

## HASTANE İNFEKSİYONLARI: ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE DİRENÇ

Semra ÇALANGU

"Tavuk mu yumurtadan çıkar? Yumurta mı tavuktan?"

"Bakterilerin dirençli olması yüzünden mi geniş spektrumlu antibiyotik kullanıyoruz? Yoksa antibiyotik kullandığımız için mi direnç gelişiyor?"

Hastane infeksiyonlarından izole edilen bakteriler genellikle çoğul dirençlidir. Hastanelerde antibiyotik kullanımının daha yoğun olmasının, direnç gelişimine yol açan faktörlerin başında geldiği kabul edilir(11). Antibiyotik kullanımı ile bakterilerde direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu yadsınamaz. Örneğin 1941 yılında penisilin G ilk kez kullanım alanına girdiğinde hastane infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında penisilin direnci oranı sadece %1 iken, 5 yıl sonra bu oran %38'e ulaşmıştı. Bugün hastane infeksiyonu etkeni olan *S.aureus* suşlarında penisilin duyarlılığından söz etmek şöyle dursun, metisiline direnç oranı bile önemli boyutlara ulaşmıştır. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında elimizdeki tek tedavi seçeneği vankomisin ve teikoplanin iken, geçen yıl Japonya'dan vankomisin duyarlılığı azalmış bir *S.aureus* suşunun bildirilmesi haklı endişelere yol açmıştır(6). Öte yandan 3.kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımının yoğun olduğu yerlerde, özellikle yoğun bakım birimlerinde vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu ve infeksiyonlarında artış gözlenmektedir(9).

1980'den itibaren yine yoğun bakım birimlerinde 3.kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımı kromozomal  $\beta$ -laktamaz üreten Gram-negatif enterik çomakların seçilmesine yol açmıştır. 1990'dan sonra da plazmid aracılığıyla genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* ile oluşan yoğun bakım infeksiyonları giderek artmıştır. Meyer ve ark.'nın bir New York Hastanesi'nden bildirdikleri hastane infeksiyonu deneyimi, antibiyotik kullanımı-direnç gelişimi sorununa çok tipik bir örnektir: Aminoglikozidlere dirençli bir *Acinetobacter* epidemisini kontrol altına almak için yoğun 3.kuşak sefalosporin kullanılmış, bu kez ESBL üreten *Klebsiella* epidemisi ortaya çıkmıştır. Bunu kontrol etmek için sefalosporinden vazgeçilerek imipenem kullanılmasını ise imipeneme dirençli bir *Acinetobacter* epidemisi izlemiştir(12). Benzer bir örnek aynı yıllarda İstanbul Tıp Fakültesi'nde yaşandı. Bir cerrahi servisinde post-op yara infeksiyonlarıyla kendini gösteren sefalosporinlere dirençli bir *K.pneumoniae* epidemisi ancak infeksiyon kontrol önlemlerinin yanısıra sefalosporin kullanımının kısıtlanması ve kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılması ile kontrol edilebildi. Epideminin sebebi araştırılınca, son bir yıl içinde o servisteki tüm ameliyatlarda profilaksi ve cerrahi infeksiyon tedavisi için seftazidim kullanıldığı anlaşıldı. Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamların, özellikle de seftazidimin aşırı kullanılmasının ESBL üreten Gram-negatif çomak epidemileri için başlıca risk faktörü olduğunu doğrulayan başka deneyimler de vardır(12,17).

On yıl kadar önce fluorokinolonlar geniş etki spektrumları, oral ve parenteral kullanılabilirleri, hastanede ve hastane dışında uygulanabilirleri gibi özellikleriyle antibiyotik alanında neredeyse bir devrim yarattılar. Etki mekanizmaları nedeniyle bu antibiyotiklere karşı kolay direnç gelişmeyeceği sanılıyordu. Oysa bugün metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere *K.pneumoniae*, *Serratia marcescens* gibi pek çok bakterinin kinolonlara karşı direnç

geliştirebildiği gösterilmiştir(1).

