Analyze of Ventilator Associated Pneumonia

Ventilatör İlişkili Pnömonilerin Analizi

Ventilatör İlişkili Pnömoni / Ventilator Associated Pneumonia

Aysel Sünnetçioğlu[1], Sevdegül Karadaş[2], M.Bilal Çeğin[3], Mahmut Sünnetçioğlu[4], Ahmet Kanter[3]
[1]Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, [2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Acil Tıp AD,
[3]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
[4]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Van, Türkiye

Özet

Amaç: Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde invaziv Mekanik Ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda gelişen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan infeksiyonlardır. Bu çalışmada, YBÜ'nde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen VİP'in etkenleri, bu etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Mart 2013 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde endotrakeal entübasyon uygulanıp, en az 48 saat süreyle mekanik ventilatör desteğinde takip edilen ve VİP gelişen 79 olgu geriye dönük incelendi. Olgular etken mikroorganizma, antibiyotik duyarlılıkları ve risk faktörleri açısından değerlendirildi. Bulgular: VİP hızımız 1000 ventilatör gününde 19.68 olarak hesaplandı. Etken patojenin izole edilebildiği 74 VİP olgusunun %81.1'inde tek mikroorganizma, %18.9'unda iki ve ikiden fazla mikroorganizma izole edildi. Suşların 83'ü (%90.2) gram-negatif bakteri iken 7'si (%7.6) gram-pozitif bakteri idi. Gram-negatif etken olarak en sık Acinetobacter spp. (%40.2), gram-pozitif etken olarak da metisiline dirençli S. aureus (%4.3) izole edildi. VİP olgularında izole edilen etkenlerin geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı önemli oranda dirençli olduğu saptandı. Tartışma: VİP gelişimi için yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda, sık görülen ve mortalitesi yüksek olan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalara yönelik, ünitenin duyarlılık sonuçlarına göre, erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Ventilatör İlişkili Pnömoni; Etkenler; Antibiyotik Duyarlılığı

Abstract

Aim: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the infection that is an important cause of morbidity and mortality developed in patients whom the invasive mechanical ventilation (MV) were performed in intensive care units (ICU). In this study, the factors of VAP developing in patients whom the mechanical ventilation of ICU performed, antibiotic susceptibility to these factors and determining the risk factors were aimed. Material and Method: Between January 2009 and March 2013, 79 cases, followed with the mechanical ventilation for at least for 48 hours and developed VAP, were retrospectively reviewed at Anesthesiology and Intensive Care Unit of Reanimation at Faculty of Medicine at Yuzuncu Yil University, performing endotracheal intubation. The cases were evaluated in terms of microorganisms, antibiotic susceptibility and risk factors. Results: The rate of our VAP speed was calculated to be 19.68 on the day of 1000 ventilator. While a single microorganism could be isolated in 81.1% of the 74 VAP cases whose the active pathogen could be isolated, two or more than two microorganisms were isolated in 18.9% of them.While 83 of the strains (90.2%) were gram-negative bacteria, 7 of them (7.6%) were gram-positive bacteria. Acinetobacter spp. (40.2%) was most commonly isolated as a gram-negative factor, but methicillin-resistant S. aureus (4.3%) was isolated as a gram-positive factor. It was determined that the isolated factors in VAP cases were significantly resistant to the broad-spectrum antibiotics. Discussion: As a result, in patients with high-risk factors for the development of VAP, early and appropriate empirical antibiotic treatment should be started according to the results of the sensitivity of the unit and for the multi-drug-resistant microorganisms with common and high mortality.

Keywords

Ventilator Associated Pneumonia; Factors; Antibiotic Susceptibilities

DOI: 10.4328/JCAM.1881 Received: 04.05.2013 Accepted: 03.06.2013 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 172-175
Corresponding Author: Sevdegül Karadaş, Yuzuncu Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, 65200, Van, Turkey.
T.F.: +90 4322167519 GSM: +905349870331 E-Mail: sevdegulkaradas@gmail.com

Giriş

Endotrakeal entübasyon sırasında pnömoni tablosu veya pnömoni gelişmekte olduğunu destekleyen klinik bulgusu olmayan hastada invaziv mekanik ventilatör desteğinden en az 48 saat sonra gelişen pnömoniler ventilatör ilişkili pnömoni(VİP) olarak kabul edilir[1]. VİP, mekanik ventilasyon (MV) desteği alan hastaların %8-28'inde gelişen ve mortalite oranı %27-76'ya dek yükselebilen ciddi bir komplikasyondur [2]. Ak ve ark. [3].çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde % 30.4 ventilatör ilişkili pnömoni geliştiğini belirtmişlerdir.

Etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek ise hem ampirik tedavide yol gösterici olmak hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir[4]. Etken bakteriler ve bunların antibiyotik duyarlılık paternleri merkezden merkeze değişmekte ve bu duyarlılık paternleri göz önüne alınarak yapılan uygun antibiyotik tedavisiyle VİP'e bağlı mortalite üzerinde anlamlı azalma olmaktadır[5]. Yapılan bir çalışmada, yetersiz antibiyotik kullanılması durumunda VİP'e bağlı mortalite oranı %69.2 iken, uygun antibiyotik kullanılması durumunda bu oranın %46'ya düştüğü bulunmuştur[6]. Bu nedenle, her yoğun bakım biriminin kendi ampirik tedavi protokolünü belirlemesi tavsiye edilmektedir[5].

Bu çalışmada, Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen VİP'teki etken patojenleri ve bunların antibiyotik duyarlılıklarını saptayarak, ampirik antibiyotik tedavi seçimine katkıda bulunabilecek yerel verileri oluşturmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2009-Mart 2013 tarihleri arasında 48 saatten daha uzun süreyle MV desteğinde takip edilen ve VİP tanısı alan hastalar alındı. İnfeksiyon hızları ve MV kullanım oranları Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Kontrol Birimi (UHESKB) gerekliliklerine uygun sürveyans sistemi önerilerine göre hesaplandı. VİP hızı = VİP/Ventilatör günü x 1000, VİP tanısında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanı kriterleri [yeni veya progresif radyografik infiltrasyon varlığının yanında sıralanan kriterlerden en az ikisinin olmasıdır: 1) vücut sıcaklığı >38.5°C veya <35°C, 2) kanda beyaz küre >10000/mm3 veya <5000 mm3, 3) pürülan balgam, 4) endot-rakeal aspirattan patojen bakterinin izolasyonu] kullanıldı. Mekanik ventilasyonun ilk dört günü içinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı, beş gün veya daha sonra gelişenler geç başlangıçlı VİP olarak sınıflandırıldı[2].

İstatistiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenleri için; Ortalama, St. Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından oran karşılaştırmasında, Z testi ve Fisher'in Kesin Olasılık testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5'in altı alınmış ve hesaplamalar için SPPS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma döneminde YBÜ'nde takip edilen MV desteği alan 670 hastaın 79'undaVİP gelişti. VİP gelişen hastaların 29 (% 36.7)'u kadın, 50 (% 63.3)'si erkek idi. Hastaların 11 (%14.9)'ine erken VİP, 63 (%85.1)'üne geç VİP tanısı konuldu. Erken ve geç VİP'li hastalar arasında altta yatan hastalık ve risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

VİP gelişen 79 hastada toplam 97 VİP atağı saptandı. Bunlardan 10 hastada 2 atak, 4 hastada da 3 atak gelişti. VİP hızımız 1000 ventilatör gününde 19.68 olarak hesaplandı. VİP gelişen hastaların tamamında diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), travma ve kronik böbrek yetmezliği gibi VİP gelişimi için tanımlanmış en az bir risk faktörü mevcuttu. VİP gelişen hastalara ait özellikler Tablo 1'de sunuldu.

Hastalardan derin trakeal aspirat yöntemi ile alınan örneklerden ve kan kültüründe izole edilen etkenler değerlendirildiğinde 79 VİP olgusunun 5'inde etken mikroorganizma izole edilemedi. Etken patojenin izole edilebildiği 74 VİP olgusunun 60'ında (%81.1) tek mikroorganizma, 14 (%18.9)' ünde iki ve ikiden fazla mikroorganizma izole edildi. Suşların 83'ü (%90.2) gram-negatif bakteri iken 7'si (%7.60) gram-pozitif bakteri, 2'si (%2.17) Candida spp. idi. En sık üreyen etken Acinetobacter baumannii idi. Üreyen etken mikroorganizmalar tablo 2'de sunuldu.

VİP'in başlama zamanı ile gram negatif mikroorganizmaların oranları arasında anlamlı fark saptanmazken (p> 0.05), izole edilen stafilokok aures suşlarının hepside geç başlangıçlı VİP'te tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlıydı (p< 0.05) (Tablo 2).

