 40
Sefepim	2	% 13.3
Netilmisin	6	% 53.3
Siprofloksasin	5	% 20
Sefoparazon-sulbaktam	0	% 60

Tablo: 6. MRSA suşlarının % antibiyotik duyarlılık oranları (n:12)

	sayı	%
Vankomisin	12	%100
Teikoplanin	12	%100
Kotrimaksazol	5	%41.6
Amikasin	3	%25
Gentamisin	3	%25
Klindamisin	3	%25
Eritromisin	2	%16.6
Siprofloksasin	1	%8.3
Rifampisin	5	%41.6

Tablo: 7. *Klebsiella pneumonia* suşlarının % antibiyotik duyarlılık oranları (n:10)

	sayı	%
Ampisilin	0	% 0
Sefalotin	0	% 0
Gentamisin	6	% 60
Amikasin	6	% 60
Amoksisilin - klavulonat	4	% 40
Sefepim	5	% 50
Seftriakson	4	% 40
Siprofloksasin	4	% 40
İmipenem	8	% 80
Kotrimaksazol	5	% 50
Aztreonam	4	% 40
Seftazidim	4	% 40
Netilmisin	7	% 70

TARTIŞMA

VİP gelişmesi durumunda, hasta bakımı ve prognozunu olumsuz yönde etkileyen, ventilatöre bağlı olarak izlenen hastalarda intübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanabilir (5).

Günümüzde, hastanelerde bakılması gereken hastalarda görülen yüksek mortalite ve morbidite oranının oldukça hatırı sayılır bir kısmının hastane ortamının etkisinden ya da hastanede yapılmış non-invazif veya invazif girişimlerden kaynaklandığı açıklık kazanmıştır. Örnek verecek olursak, hastalara üriner kateter uygulanması ya da damar içi kateter uygulanması infeksiyon etkenleri için hem bir giriş kapısı rolünü üstlenmekte hem de hastanın savunma mekanizmalarının normal olarak çalışmasını engelleyerek infeksiyon ajanlarına davetiye çıkarmaktadır. Günümüz tıbbındaki gelişmeler hastaneye yatış nedeni olan ana hastalığa karşı mücadelenin başarılı olmasını sağlamakta iken, hastane kaynaklı mikroorganizmaların kolonizasyonunu da kolaylaştırmaktadır. Sonuçta hastane infeksiyonlarının görülme sıklığını da arttırmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hastane kökenli infeksiyonlar içinde en yüksek mortalite ve morbidite riskine sahip komplikasyonlardan biridir.

Mortalitesi %50-90 arasında olsa da, diğer faktörlerin kontrol altına alınması, doğru mikrobiyolojik tanıya varılması, doğru zamanlama ile uygun tedavi edilebilmesi bu oranın oldukça aşağılara çekilebileceğini göstermiştir (33).

VİP gelişimindeki faktörlerin en önemlisi hastane ortamından alınmış mikroorganizmalar ile ilk 48 saatte değişmiş

olan oral ve nazal floranın sekresyonlar ile ve özellikle endotrakeal tüp (ETT) uygulaması ile aspire edilmesidir. ETT, anatomik ve fonksiyonel olan tüm bariyerlerin işlevini bozarak yada işlev dışı bırakarak VIP gelişimi olasılığını arttırmaktadır (34). Çok sık ve gereksiz EET değişimleri VIP gelişmesi riskini arttırmaktadır (16). Mide asidini azaltıcı tedavi yaklaşımları ile de mide bariyeri ortadan kaldırılmakta, bunun sonucunda midede yerle mi  anormal mikroorganizma kolonizasyonu mide içeriğinin aspirasyonu ile VIP' e yol açabilmektedir (35).

Ana patoloji üzerine eklenen VIP'nin hastalar üzerinde oluşturduğu risklerin temel önlemler, sistemik tanısai yaklaşımlar ve tedaviye yönelik prosedürler ile  nlenebilece i açıklık kazanmıştır. Bu nedenle etkene yönelik çalışmalara ağırlık verilmiş, kaliteli materyal alma ve edinilen ilk bulgular ile ampirik tedaviye ba lanması üzerinde durulmuştur.