Aminoglikozid kullanımı ile bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç oranının artmakla kalmayıp üstelik bakterilerin daha karmaşık yollarla direnç geliştirebildiği Türkiye'nin de katıldığı çok merkezli bir çalışmada açıkça gösterilmiştir(13). *Providencia* ve *Serratia* gibi kromozomal aminoglikozid dirençli bakterilerde, buna bir de plazmid kökenli aminoglikozid direnci eklenmektedir. *Pseudomonas* türlerinde hem plazmid aracılığı ile direnç gelişmekte, hem geçirgenlik azalmaktadır. *Acinetobacter* ve stafilokoklarda benzer değişiklikler oluşmaktadır. Bu direnç paterni, aminoglikozid direnci artan ülkelerde sadece kişi başına aminoglikozid tüketiminin değil, diğer antibiyotiklerin tüketiminin de aşırı olduğunu düşündürmektedir(13).

Görülüyor ki, direnç gelişimi ile yoğun antibiyotik kullanımı arasında sıkı bir bağlantı var. Bunca çabaya, Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitelerine, Antibiyotik Kontrol Komitelerine, antibiyotik kullanımını kısıtlayıcı önlemlere, eğitim programlarına rağmen neden hastanelerde aşırı ve uygunsuz antibiyotik kullanımını bir türlü önleyemiyoruz? Bunun başlıca üç nedeni olduğu ileri sürülmüştür:

1- Dirençli suşlar artıkça hekimlerin endişesi de artmakta ve hem profilaksi hem tedavi için en son çıkan, en geniş spektrumlu antibiyotığı en önce kullanmanın doğru olacağını düşünmektedirler.

2- Hastaneye yatırılan bağışıklığı kırılmış ve/veya ağır hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Bu hastalar enfeksiyona daha yatkın olduklarından, bir enfeksiyon kuşkusu olduğunda hekimler ampirik tedavi için en geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmak istemektedirler.

3- Hekimler kolonizasyon ile enfeksiyonu birbirinden ayırmakta güçlük çekmekte ve genellikle kolonizasyonu abartarak tedavi etmeye çalışmaktadırlar(4).

Dirençli mikroorganizmaların hastanede yayılmasının en önemli nedeni ise, personelin enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymamasıdır. El yıkama başta olmak üzere, bu yöntemlerin ihmal edilmesi dirençli bakterilerin insandan insana bulaşmasına ve hastane içinde kolayca yayılmasına yol açar. Personel sayısı yetersizliğine karşılık hasta sayısı fazla olan birimlerde, hele hastanın yatış süresi de uzunsa, dirençli bakterilerle hastane enfeksiyonu riski daha da yüksektir(10). Hasta başına düşen hemşire sayısı gelişmişliğin ölçütlerinden biridir ve gelişmekte olan ülkelerde, Amerika Birleşik Devletleri'ne oranla hayli düşüktür(4). Gelişmekte olan ülkelerde dirençli patojenlerle oluşan hastane enfeksiyonlarının daha sık görülmesi şu nedenlere bağlanmaktadır:

- Hemşire başına düşen yatak sayısının fazlalığı; bu sayı ile orantısız olarak enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulama azlığı; eğitim eksikliği; eğitim yeterli olsa bile el antiseptiklerinin yeterli olmayışı veya pahalılığı gibi sebeplerle el yıkama alışkanlığının olmayışı,

- Hastanelerin alt yapı noksanlıklarına karşılık yüksek teknoloji ile donatılması; yeterli enfeksiyon kontrolü olmayan hastanelerde en güç ve karmaşık operasyonların yapılabilmesi,

- Hastane eczanesinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin bulunması ve herkes tarafından rahatça kullanılabilmesi; çoğu hastanede antibiyotik kullanımının kısıtlı olmayışı; kısıtlama uygulanan hastanelerde de bu antibiyotiklerin kullanımı konusunda yeterli bilgisi ve her hastaya ayıracak yeterli zamanı olan hekimlerin az sayıda oluşu,

- Klinikler ile mikrobiyoloji laboratuvarı arasında iletişim kopukluğu; klinisyenlerin laboratuardan yeterli destek, zamanında ve doğru sonuç alamadıkları gerekçesiyle kültür örneği almaktan vazgeçmesi; profilaksi ve tedavi amacıyla antibiyotik seçiminde laboratuar sonuçlarına güvenmemesi; Hastane idarecilerinin hastane enfeksiyonunu bir "sorun" olarak görmemesi(4). Yukarıda sayılan faktörlerin hemen hepsi Türkiye hastanelerinin neredeyse tümü için geçerlidir.