Erken başlangıçlı VİP olgularında izole edilen etkenlerin geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı önemli oranda dirençli olduğu saptandı. VİP olgularından izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 3'de sunuldu.

Tartışma

VİP, YBÜ'de mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda sık görülen ve ciddi seyirli bir enfeksiyon türüdür. İnfeksiyon geliştiğinde çok hızlı bir şekilde tanının konulup tedavisinin başlanması gerekmektedir[7,8]. Yapılan çalışmalarda VİP hızının 1000 mekanik ventilasyon gününde 8-46.3 arasında değiştiği belirtilmektedir[9-11]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak VİP hızı 1000 ventilatör gününde 19.8 olarak belirlendi.

YBÜ'de izlenen hastalar; yaş, altta yatan hastalığın tipi ve cid-

Tablo 1. VİP gelişen hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Erken VİP (n:11)	Geç VİP (n:68)	P değeri
Yaş (yıl) Ortalama	51.5±20.7(7-84)	55.8±22.5(8-81)	0.534
Cinsiyet (erkek/kadın)	9/2	27/41	
Altta yatan hastalık			
KOAH +ARDS	2	12	0,966
KBY	2	13	0,941
KKY	2	12	0,966
SVH	8	33	0,100
Diyabetes Mellitus	2	6	0,440
Travma	3	11	0,443
Değiştirilebilen Risk Faktörleri			
Bilinç kapalılığı	10	56	0,384
Antiasit/histamin reseptör antagonistlerin kullanımı	11	68	1.000
Nazogastrik sonda kullanımı	11	68	1.000
Trakeostomi uygulanması	9	46	0,273
48 saatten uzun süreli MV uygulanması	11	68	1,000
Steroid kullanımı	7	36	0,496
Kan transfüzyonu	7	48	0,654
İmmünsupresyon	9	39	0,062
Antibiyotik kullanımı	10	61	0,898

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: serebrovasküler Hastalık

Tablo 2. VİP Atağında İzole edilen mikroorganizmaların erken ve geç başlangıçlı VİP'lerde dağılımı.

Mikroorganizma	Toplam (92/74a)	%	Erken başlangıçlı VİP (14/11a)	Geç başlangıçlı VİP (78/63a)	P Değeri
Acinetobacter baumannii	37	40.2	3	34	0,072
Pseudomonas spp.	21	22.8	2	19	0,356
Klebsiella spp.	15	16.3	3	12	0,565
E.coli	8	8.69	3	5	0,163
Staphylococcus aureus	4	4.34	-	4	0,039
Koagulaz negatif stafilokok	2	2.17	1	1	0,394
Candida albikans	2	2.17	1	1	0,394
Enterococcus faecium	1	1.05	-	1	0,313
Enterobacter cloacae	1	1.05	1	-	0,294
Stenotrophomonas maltophilia	1	1.05	-	1	0,313

a: İzolat sayısı/olgu sayısı,

Tablo 3. En sık izole edilen gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	A.baumannii %	Pseudomonas spp %	E. coli %	Klebsiella spp %
Amikacin	18.9	76.1	100	86.6
Ampisilin-Sulbactam	10.8	9.5	0	6.6
Cefepime	16.2	28.5	12.5	13.3
Cefoperazone	18.9	33.3	62.5	26.6
Cefoperazone-Sulbactam	8.1	23.8	75	20
Cefoksitin	-	-	62.5	60
Cefotaxime	5.4	-	50	-
Ceftazidime	2.7	33.3	-	-
Ceftriakson	29.7	-	-	13.3
Ciprofloxacin	5.4	42.8	12.5	33.3
Gentamicin	13.5	28.5	75	60
İmipenem	10.8	66.6	87.5	80
Levofloxacin	24.3	38	25	26.6
Meropenem	15.3	61.9	75	60
Piperacillin	-	23.8	12.5	-
Piperacillin- Tazobactam	10.8	71.4	37.5	53.3
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	37.8	-	37	6.6
Tetracycline	43.2	-	-	-

diyeti, immün durumu aldığı ilaçlar (antibiyotik, antiasit, steroid, kemoterapi vb.), bilinç durumu, şok, organ yetersizlik bulguları, defans mekanizmasında bozukluk, uygulanan invaziv girişimler gibi faktörler nedeni ile infeksiyonlara yatkındırlar[12]. Altta yatan ciddi hastalığı olan, son üç ay içinde hastanede yatış hikayesi olan ve yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların erken başlangıçlı VİP olgularında etken olabildiği belirtilmektedir[8,13]. Çalışmamızda VİP'li hastaların tamamında altta yatan bir hastalık vardı. Erken VİP'li hastaların 10'nunda, geç VİP'li hastaların 60' ında yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Erken ve geç VİP'li hastalar arasında altta yatan hastalık ve risk faktörleri açısından fark bulunmamaktaydı.

