



Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Serap GENÇER*, Nur BENZONANA*, Serdar ÖZER*,
İsmihan KUZU*, Yaman ÖZYURT**

* Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
** Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL

Giriş: Antibiyotiklere direnç oranlarının en yüksek yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde olduğu bilinmektedir.

Amaç: Hastanemiz cerrahi YBÜ'den izole edilen bakterilerin dağılımını ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını belirlemek.

Çalışma Şekli: Retrospektif klinik çalışma.

Gereç ve Yöntem: Son 5 yılda izole edilen 1867 suş değerlendirildi. Tüm suşlar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanıp antibiyotik duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Sonuçlar: Tüm izolatların %70'ini gram-negatif bakteriler oluşturmuştur. İzole edilen organizmalar ara-

sında ilk sırayı *Staphylococcus aureus* (%26) almış, bunu *Klebsiella spp.* (%22) ve *Pseudomonas spp.* (%21) izlemiştir. *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranı %73 olarak tespit edilmiştir. Gram-negatif suşlar için en etkili antibiyotiklerin karbapenemler, sefepim, kinolonlar ve amikasin olduğu saptanmıştır. Tüm antibiyotiklere duyarlılık oranları 1995'ten 1999'a belirgin şekilde azalmıştır.

Tartışma: YBÜ'deki yüksek direncin azaltılması için her üniteye bakteri spekturumunun ve duyarlılık paternlerinin izlenmesi ve daha etkili tedbirlerle antibiyotik politikalarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Antibiyotik direnci, Bakteriler.

Antimicrobial Susceptibilities of Bacterial Isolates from Surgical Intensive Care Unit

Introduction: It is well known that the highest incidence of antibacterial resistance is seen in intensive care units (ICU).

Aim: To determine the frequency and antibiotic susceptibility rates of bacterial strains isolated in our surgical ICU.

Design: Retrospective clinical study.

Materials and Methods: A total of 1867 bacterial strains isolated from our hospital's surgical ICU during the last 5 years were evaluated. All isolates were identified by standard microbiological methods and tested for their antibacterial susceptibilities by the

Yazışma Adresi: Dr. Serap GENÇER

Selimiye, Eczane Sokak Hamle Apartmanı No: 15/17
81170, Üsküdar-İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 29.01.2000

Makalenin Kabul Tarihi: 09.04.2001

disk diffusion method according to National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recommendations.

Results: Gram-negative isolates accounted for 70% of all isolates. The most frequently isolated bacteria was *Staphylococcus aureus* (26%), followed by *Klebsiella* spp. (22%) and *Pseudomonas* spp. (21%) respectively. Methicillin resistance rate of *S. aureus* was 7%. The most active antibiotics against the majority of gram-

negative isolates were carbapenems, sefepim, quinolones and amikacin. The rates of susceptibility to all antibiotics declined significantly from 1995 to 1999.

Conclusion: Frequencies and susceptibility patterns of bacteria in each ICU should be determined and proper antibiotic policies and efficient measures should be applied to reduce high resistance rates.

Key Words: Intensive care unit, Antibacterial resistance, Bacteria.

Nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık %25'i yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde saptanmaktadır^[1,2]. Konak direncinin azalması, hasta sayısının fazlalığı, uzun süre yatış, manipülasyonlar, mekanik ventilasyon ve kateterizasyon gibi invaziv işlemler bu birimlerde infeksiyon insidansının artmasına yol açar^[2,3]. Üstelik geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması ile çoğul antibiyotik direnci ortaya çıkar^[4]. Bu yüzden de YBÜ'ler, antibiyotiklere direnç gelişiminin kaynağı olarak görülmektedir^[2,5,6]. Antibiyotiklere direnç bakımından, ülkeler hatta birimler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmada da kendi verilerimizi ve direnç gelişimini ortaya koyabilmek amacıyla hastanemiz cerrahi YBÜ'den izole edilen bakterilerin dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları belirlenmiş, 5 yıl içindeki değişimleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz cerrahi YBÜ'deki hastalara ait çeşitli kültür materyallerinden Ocak 1995-Aralık 1999 tarihleri arasında izole edilen 1867 suş değerlendirilmiş, tüm suşlar standart mikrobiyolojik yöntemlerle identifiye edilip antibiyotik duyarlılıkları "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" (M2-A6) önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci oksasilin diski (1 µg) ile belirlenmiştir. Test edilen izolatların kolonizan veya infeksiyon etkeni olup olmadığına bakılmamıştır. Antibiyotik duyarlılıklarının birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmasında McNemar testi, yıllara göre karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmıştır.