Hastane infeksiyonu-direnç-antibiyotik kullanımı üçgeninde yoğun bakım ünitelerinin ayrı bir yeri vardır. Hastane infeksiyonunu irdelerken, farklı özellikleri nedeniyle yoğun bakım ünitelerini ayrı olarak değerlendirmek gerekir(2,10,22). Lucet ve ark.na göre ESBL üreten *K.pneumoniae* kolonizasyonu ve infeksiyonu sıklığı, yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek olup üniteye kalış süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır(10). Hastane dışından ve hastaneden kaynaklanan infeksiyon etkenlerinde direnç oranlarını karşılaştıran bir çalışmada metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, MRSA, seftazidime dirençli *Enterobacter cloacae*, imipineme dirençli *P.aeruginosa*, seftazidime dirençli *P.aeruginosa*, vankomisine dirençli enterokok oranı hastane infeksiyonlarında istatistik yönden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tüm antibiyotiklere karşı direnç sıklığı >yoğun bakım birimlerinde en yüksek oranda olup yoğun bakım infeksiyonları> yoğun bakım dışı hastane infeksiyonları> hastane dışı infeksiyonlar şeklinde bir sıra izlemektedir(2).

Yoğun bakım birimlerinde nosokomiyal infeksiyon prevalansını ve risk faktörlerini araştırmak için yapılan EPIIC çalışmasında yoğun bakım infeksiyonları için başlıca risk faktörleri olarak yoğun bakımda geçen süre, mekanik ventilasyon, pulmoner arter kateterizasyonu, ülser profilaksisi, mesane kateterizasyonu, steroid kullanımı, beslenme bozukluğu yanında çoklu antibiyotik kullanımı da sayılmıştır. Bu çalışmada, araştırma günü hastaların %62'sinin antibiyotik almakta olduğu saptandı. En çok kullanılan antibiyotikler sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler, metronidazol, kinolonlar ve glikopeptidler olup hastaların %51'i birden fazla antibiyotik almaktaydı(22). Kuşkusuz, yoğun bakım birimlerinde direnç oranının yüksek oluşunu açıklayacak başka nedenler de vardır: Yoğun bakım gerektiren hastalarda konak direncinin altta yatan hastalık nedeniyle kırılmış olması, bu direnci daha da kırarak girişimleri uygulama zorunluluğu, anında müdahale gerektiren durumlarda asepsiye pek dikkat edilmemesi, dirençli bakterilerle kolonize hastaların birimden birime veya hastaneden hastaneye nakledilmesi gibi. Ancak, yoğun bakım birimlerinin de hastanede en fazla ve en çeşitli antibiyotik kullanılan yerler olduğu unutulmamalıdır. Antibiyotikler çoğul dirençli patojenlerin seçilip ortaya çıkmasını iki yoldan kolaylaştırırlar:

1- Antibiyotikler intestinal florayı değiştirerek dirençli bakterilerle kolonizasyona yol açarlar. 3.kuşak sefalosporin, fluorokinolon, vankomisin kullanımının vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu için başlıca risk faktörü olduğu gösterilmiştir(9,23).

2- Antibiyotikler *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *Serratia* spp., *Citrobacter freundii* gibi Gram-negatif çomaklarda indüklenebilir  $\beta$ -laktamaz üreten suşların seçilmesine yol açabilirler. Önceden seftizoksim, seftotaksim, seftazidim ve piperasilin kullanımı ile grup I  $\beta$ -laktamaz üreten bakterilerde 3.kuşak sefalosporinlere direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada antibiyotik kullanılan gün sayısı ile direnç gelişimi arasında da doğrudan bir ilişki bulunmuştur(8). Buna karşılık geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ESBL üretimi için bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da vardır(10). Nosokomiyal pnömonide etyolojik ajanlar ile önceden antibiyotik kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, daha önce antibiyotik almamış hastalarda metisiline duyarlı *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* en sık pnömoni etkenleri olduğu halde önceden antibiyotik almış hastalarda başlıca patojenlerin *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* olduğu saptanmıştır(16). Antibiyotik kullanmakla pnömoni etkenleri arasında Gram-pozitif kok sıklığının anlamlı derecede azaldığı, tersine, *H.influenzae* dışında Gram-negatif çomak sıklığının anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ventilatörle ilişkili pnömonide mortaliteyi arttıran başlıca risk faktörü de önceden antibiyotik kullanılmasıdır(16).