Korunmuş fırça yöntemi ve bronkoalveoler lavaj, invazif yöntemler olup, uygulanabilmeleri için eğitimli personel gerektiğinden, spesifite ve sensivite açısından da non-invazif bir yöntem olan endotrakeal aspirattan çok da farklı olmadıklarından bu çalışmamızda endotrakeal aspiratın kantitatif kültürü çalışılması tercih edilmiştir.

Uygun materyal alındıktan sonraki en önemli problem, klinik patolojiden asıl sorumlu olan ajanın saptanabilmesidir. Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda en sık rastlanılan VIP etkenlerinin %60 civarında gram negatif basiller olduğu bulunmuştur (36).

Farklı zamanlarda farklı yerlerde yapılan çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumonia* birincilik için yarı maktadır. Rello ve

arkadaşlarının 1992 yılına ait İspanya'da yaptıkları VİP etkenleri ve antibiyoterapi yaklaşımlarını irdeleyen, BAL, PSB ve trakeal aspirat örnekleriyle çalışılmış 153 olguluk eski bir çalışmada *S.aureus* %18,3 ile birinci bulunurken, *P.aureginosa* ise %15.6 ile ikinci sıklıkta bulunmuştur. Burn-Buisson ve arkadaşlarının 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları VİP etkenleri ve tedavi yaklaşımları ile ilişkili 190 olguluk benzer bir çalışmada ise en sık VİP etkeni olarak *Pseudomonas aeruginosa* % 22 ile ilk sırada, *S.aureus* %18,7 ile ikinci sırada yer almıştır (36). Uzel ve arkadaşları, 84 hastanın 165 endotrakeal aspirat kültüründen izole edilen mikroorganizmaların %76'sının Gram negatif basil, %24'ünde Gram pozitif kok olduğunu bildirmişlerdir. Uzel ve arkadaşlarının çalışmasında *Pseudomonas aeruginosa* %38, *Acinetobacter spp.* %12, *Klebsiella pneumoniae* ise % 11 sıklık ile ilk üç sırayı paylaşmışlardır (37). Demirdağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2003 yılı tarihli 60 olguya ait 215 trakeal aspirat örneğinden elde edilmiş 85 suşu kapsayan bir çalışmada en sık VİP etkeni olarak gram negatif bakteriler (%57,6), ikinci sıklıkta ise gram pozitif bakteriler (%42,4) bulunmuştur. Gram negatifler içinde en sık bulunan etken *Acinetobacter spp.*, gram pozitifler içinde de *S.aureus* olarak saptanmıştır (38). Ülkemizde yapılan diğerk çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa* %17.9-32, *S.aureus* %22.5-31.6, *Klebsiella spp.* %9-23, *Acinetobacter spp.* %20-22.5 sıklıkla VİP etkenleri içinde en sık izole edilen bakteri suşları olmuşlardır (38, 39, 40). Yurt dışından bildirilen değışik çalışmalarda VİP etkeni bakteriler içerisinde *S.aureus* %17-38, *Haemophilus influenzae* %10, *Pseudomonas aeruginosa* %10-17, *Acinetobacter spp.* %8.1, *Klebsiella spp.*' nin ise %9-23 oranlarında izole edildiğı görölmektedir (41, 42, 43).

Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerine uygun olarak en fazla gram negatif basiller, ikinci olarakta gram pozitif koklar bulunmuştur. Gram negatifler içinde *Pseudomonas aeruginosa* %31.5 ile birinci, *Acinetobacter baumannii* %19.7 ile ikinci, *Klebsiella pneumonia* ise %13.1 ile üçüncü olarak bulunmuştur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* %15.7 ile gram pozitifler arasında ilk sırayı almaktadır. Çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan da anlaşılabacağı üzere en sık karşılaşılan VİP etkenlerinin çalışmaların yapıldığı merkezlere göre sıklık sırası değişmek ile birlikte genellikle aynı bakteriler olduğu anlaşılmaktadır.

Araştırmamızdaki bir diğer dikkat çekici sonucumuz ise 66 olguda %91.6 sıklıkla tek bir mikrobiyolojik etken saptanırken, 6 olguda %8.3 sıklıkla iki farklı bakteri birlikteliği saptanmasıydı. Burn-Buisson ve arkadaşlarının çalışmasında ise %63 tek mikroorganizma, %25 iki mikroorganizma ve %12 üç mikroorganizma birlikteliği saptanmıştır (36). Gürdoğan ve arkadaşlarının yaptığı, klinik olarak VİP tanısı almış hastalardan çalışılan trakeal aspirat örneklerini kapsayan çalışmada birden fazla etkenin birlikte saptandığı olgular %25 olarak bulunmuştur (44).