BULGULAR

İzole edilen organizmaların çoğu trakeal aspiratlardan (n= 1394; %74.7) izole edildi. Bunu idrar (n= 395; %21.2), kan (n= 48; %2.6), yara (n= 16; %0.9), kateter ucu (n= 11; %0.6) ve beyin omirilik sıvısı (BOS) (n= 3; %0.2) izledi.

İzole edilen suşların 1299 (%70) 'u gram-negatif (GN), 568 (%30) 'i gram-pozitif (GP) bakterilerden oluşuyordu (Tablo 1). En sık izole edilen bakteri %26 (n= 486) ile *S. aureus* oldu. Bunu sırasıyla *Klebsiella* spp. (n= 402; %21.5), *Pseudomonas* spp. (n= 398; %21.3), *Acinetobacter* spp. (n= 103; %5.5), *Proteus* spp. (n= 87; %4.7), *Escherichia coli* (n= 77; %4.1), *Enterobacter* spp. (n= 49; %2.6), *Streptococcus* spp. (n= 45; %2.4), *Citrobacter* spp. (n= 28; %1.5), *Streptococcus pneumoniae* (n= 18; %1), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (n= 14), *Enterococcus* spp. (n=5) ve *Haemophilus influenzae* (n= 4) izledi. Suşların yıllara göre dağılımı da Tablo 1'de belirtilmektedir.

İzole edilen GN suşların test edilen antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre tüm GN izolatları karşı en etkili antibiyotikler imipenem (%86), meropenem (%82), sefepim (%68), ofloksasin (%64), siprofloksasin (%61) ve amikasin (%57) olmuştur. Bakterilere tür düzeyinde baktığımızda *Acinetobacter*'in en çok direnç gösteren bakteri olduğu ve sadece karbapenemlere duyarlı olduğu dikkati çekmektedir. *Pseudomonas* suşlarının karbapenemlere duyarlılığı diğer bakterilere göre daha düşük olup diğer nonfermentatif GN suşlara göre amikasin, sefepim, seftazidim, gentamisin, siprofloksasin ve ofloksasine daha duyarlı olduğu görülmektedir. Enterobacteriaceae içinde *Proteus* ve *E. coli* en duyarlı bakteriler iken *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Citro-*

Tablo 1. İzole edilen suşların yıllara göre dağılımı (n).

Organizmalar	1995	1996	1997	1998	1999	Tümü (%)
Gram-negatifler	121	182	337	302	357	1299 (69.6)
<i>Klebsiella</i> spp.	14	27	102	91	168	402 (21.5)
<i>Pseudomonas</i> spp.	46	84	94	79	95	398 (21.3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	16	29	30	25	103 (5.5)
<i>Proteus</i> spp.	8	9	21	34	15	87 (4.7)
<i>Escherichia coli</i>	4	2	22	23	26	77 (4.1)
<i>Enterobacter</i> spp.	6	13	8	11	11	49 (2.6)
<i>Citrobacter</i> spp.	7	6	11	3	1	28 (1.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	2	1	1	4 (0.2)
Diğerleri (identifiye edilemeyenler)	33	25	48	30	15	151 (8.1)
Gram-pozitifler	19	70	136	176	167	568 (30.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	67	126	149	129	486 (26)
<i>Streptococcus</i> spp.	3	-	6	12	24	45 (2.4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	3	-	5	10	18 (1)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	1	-	4	7	2	14 (0.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-	-	3	2	5 (0.3)
Toplam	140	252	473	478	524	1867 (100)

Tablo 2. Gram-negatif (GN) izolatların test edilen antibiyotiklere duyarlılıkları (%).