Hastane infeksiyonu etkenleri genellikle çoğul dirençli mikroorganizmalar olduğuna ve biz bu infeksiyonları yine geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi etmek zorunda kaldığımız göre, antibiyotiklere bağlı direnç gelişimini nasıl önleyeceğiz? Dirençli bakteri-hastane infeksiyonu-antibiyotik kullanımı üçgenindeki kısır döngüyü nasıl kıracağız? Bu sorunun kesin bir yanıtı yoktur. Ancak bazı çözümler önerilebilir:

- İzolasyon önlemleri gerekli ve yararlıdır. Ancak yeterli değildir. Özellikle yatak sayısı fazla, personeli yetersiz birimlerde tam olarak uygulanması neredeyse olanaksızdır. Hastane idarecilerinin konuya gereken önemi vermemesi, antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonu gibi konuları hiç önemsemeyip bu işi etkisiz ve yetkisiz insanların üzerine yıkmaları, idarecilerin sık sık değişmesi sorunun çözümünü daha da güçleştirir(4).

- Hastane infeksiyonlarının sürveyansı yanında infeksiyon etkenlerinin, direnç paterninin ve antibiyotik kullanımının da sürveyansı gerekir.

- Hastanelerde antibiyotik kullanımı formüller ile kontrol edilmelidir. Formüller ile antibiyotiklerin kısıtlanması tek başına direnç gelişimini önlemeye yetmez; fakat antibiyotiklerin denetimsiz bir şekilde kullanılması direnç gelişimini çok kolaylaştırır(3). Amikasin, sefotaksim,seftazidim,seftizoksim, piperasilin, tikarsilin/klavulanat ve tobramisin kullanımının formüller kısıtlanmasından çıkarılarak serbest bırakıldığı bir hastanede kısa sürede *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit salgınının ortaya çıkması buna çok çarpıcı bir örnektir(7).

- İnfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmadığı epidemilerde hastane formülleri değiştirilmelidir(3,12,14). Bir hastanede formüller ile antibiyotik kullanımının kısıtlanması maliyeti büyük ölçüde düşürür ama direnç gelişimini önlemez(3). Direnç gelişimini yakından izleyerek sürveyans sonuçlarına göre formüller değiştirilebileceği gibi, epidemileri kontrol altına almak için de formüllerde gerekli değişiklik yapılmalıdır. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz kaldığı bir VRE epidemisini kontrol etmek için vankomisin ve sefotaksim, aynı anda görülen bir *C.difficile* koliti salgını nedeniyle klindamisin kullanımının kısıtlandığı bir hastanede, altı ay sonra fekal VRE kolonizasyonunun %47'den %17'ye düştüğü saptanmıştır(14). Benzer bir örnekte seftazidim ile ilişkili bir *K.pneumoniae* epidemisi, seftazidimin kısıtlanması ve formüllere piperasilin-tazobaktam eklenmesi ile kontrol altına alınabilmiştir(12).

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından düzenlenen "Bakterilerde antibiyotik direncinin izlenmesi ve denetlenmesi" konulu simpozyuma katılan 10 ülkenin bildirdiği sonuçlar, hem antibiyotik direncinin ne denli tehlikeli boyutlara ulaştığını göstermekte, hem de direnç sorununun ve alınan önlemlerin ülkeden ülkeye ne denli değiştiğini ortaya koymaktadır(15). Ülkemizde de Hacettepe Tıp Fakültesi önderliğinde çalışmalarına başlayan "Nosoline Projesi"ne katılan hastanelerde toplanacak veriler ile ülke genelinde bir antibiyotik kullanımı ve direnç epidemiyolojisi haritası oluşturulabilecektir(21). Ülkemizdeki 9 merkezin yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin dağılımını ve antibiyotiklere direnç oranlarını araştırmak amacıyla yürütülen bir çalışmada ilk 3 sırayı *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., ve *E.coli*'nin aldığı, geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç oranının çok yüksek olduğu belirlenmiştir(5). Elde edilen verilere göre her hastane kendi antibiyotik formüllerini belirlemeli ve direnç paternine göre formüllerde değişiklik yapmalıdır. İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1993 yılında hastane infeksiyonu etkeni olan *Klebsiella* suşlarında kinolonlara karşı belirgin bir direnç artışı gözlenmiştir (bunun bir nedeni, bir önceki yıl cerrahi servisinde ortaya çıkan sefalosporinlere dirençli *Klebsiella* epidemisini kontrol etmek için aşırı kinolon kullanımı olabilir!). Bu dönemde cerrahi yoğun bakım ünitesinde *K.pneumoniae* suşlarında ofloksasin ve siprofloksasin direnci %50'ye ulaşmıştır(19). Ofloksasin

formüllerden çıkarılmış, siprofloksasin kullanımı da infeksiyon hastalıkları konsültasyonu koşuluna bağlı olarak kısıtlanmıştır. Bir yıl sonra *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direncinin %22'ye düştüğü gözlenmiştir(20).