Günümüzde gram negatif bakterilerde oldukça yüksek düzeyde antibiyotik direnci görülmektedir. Bu direncin gelişiminde en önemli pay sahibi faktör beta-laktamaz enzimi sentezlenmesidir. Sentezlenen pek çok beta-laktamaz grubu olmasına rağmen en sık direnç gelişimine Grup-1 kromozomal beta-laktamazlar ile Grup-2 plazmide bağlı beta-laktamazlar neden olurlar. Grup-1 kromozomal beta-laktamazlar, indüklenabilen enzimler (İBL), yüksek düzeyde yapısal enzimler

ve düşük düzeyde yapısal enzimler olarak bulunabilirler. İBL Amp-C geninin kontrolündedir (45). Normalde bakteri tarafından sentezlenen beta-laktamazlar, bir repressör mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken ortama bir penisilin veya sefalosporin eklendiğinde enzim sentezinde birkaç yüz misli artış olabilmektedir (45). Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik seviyelerde Grup-1 beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak indükleyicinin ortadan kalkmasıyla tekrar bazal seviyelerine geri dönerler. Klinikte kalıcı bir direnç neden olmazlar. Esas sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant suşlar nedeniyle olur. Bu suşlarda beta-laktamaz enziminin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır (45, 46). Böyle bakterilerde oluşan infeksiyonların bir indükleyici ajan ile tedavisi sırasında duyarlı bakterilerin ortadan kalkması, antibiyotik etkisine dirençli doğal mutantların ortamda çoğalması ile tedavi başarısızlıkları olabilmektedir. Sonuçta bu dirençli bakteriler hastane florasına yerleşerek ve hastane infeksiyonu epidemilerine neden olabilmektedir (47). Son yıllarda yeni kuşak sefalosporinlere karşı gram negatif bakterilerde gözlenen dirençte daha çok bu suşların rol oynadığı bildirilmektedir (46, 48). Grup-1 kromozomal beta-laktamazlar, klavulonik asit ve sulbaktama dirençlidirler. Buna karşın aztreonam, kloksasilin ve karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlıdırlar (49).

Gram negatif bakterilerde görülen beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç büyük oranda plazmid kontrolündeki beta-laktamazlara bağlıdır. Moleküler sınıf A'da olan ve 2b, 2be, 2br alt grubunda bulunan TEM ve SHV grubu enzimler sık soyutlanan türlerde yaygın olmaları ve plazmidler ile taşınmaları nedeniyle önemlidirler. Grup 2be'de yer alan TEM-1, TEM-2 ve

SHV-1 "geniş spektrumlu enzimlerdir". Bu enzimlere ampicilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları nedeniyle geniş spektrumlu denmiştir. Bunlar penisilinler ve ilk kuşak sefalosporinleri etkin olarak parçaladıkları halde geniş spektrumlu beta-laktamlara sınırlı etki gösterirler (50, 51). Klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine de duyarlıdırlar (46). Oksiimino beta-laktamlar ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit değişikliği ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (extended spectrum beta-lactamases) olarak adlandırılan, geniş spektrumlu beta-laktamlara etki eden yeni enzimler gelişmiştir (45, 52). Bu grup genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar Grup-2be'de bulunur. Bu enzimler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara direnç oluşturmakta, sefoksitin, sefotetan gibi sefalosporinlere ve klavulonat gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı kalmaktadırlar (46, 49, 51, 53). Grup-2d OXA grubu enzimlerin ise tercih ettikleri substrat kloksasilindir. Aynı TEM ve SHV enzimlerinde olduğu gibi OXA enzimlerinin genlerinde oluşan mutasyonlar enzim molekülünde 1-4 aminoasit değişikliği ile yeni bir molekülün oluşmasına yol açar. Mutasyona uğramış OXA enzimleri seftazidim ve sefotaksim direncine yol açar. Bu genişlemiş spektrumlu OXA grubu enzimlerin önemi klavulonat ve sulbaktama dirençli olmaları ve hastane infeksiyonlarından izole edilen suşlarda saptanmalarıdır (46, 49). Bu şekilde TEM, SHV, OXA grubu enzimlerden türeyen genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların hidrolize edebildiği beta-laktam antibiyotik paneli köken aldıkları ana enzimlerden farklıdır ve 3. kuşak sefalosporinler ve aztreonam gibi TEM, SHV ,

OXA beta-laktamazlarına dirençli bilinen antibiyotikleri de hidrolize etme gücündedir (49).