	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Citrobacter</i> spp.	Diğerleri	Tüm GN izolatlar
n	402	398	103	87	77	49	28	151	1295
Ampisilin	4	-	-	24	33	0	0	6	9
Amp/Sul	24	-	-	62	56	23	36	42	35
Piperasilin	21	42	13	83	63	10	25	30	34
Sefazolin	12	-	-	63	57	0	0	20	23
Sefoksitin	30	-	-	73	62	41	20	27	37
Seftriakson	19	25	2	71	65	28	11	36	28
Seftazidim	29	67	25	77	73	37	40	42	49
Sefoperazon	26	30	8	76	73	39	36	34	34
Sefepim	66	68	38	85	88	73	67	67	68
Aztreonam	20	35	4	65	66	19	27	31	30
Gentamisin	33	66	15	68	62	44	47	39	46
Amikasin	41	69	32	86	82	52	58	57	57
Tobramisin	-	55	30	-	-	-	-	-	50
Siprofloksasin	61	61	29	80	67	70	67	67	61
Ofloksasin	63	55	31	81	70	72	56	70	64
İmipenem	94	73	85	95	93	95	93	86	86
Meropenem	90	68	75	89	95	97	95	84	82

bacter oldukça dirençli gözükmetedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren bu bakterilerin karbapenemlerden sonra en çok sefepime duyarlı oldukları ve bunu *Klebsiella* ve *Enterobacter* için ofloksasin, *Citrobacter* için siprofloksasinin izlediği görülmektedir. Tüm GN izolatlarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde imipenemin meropenemden (%82'ye karşı %86, $p < 0.001$), ofloksasinin siprofloksasinden (%61'e karşı %64, $p < 0.001$) ve amikasinin gentamisinden (%46'ya karşı %57, $p < 0.001$) daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

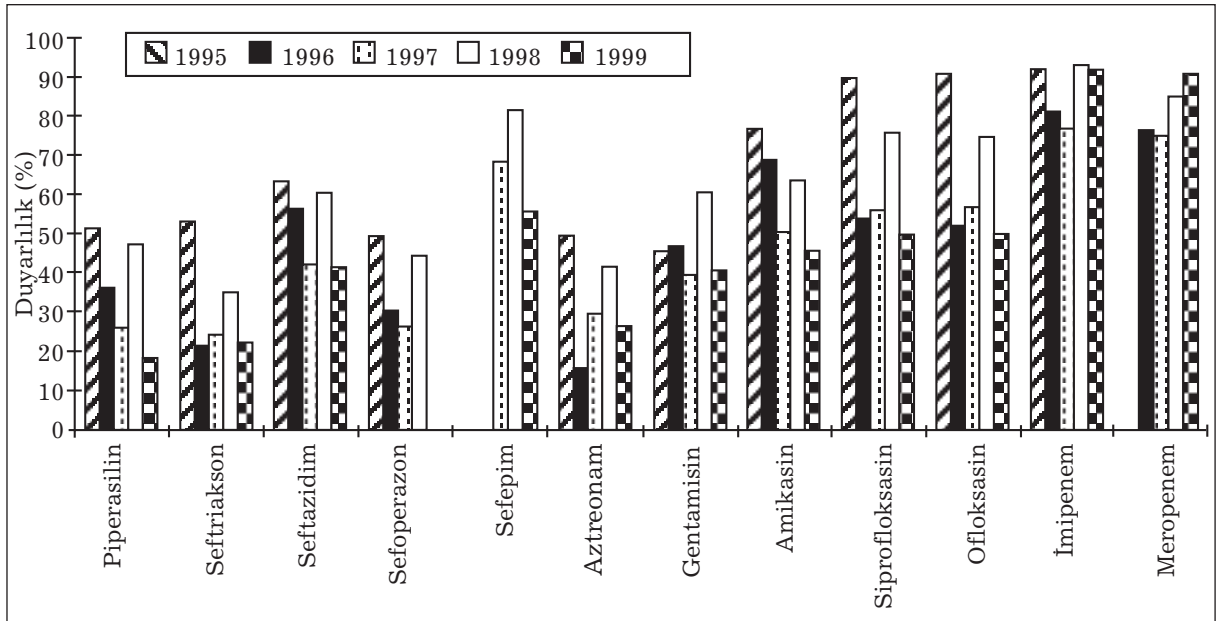
GN izolatların yıllara göre dağılımına baktığımızda yıllar arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0.001$). 1998'de 1997'ye göre artışın dışında genel olarak duyarlılıkların 1995'ten 1999'a kadar azaldığı görülmektedir (Şekil 1). Bu, en belirgin olarak amikasin (%76'dan %45'e), siprofloksasin (%89'dan %49'a) ve ofloksasinde (%90'dan %49'a) görülmektedir. 1997'de antibiyograma giren sefepimin duyarlılığının 1998'de %81 iken 1999'da %55'e inmesi oldukça belirgindir ($p < 0.001$). İmipenem duyar-