VİP etyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, hastaneye, hastanın yattığı yoğun bakımın mikrobiyal florasına ve hastaların özelliklerine göre değişiklik gösterir[13]. Çeşitli çalışmalarda VİP'in %60'ında gram-negatif bakterilerin etken olduğu bilinmektedir. Akın ve ark. [15] VİP'de sıklıkla Gram-negatif bakteriler, özellikle Acinetobacter spp., P.aeruginosa, K.pneumoniae ve E.coli etken olarak izole etmişlerdir. Ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmada VİP etkenleri içinde en sık olarak Acinetobacter spp., 2. sırada Pseudomonas aeruginosa, 3. sırada S. aureus izole edildiği rapor edilmiştir[16]. Çalışmamızda en çok izole edilen mikroorganizma A. baumannii (%40.2), ikinci olarak Pseudomonas spp. (%22.8), 3. sırada Klebsiella spp.(%16.3) saptandı. Yapılan çalışmalarda erken ve geç başlangıçlı VİP olgularında etkenlerin değiştiği gözlenmektedir. Erken başlangıçlı VİP olgularının direnç problemi olmayan toplum kökenli pnömoni etkenleri (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis), bazı gram-negatif mikroorganizmalar ve metisiline duyarlı S. aureus (MSSA) ile meydana geldiği ve geç başlangıçlı VİP olgularının ise P. aeruginosa, Acinetobacter spp. ve metisiline dirençli S. aureus (MRSA) gibi birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar ile meydana geldiği belirtilmektedir[13,17]. Giantsou ve ark. [18], Ibrahim ve ark. [19] yaptıkları çalışmalarında erken ve geç başlangıçlı olgularda saptanan etkenlerin benzer olduğu ve çoğunlukla P. Aeruginosa, Acinetobacter spp ve MRSA gibi birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalardan oluştuğunu bildirdiler. Yapılan başka bir çalışmada da altta yatan ciddi hastalığı olan, son üç ay içinde hastanede yatış hikayesi olan ve yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların erken başlangıçlı VİP olgularında etken olabildiği belirtilmektedir[13]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erken başlangıçlı VİP olgularında izole edilen etkenler, geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı dirençli olan gram-negatif mikroorganizmalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda izlenen hastaların tamamında ciddi altta yatan bir hastalığın veya antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Biz altta yatan bir hastalık veya antibiyotik kullanma öyküsü varlığında, erken ve geç başlangıçlı VİP etkenlerinin büyük kısmının birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

Antibiyotiklere en fazla direnç geliştiren VİP etkeninin Acinetobacter spp. olduğu, baumanii olarak tanımlanan suşların genelde sefalosporinlere dirençli olduğu, karbapenemlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara ise değişik düzeyde direnç gösterdiği izlenmektedir[20]. Göktaş ve ark. [21] Acinetobacter türlerinde sefalosporin direncini % 100, karbapenem direncini % 55 olarak rapor etmişlerdir. Ruiz ve ark. altı yıllık bir periyotta 1532 Acinetobacter suşu ile yaptıkları çalışmada imipenem direncinin % 1.3'ten % 80'e çıktığını bildirmişlerdir[22]. Akın ve ark. [15]'nın yapmış olduğu çalışmada gram negatif bakterilerin pek çok antibiyotiğe direnç oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle A. Baumannii.de karbapenem direncinde (2004'de %42, 2008'de %93) artış olduğu belirtilmiştir[15]. Çalışmamızda A. baumannii suşlarında saptanan İmipenem direnci %67.6 oranında tespit edildi. Daha önce Güdücüoğlu ve ark. [23]'larının hastanemizde birer yıl ara ile yaptıkları iki çalışmada Acinetobacter baumannii suşlarında saptanan antibiyotik direnç yüzdeleri araştırılmış ve sırası ile 1999 ve 2000 yıllarında İmipenem direnci; %4 ve %17, Amikasin direnci; %48 ve %61, Siprofloksasin direnci; %48 ve %50, Gentamisin direnci; %72 ve %72, Ko-trimoksazol direnci; %64 ve %83 olarak saptanmıştır. Zamanla hastanemizde gelişen Acinetobacter baumannii suşlarındaki direnç değişimleri dikkati çekmektedir. Bu değişimdeki nedenin; takip edilen endotrakeal entübasyonlu olgu sayısının artmasına, artmış glikopeptid, imipenem, aminoglikozit ve kinolon kullanımından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Direncin yoğun antibiyotik kullanımı ile ilişkili olması ve ortaya çıkan direncin Gram-negatif çomaklar arasında kolaylıkla aktarılıyor olması, dirençli suşların izlenmesinin önemini ortaya