Tünger ve arkadaşlarının nozokomial gram negatiflerde İBL ve ESBL sıklığını saptamak için yaptıkları çalışmada saptadıkları *P.aeruginosa* suşlarının %48.5'unda İBL(+) bulmuşlardır (54). Şener ve arkadaşları yoğun bakım birimlerinden izole ettikleri 58 *P.aeruginosa* suşunun 32 tanesinde (%55.1) İBL(+), 16 tanesinde (%27.5) ESBL(+) bulmuşlardır (55). Aynı amaçlı Oldacay ve arkadaşlarının çalışmasında ise 150 adet *P.aeruginosa* suşunun %60'ının İBL(+) olduğu saptanmıştır (56). Bizim yaptığımız çalışmada izole ettiğimiz 24 adet *P.aeruginosa* suşunun 22 tanesinde (%91.6) İBL(+)’liğı saptadık, bu saptanan *P.aeruginosa* suşlarının 1 tanesi (%4.1) hem İBL(+)’liğı hem de ESBL(+)’liğı göstermekteydi.

VİP’te ampirik antibiyotik tedavisinin gram negatif çomaklar ve *S.aureus*’a yönelik olması gerektiğı bildirilmektedir (57). Özellikle 3.kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenem, fluorokinolonlar, beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü konsantrasyonları önerilmektedir. VİP etkeni mikroorganizmaların bir önemli özelliğı de çoğul dirençli olmalarıdır. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen *S.aureus*’larda metisilin direncinin % 80.7-88, koagulaz negatif stafilokoklarda (KNS) %64.7 olduğu bildirilmektedir (58, 59). Çalışmamızda metisilin direncini *S.aureus* suşlarında %85.7 olarak bulduk bu oran literatürde bulunan oranlar ile uyumluydu. Çalışmamızda MRSA suşlarında en duyarlı antibiyotikleri vankomisin ve teikoplanin olarak saptadık.

P.aureginosa’ya en az dirençli antibiyotiklerin amikasin ve imipenem olduğu *A.baumannii* ye karşı en az direncin siprofloksasin, imipenem ve netilmisinde olduğu bildirilmiştir (37,

59). Özellikle hastanemiz yoğun bakım birimlerinde sefotaksim, sefoperazon-sülbaktam, karbapenemler ve amikasin ampirik olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Çalışmamızda gram negatif bakteriler için ampirik olarak önerilen antibiyotikler dikkate alındığında *P.aureginosa*'ya en etkili antibiyotiklerin amikasin ve imipenem olduğu, *A.baumannii* için en etkili antibiyotiklerin netilmisin, sefoperazon-sulbaktam, imipenem ve amikasin olduğu bulunmuştur. *K.pneumonia* için ise elimizde daha çok seçenek bulunmaktadır.

Elde ettiğimiz antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre hastanemiz yoğun bakım birimlerinde çıkan VİP'lerin tedavisinde en etkili olabilecek antibiyotiklerin başında imipenem gelmektedir. Ayrıca metisilin dirençli *S.aures*'un en sık izole ettiğimiz üçüncü bakteri olması nedeniyle de stafilokoksik pnömoniden şüphelenildiğinde metisilin duyarlılığı belli oluncaya kadar vankomisin kullanılması gerektiği düşüncesindeyiz.

ÖZET

18.03.2003 – 22.10.2004 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım birimlerinden ventilatör ilişkili pnömoni şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilmiş olan 100 hastaya ait 100 endotrakeal aspirat örneği çalışıldı. Bu 100 hastanın 72 tanesinde $\geq 10^5$ cfu / ml olmak üzere 76 bakteri suşu üremesi saptandı.

Ayrılan suşların (n: 76), 24 (% 31,5)' ü *Pseudomonas aeruginosa*, 15 (% 19,7)'i *Acinetobacter baumannii*, 12 (% 15,7)'si Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 10 (%13,1)'u *Klebsiella pneumonia*, 9 (%11,8)'u diğer enterik gram negatif basiller, 3 (%3,9)'ü *Streptococcus pneumonia*, 2 (%2,6)'si Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 1 (%1,3)'i Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) bulundu.