lılığı da 1995'te %91 iken 1996 ve 1997'de belirgin düşme (sırasıyla %80 ve %76) göstermiş, 1998'den sonra ilk seviyesine yükselmiştir. Bu arada meropenem ilk antibiyograma girdiği 1996'da %75 olan duyarlılığını 1999'da %90'a yükselterek imipeneme yaklaşmıştır.

S. aureus suşlarında metisilin direncinin yıllara göre dağılımı Tablo 3'te görülmektedir. Tüm *S. aureus* suşlarında metisiline direnç %73 saptanmış, hiçbir stafilokok (KNS dahil) ve enterokok suşunda glikopeptid direncine rastlanmamıştır. 1999'da GN bakterilerin direnç oranlarının yükselmesinin tersine *S. aureus* suşlarının metisilin direnci azalmıştır. 1997'de ise belirgin şekilde direnç yüksekliği tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

YBÜ'ye yatan hastaların yarısı 28-72 saatte, tamamı 1 hafta içinde o birimin florası ile kolonize olurlar^[2]. Bu hastaların %20'den fazlasında hastaneden kazanılmış infeksiyon gelişir^[3,7]. YBÜ'lerde patojenlerin türü ve sıklığı



Şekil 1. İzole edilen gram-negatif (GN) bakterilerin 1995-1999 yılları arasında duyarlılık oranları (%).

Tablo 3. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranının (%) yıllara göre dağılımı.

	1995	1996	1997	1998	1999	Tümü
n	15	67	126	149	129	486
MRSA (%)	80	70	84	70	68	73

merkezden merkeze farklılık gösterir. Bizim izolatlarımızın %70'ini GN'lerin oluşturmasına rağmen *S. aureus* (%26) en sık izole edilen organizma olmuş, bunu *Klebsiella* spp. (%22) ve *Pseudomonas* spp. (%21) izlemiştir. Verbist L tarafından derlenen 13 ülkeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada da *Staphylococcus* en sık izole edilen patojen olmuş ve GN bakteriler %65'ini oluşturmuştur^[8]. Onyedü ülkede 1417 YBÜ'de 10.000 hastayı kapsayan bir Avrupa çalışmasında ise GP sıklığı GN sıklığına eşit bulunmuş, izolatların %34'ü enterik GN basiller, %29'u *P. aeruginosa*, %30'u *S. aureus* olmuştur^[3]. Öte yandan Myolette JM ve arkadaşlarının çalışmasında kolonizasyon ve infeksiyona yol açan en sık suşları GP organizmalar oluşturmuştur^[9]. Ülkemizde 9 ayrı hastane YBÜ'lerinden izole edilen GN patojenlerin derlendiği çok merkezli bir çalışmada ise *Pseudomonas* spp. en sık izole edilen organizma olmuş, bunu *Klebsiella* spp. ve *E. coli* izlemiştir^[6].

YBÜ'de nozokomial infeksiyon insidansının diğer birimlerden 5-10 kat daha fazla olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile dirençli etkenlerin seleksiyona uğraması ve hastalar arası yakın ilişki nedeni ile direnç transferi kolaylaşır ve birçok çoğul dirençli bakteriler YBÜ'lerden orjin alırlar^[7]. Direnç mekanizmaları içerisinde en önemlisi plazmidler aracılığı ile taşınabilmesi nedeniyle beta-laktamaz direncidir^[10,11]. Çalışmamızda *Klebsiella*'ların beta-laktam antibiyotiklere düşük duyarlılık göstermesi bu izolatlarda direncin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üretimine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Antibiyogram sonucuna göre enzim tipini belirleyebilmek için en basitinden çift disk sinerji yöntemi (ÇDSY) uygulanmalıdır ki bu izolatların ancak bir bölümünde bu yapılmıştır. Sonuç, ESBL üretiminin YBÜ'müzde bir sorun oluşturduğunu göstermektedir^[12]. Ülkemizdeki diğer YBÜ'lerde de ESBL sorunu bulunmaktadır^[10,13,14]. Buna dayanarak özellikle *Klebsiella* suşlarında duyarlılık oranlarının görüldüğünden daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü rutin antibiyotik duyarlılık testleri ile bu enzimlerin gözden kaçırılabilmesi ve organizmaların yeni kuşak sefalosporinlere duyarlı görünebileceği belirtilmektedir^[10,11]. Sefepimin ise bir beta-laktam ajan olmasına rağmen beta-laktamazlar için düşük afinitesi