koymaktadır[24]. Allegranzi ve ark. [25] yaptıkları bir çalışmada, ampirik tedavide piperasilin/tazobaktam yerine imipenemin kullanılmaya başlanması ile piperasilin/tazobaktam direncinin anlamlı derecede azaldığını, imipenem direncinin ise arttığını bildirmişlerdir. [25]. Çalışmamızda P. Aeruginosa'nın, Piperasilin-Tazobaktam duyarlılığı %71 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Klebsiella suşlarına karşı en etkin antibiyotikler olarak Meropenem, İmipenem ve Amikasin saptandı. Siprofloksasin direnci %60, Gentamisin direnci %46.6 bulundu. Ayrıca 4 olguda, S. Aureus suşu izole edildi ve tüm S. aureus izolatları (%100); Linezolid, Teicoplanin, Vancomycine duyarlı idi.

Sonuç olarak, özellikle altta yatan risk faktörleri olan hastalarda erken veya geç başlangıçlı ayrımı yapılmaksızın VİP gelişen hastalarda etkenlerin dirençli gram-negatif mikroorganizmalar ve MRSA olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir. Bu infeksiyona bağlı gelişen mortaliteyi azaltmak için ünitenin mikrobiyolojik direnç paternine ve hasta karakteristiğine uygun, ampirik antibiyotik tedavisi seçilmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Vincent JL. Prevention of nosocomial bacterial pneumonia. Thorax 1999;54:544-9.
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequen¬ces of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Critical Care Medi¬cine 2005;33:2184.
3. Ak O, Batırel A, Özer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. Med Sci Monit 2011;17(5):29-34.
4. Çetin ES, Aynalı A, Demirci S, Aşçı S, Arıdoğan BC. Nöroloji Yoğun Bakım Ünite¬sinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Hastane İnfeksiyonu Etkenleri. Ankara Üni¬versitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2009;62:13-17.
5. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2005;11:236-41.
6. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et.al. Resolution of ventilator-associate pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med 2003;31:676-82.
7. Rumbak MJ. Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilati¬on. Microbes Infect 2005;7:275-8.
8. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? Respir Care 2005;50:714-21.
9. Rosenthal VD, Guzman S, Crnich C. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:251-5.
10. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspec¬ted ventilator associated pneumonia. Chest 2003;123:835-44.
11. Alp E, Guven M, Yıldız O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk fac¬tors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: A prospective study. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:17-23.
12. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. New perspec¬tives on an old disease. Chest 1995;108:1-16.
13. Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Princip-les and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005;3362-70.
14. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive ver¬sus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: Evaluati¬on of outcome. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:119-25.
15. Akın A, Esmaoğlu ÇA, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesin¬de beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi, Erciyes Tıp Derg 2011;33(1):7-16.
16. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksal I, et al. Device associated hospital acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consotium (INCC). J Hosp Infect 2007;65:251-7.
17. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and healthcare associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
18. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S,et al. Both early-onset and late-onset ventilator associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. Intensive Care Med 2005;31:1488-94
19. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef M. A comparative analysis of pati¬ents with early vs late onset nosokomial pneumonia in ICU setting. Chest 2000;117:1434-42.
20. Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal as¬pirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. İnfeks Derg 2001;15:307-10.
21. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, Bilici A, Katı I, Berktaş M. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve direnç profillerinin değerlendirilmesi. J Turk Soc Int Care Med 2010;8:13-7.
22. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J. Evoluation of resistance among clinical isolates of Acinetobacter over a 6-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:292-5.
23. Güdücüoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Gülmez S. Acinetobacter baumannii suşlarında 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci. Ankem 2002;16:36-9.
24. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz sıklığı. Ankem 2002;16:65-8.
25. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R. Impact of antibiotic changes in em¬pirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit acquired infecti¬ons. J Hosp Infect 2002;52:136-40.