Yoğun bakım ünitesi, hematoloji/onkoloji servisleri, yanık ünitesi gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun ve ampirik olarak kullanıldıkları birimlerde, ampirik antibiyotiklerin dönüşümlü olarak değiştirilmesi de bir yöntem olarak önerilmiştir(18). Bu öneriye göre örneğin ilk 2 ay geniş spektrumlu bir penisilin, ikinci 2 aylık dönemde bir karbapenem, üçüncü dönemde bir sefalosporin ampirik tedavi için seçilebilir; gerekirse bir aminoglikozid eklenebilir; direnç gelişimi beklenmeden her iki ayda bir ampirik antibiyotik değiştirilir.

Antibiyotikle mikroorganizmalar arasında sürüp giden ve gidecek olan savaşta mikroorganizmalar hep bir adım önde olacaktır. Her yeni antibiyotiğe karşı direnç genleri oluşturacaklardır. Son 10 yılda kinolonlar dışında geniş kapsamlı bir antibiyotik sınıfı geliştirilemediğini ve yakın bir gelecekte de geliştirileceğine ilişkin bir umut ışığı gözükmediğini düşünürsek, bir hastane infeksiyonunun tedavisi için çağrıldığımız her hastanın başında antibiyotik seçmekte ne kadar zorlanacağımız açıktır. Seçtiğimiz ve uyguladığımız her antibiyotik o yanıtı bilinmeyen soruyu yeniden gündeme getirecektir.

"Tavuk mu yumurtadan çıkar? Yoksa yumurta mı tavuktan?"

#### KAYNAKLAR

- 1- Acar JF, Goldstein FW: Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): 67 (1997).
- 2- Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, 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* 24:211 (1997).
- 3- Çalangu S: Antibiyotik kontrol komitesi, *Aktüel Tıp Derg* 1:438 (1996).
- 4- Goldmann DA, Huskins WC: Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospital worldwide, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): 139 (1997).
- 5- Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *Flora* 1:153 (1996).
- 6- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 40:135 (1997).
- 7- Ho M, Yang D, Wyle FA, Mulligan ME: Increased incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following decreased restriction of antibiotic use, *Clin Infect Dis* 23 (Suppl 1):102 (1996).
- 8- Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF et al: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase producing organisms, *Clin Infect Dis* 21:1107 (1995).
- 9- Leclercq R, Courvalin P: Resistance to glycopeptides in enterococci, *Clin Infect Dis* 24:545 (1997).
- 10- Lucet J-C, Chevret S, Decré D, Vanjak D, Macrez A, Bédos J-P, Wolff M, Regnier B: Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition, *Clin Infect Dis* 22:430 (1996).
- 11- McGowan JE: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antimicrobial agent use, *Rev Infect Dis* 5:1033 (1983).
- 12- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins, *Ann Intern Med* 119:353 (1993).
- 13- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Sahlaes D, Shimizu K, Shaw KJ and the Aminoglycoside Resistance Study Groups: The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1):46 (1997).

- 14- Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci, *Clin Infect Dis* 23:1020 (1996).
- 15- Rahal K, Wang F, Schindler J et al: Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1):169 (1997).
- 16- Rello R, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G: Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 104:1230 (1993).
- 17- Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes M: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, *Clin Infect Dis* 23:118 (1996).
- 18- Sanders WE, Sanders CC: Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital, *Clin Microbiol Infect* 1:223 (1996).
- 19- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde karşılaşılan bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, 26. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı, s.142, Antalya (1994).
- 20- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 9:3 (1996).
- 21- Ünal S: NosoLINE projesi, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 1:50 (1997).
- 22- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe, *JAMA* 274:639 (1995).
- 23- Wolff M, Brun-Buisson C, Lode H, Mathai D, Lew D, Pittet D: The changing epidemiology of severe infections in the ICU, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 1):36 (1997).