vardır ve hidrolize oldukça dirençlidir. Bu yüzden diğer sefalosporinlere göre daha duyarlıdır.

Pseudomonas'lar dahil tüm GN suşlara karşı amikasinin, gentamisin ve tobramisinden daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu, Gür ve arkadaşlarının da tespit ettiği bir durum olup hem başlangıçta gentamisin kullanımının daha yaygın hem de gentamisini modifiye eden enzimlerin daha fazla olmasına bağlanabilir^[6]. Üstelik amikasin, plazmid kaynaklı enzimatik dirence diğerlerine göre daha dayanıklıdır^[15]. Ancak yıllar içinde duyarlılığının %79'dan %44'e kadar inmesi de dikkat çekicidir. Bu durum, artan amikasin kullanımına bağlı olarak çok hızlı direnç yayılımının bir göstergesidir. Gür ve arkadaşları da bu konuya değinerek yakın bir gelecekte amikasin direncinin büyük bir sorun oluşturacağına işaret etmişlerdir^[6]. Özellikle *Klebsiella* suşlarımızda aminoglikozidlere karşı da beta-laktamlara benzer duyarlılık oranları görülmesi, direnç mekanizmalarının birbiri ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. ESBL genleri geniş plazmidler üzerinde bulunduğundan amikasin direnci de beraber taşınabilir^[14]. Bilhassa ülkemizde amikasin direncinin bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir^[16]. Öte yandan kinolon direncinin çok yüksek olmaması, bu direncin ESBL'den bağımsız kromozomal olduğunu hatırlatmaktadır. Fakat kinolon duyarlılıklarımız yıllar içinde çok belirgin olarak azalmıştır. Bu durum, amikasinde de olduğu gibi kinolon kullanımını ile hızla direnç gelişebileceğini göstermektedir.

Enterobacter ve *Citrobacter* suşları da *Klebsiella*'lara benzer oldukça dirençli bir patern göstermiş, *Proteus* ve *E. coli* suşları ise nispeten daha duyarlı kalmışlardır. Tüm bu sonuçlar diğer çalışma sonuçlarıyla uyumludur^[6,7,10,11,13,14].

Pseudomonas'larda imipenem duyarlılığı %73, meropenem ve sefepim %68, seftazidim %67 olarak bulunmuştur. Çok merkezli bir çalışmada bu duyarlılıklar imipenem için %71, seftazidim için %70 olarak bildirilmiştir^[6]. Yüksek mortaliteli ciddi infeksiyonlara yol açan *Acinetobacter* ve diğer nonfermentatif GN bakteriler karbapenemler dışındaki tüm antibiyotiklere oldukça dirençlidirler. Karbapenem grubu antibiyotikler sınıf I ve plazmid kontrolündeki beta-laktamazlardan etkilen-

memesine rağmen GN bakterilerde dış membran proteinlerinden OprD'nin eksikliği karbapenem direncine yol açmaktadır^[17]. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarımızda bu tür bir mekanizma karbapenem duyarlılığının düşüklüğünden sorumlu olabilir.

GN suşların hepsinde karbapenemler dışındaki test edilen tüm antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları 1995'ten 1999'a gelinceye kadar azalmış ancak 1997'ye göre 1998'de nispeten bir artış tespit edilmiştir. Benzer durum ülkemizdeki çok merkezli bir çalışmada da 1997'de görülmüştür^[14]. Bunlar, uygulanan antibiyotik politikalarının direnç paternlerine yansımalarıdır. Tüm GN suşlara en etkili ajanlar olan karbapenemlere baktığımızda imipenem duyarlılığının 1996 ve 1997'de azalırken 1998 ve 1999'da tekrar eski duyarlılık oranına (%91) yükseldiği; meropenem duyarlılığının ise giderek artarak (%75'ten %90'a) imipeneme yaklaştığı görülmektedir. Bu durumu başlangıçta karbapenem kullanımının yaygın oluşuna bağlayabiliriz.