Üremiş suşlardan elde ettiğimiz antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre hastanemiz yoğun bakım birimlerinde çıkan VIP'lerin tedavisinde, gram(-) basillere en etkili olabilecek antibiyotiklerin başında imipenem ve amikasinin geldiği saptandı. Metisilin dirençli *S.aures* saptanan suşlarda ise en duyarlı antibiyotik vankomisin olarak saptandı.

KAYNAKLAR

- 1) Trivumamela P, Johanson WG. Infection associated with endotracheal intubation and tracheostomy. In Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infection Associated with Indwelling Medical Devices*. 2nd ed. Washington American Society for Microbiology, 1994; 135-54
- 2) Craven DE, Steger KA, Burber TW: Preventing nosocomial pneumonia: State of the art and perspectives for the 1990's. *Am J Med*, 91; 44-53
- 3) CDC. Guidelines for Prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997; 46 (No.22-1): 1-179
- 4) Strausbaugh LJ. Nosocomial Respiratory Infections. In: Mandel GL, Bennet J, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 3020-8
- 5) Bonten MJM. Contraversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 199-204
- 6) Widmer AF. Infection control and prevention strategies in the ICU. *Intensive Care Med* 1994; 20: 7-11
- 7) Daschner F. Nosocomial infections in intensive care unit. *Intensive Care Med* 1985; 11: 284-7
- 8) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121
- 9) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-515
- 10) Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-440
- 11) Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandalli M. Long term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients intensive care unit group of infection control. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 302-305

- 12) Weber DJ, Rutala WA, Mayhall CG. Nosocomial Respiratory Tract Infections and Gram-negative Pneumonia. in; Fishman AP, Elias JA, Fishman JA (eds), Fishmans Pulmoner Disease and Disorders. McGrawHill, United States 1998: 2213-33
- 13) Alp E, Güven M. Ventilatör ilişkili Pnömoni ve Enfeksiyon Kontrolü. T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon 2003 (2); 132-38
- 14) Savaş İ. Hastane Kökenli Pnömoniler. In: numanoğlu N, Wilke A. Güncel bilgiler ışığında pnömoniler. Bilimsel Tıp, Ankara 2000: 59-73
- 15) Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia a multivariate analysis of risk prognosis. Chest 1998; 93: 318-24
- 16) Craven DE, Connaly MG, Lichtenberg DA, Primaue PJ, MacCabe WR. Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. N Engl J Med 1982; 306: 1505-9
- 17) Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guidlane for prevention of nosocomial pneumonia. the hospital infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 588-625
- 18) Deppe SA, Kelly W, Thoi LL, et al. Insidance of colonisation, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Tract Care TM closed-suction system versus an open-system; prospective randomized study. Crit Care Med 1990; 18: 1389-94
- 19) Cobley M, Atkins M, Jones PL. Enviromental contamination during tracheal suction. A comparison of disposable conventional catheters with a multiple-use closed suction device. Anaesthesia 1991; 46: 957-61
- 20) Rello J, Sonara R, Jupert P, Artigas A, Rua M, Valles J. Pneumonia in intubated patients; role of respiratory air-way care. Am J Resp CritCare Med 1996; 154: 111-5
- 21) Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator associated-pneumonia. Semin Respir Infect 1996; 11: 24-31
- 22) American Thorasic Society. Hospital accuired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-1725

- 23) Mc Earchern R, Campbel GD. Hospital accuired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Inf Dis Clin N Amer* 1998; 12: 761-79
- 24) Alp E, Doğanay M, Güven M, Yıldız O, Aygen B. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomial pnömoniler. *Hastane Enfeksiyonları Kongresi, Kongre Kitabı*, 2002
- 25) Vanhems P, Lepape A, Savey A, et al. Nosocomial pulmonary infection by anti microbial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units risk factors and survival. *J Hosp Infect* 2000; 45: 98-106
- 26) Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (supp12): 195-7
- 27) Rumbak MJ, Bass RL. Tracheal aspirat correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest* 1994; 106: 531-4
- 28) Mayhal CG. Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 200-4
- 29) Cunha BA. Nosocomial pneumonia diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin N Amer* 2001; 85: 79-114
- 30) Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi *Toraks Bülteni*. 1998; 46 (Ek1): 15-25
- 31) H. Bilgehan. Bakteri Sayım Yöntemleri. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 1995; 144
- 32) National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Performance Standarts for Anti-microbial Disk Susceptibility Tests. *Aproved Standarts M2-A6*. Wayne, PA: NCCLS, 1997
- 33) Papazian I, Bregeon F, Thirion S, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:91-7
- 34) Center for Disease Control and Prevention. Guideline for Prevention of nosocomial pneumonia. *respir Care* 1994; 39: 1191-4
- 35) Mason CM. bacterial traslocation in the pathogenesis of pneumonia. *Clin Pulm Med* 1994; 1: 215-22