Ülkemizde halen sorun olmaya devam eden hastane infeksiyonu etkeni *S. aureus*'ların %30-65'i metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olarak tespit edilmektedir^[18]. En sık bakteriyel izolatımız olan *S. aureus*'ların %73'ünde metisilin direnci bulunmuş ve yıllara göre dağılımı GN bakterilerin direnç dağılımına paralellik göstermiştir. Her ne kadar izolatlarımız arasında kolonizan ve infeksiyon etkeni ayrımı yapılmadıysa da MRSA izolasyon oranının yüksekliği nedeniyle ciddi stafilkokokik infeksiyon şüphesi olduğunda metisilin duyarlılığı belli oluncaya kadar empirik tedavide glikopeptid kullanılması uygun görülebilir. Ancak glikopeptidlerin yoğun kullanımının ileride bu ilaçlara dirençli bakterilerin yayılmasına yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Direnç gelişimi, antibiyotik kullanımı ile doğrudan bağlantılıdır^[1,2,4]. Antibiyotik kullanımının yönlendirilmesi ile hem direnç gelişiminin önüne geçilerek çoğul dirençli bakterilere bağlı infeksiyondan mortalite ve morbidite minimize edilmiş hem de ekonomik yarar sağlanmış olacaktır^[2]. Bu amaçla hastanelerin kendi etkenlerinin sıklığını ve antibiyotik duyarlılık paternlerini periyodik olarak izlemele-ri büyük bir önem arz etmektedir^[2,4,10]. Hatta direnç mekanizmalarının tanımlanabilmesi için bakterilerin tür düzeyinde tiplendirilmesi,

ESBL varlığını ortaya koyabilmek için en basitinden ÇDSY uygulanması, mümkünse antibiyotik duyarlılıklarının MIC metodları ile belirlenmesi en doğru yöntemler olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994; 20:1-4.
2. Biberoglu K. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora* 1997;2:79-84.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274: 639-44.
4. Manian FA, Meyer L, Jenne J, Owen A, Taff T. Loss of antimicrobial susceptibility in aerobic gram-negative bacilli repeatedly isolated from patients in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:222-6.
5. Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):30-8.
6. Deniz G, Ünal S ve çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.
7. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999;281:67-71.
8. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. International study group. *Scand J Infect Dis* 1993;91(Suppl 1):14-24.
9. Mylotte JM, Graham R, Kahler L, Young L, Good-nough S. Epidemiology of nosocomial infection and resistant organisms in patients admitted for the first time to an acute rehabilitation unit. *Clin Infect Dis* 2000;30:425-32.
10. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktaman antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Derg* 1996;9:10-2.
11. Evrensel N, Koç AN, Sümerkan B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif basillerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması. *Flora* 1997;2:105-8.
12. Dereli Y, Kuzu İ, Ak Ö ve ark. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen gram-negatif bakterilerde beta-laktamazlar ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık (özet). 12. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, 2-6 Haziran 1997, Belek-Antalya. *Ankem Derg* 1997;11:98.

13. Günseren F, Mamıkođlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
14. Aksaray S, Dokuzođuz B, Güvener E, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:695-9.
15. Tabak F. Aminoglikozidler. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (editörler). *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneđi Yayın no: 12, 1998:58-64.
16. Vahabođlu H. Antibiyotik direnç mekanizmaları; genel bir bakış. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (editörler). *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneđi Yayın no: 12, 1998:27-33.
17. Livingston D, Gill MJ, Wise R. Mechanisms of resistance to the carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:1-5.
18. Korten V. Hastane infeksiyonlarında antimikrobik tedavinin temel ilkeleri. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A (editörler). *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneđi Yayın no: 12, 1998:360-3.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIP EğİTİMİ ETKİNLİKLERİ

YOğUN BAKIMDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

12-13 Nisan 2002

Dr. Meral KANDALI, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,

Dr. Arzu TOPELİ İSKİT, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Dr. Kaya YORGANCI, Genel Cerrahi Anabilim Dalı.