- 36) Burn-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 346-54
- 37) Uzel S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M. Yoğun bakım birimlerinde VIP etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* cilt: 12 1999 sayı: 2 sayfa: 60-64
- 38) Demirdağ K, Cihangiroğlu M, Yüce P, Özden M, Kalkan A. Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* cilt: 16 2003 sayı: 2 sayfa: 68-72
- 39) Hadimioğlu N, Gültekin M, Tuncer D, Yılmaz M, Ramazanoğlu A. Reanimasyon ünitesinde gözlenen infeksiyonlar. *İnfeks Derg* 1998; 12: 329-32
- 40) Berk H, Çağatay AA, Özkan PE, Özsüt H, Çakar N, Eraksoy H, Çalangu S. Yoğun bakım biriminde ventilatör ile ilişkili pnömoni etkenleri ve duyarlılıkları (özet). In: X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 335
- 41) Smulders K, Hoeven H, Pothoff IW, Grauls CV. A Randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving ventilation. *Chest* 2002; 121 (3): 858 - 62
- 42) Woske HJ, Röding T, Shultz I, Lade H. Ventilator associated-pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001; 5: 167-173
- 43) Baraibar j, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112 (4): 1050-4
- 44) Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Ventilator ilişkili pnömoniler. *Klimik Dergisi* cilt: 2 1999 sayı: 2 sayfa: 58-59
- 45) Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistant. *Clin Microbial Rev* 1995; 8: 557-84

- 46) Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram olumsuz bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Hastane Infeksiyonları Dergisi 1997; 1: 38-45
- 47) Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. Flora-İnfeksiyon Hast Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996; 1 (2): 80-86
- 48) Akova M. Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamazlara bağımlı direnç gelişimi. Ankem Dergisi 1994; 8 (4): 305-10
- 49) Gür D. AmpC ve geniş spektrumlu beta-laktamazlarda son gelişmeler. Ankem Dergisi 1997; 11 (2): 209-12
- 50) Çalangu S. Klinik uygulamalarda antibiyotikler ve diğer anti-mikrobiyal ilaçlar. Ed: Akalın E. Güneş Kitabevi 1994: 103-22
- 51) Büyükbaba Ö, Katrancı H, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Gram olumsuz çomaklarda indüklenebilir beta laktamaz belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin değerlendirilmesi. Aknem Dergisi 1997; 11(4): 419-28
- 52) Yuluğ N. Beta laktamazlar ve klinik açıdan önemi. Ankem Dergisi 1997; 11 (2): 205-7
- 53) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1211-33
- 54) Tünger Ö, Arısoy AS, Özbakkaloğlu B, Gazi H. Nozokamial gram negatiflerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması. Infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (Flora) 2001; 6 (1): 37-41
- 55) Şener AG, Karadağ HM, Güngör S, Türker M. Yoğun bakım ünitelerinden soyutlanan Pseudomonas aeruginosa suşlarında beta-laktamaz üretiminin araştırılması. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2001; 39 (1): 15-18
- 56) Oldacay M, Oldacay S, Erdem G. Pseudomonas aeruginosa suşlarında beta-laktamaz üretiminin araştırılması. Infeksiyon Dergisi 2003; 17(2): 97-199
- 57) Skerret SJ. Ventilator associated - pneumonia.
<http://www.imhoteb.net/skcc3.html>

- 58)** Inan D, Saba R, Keskin S, et al. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonları. Yoğun Bakım Derg 2002; 2 (2): 129-35
- 59)** Zer Y, Bayram A, Bakı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. İnfeks Derg 2001; 15 (3): 307-10