



Genel Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkenleri

Kıvanç ŞEREFHANOĞLU*, Hale TURAN*, Rafi DOĞAN**, Tülay BAKIRCI***, Funda ERGİN TİMURKAYNAK****, Hande ARSLAN****

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı,

*** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

**** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Giriş: Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılık paternleri merkezden merkeze değişmekte ve bu duyarlılık paternleri göz önüne alınarak yapılan uygun antibiyotik tedavisiyle VIP'e bağlı mortalite üzerinde anlamlı azalma olmaktadır.

Amaç: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi Genel Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde VIP sıklığını, etken patojenler ve bunların antibiyotik duyarlılık paternlerini belirleyerek merkezimize uygun tedavi protokolünün oluşturulması amaçlandı.

Çalışma Şekli: Retrospektif.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde kalp-damar cerrahi ve koroner yoğun bakım hastaları dışında yoğun bakım hizmeti gerektiren tüm dahili ve cerrahi bölüm hastaları 10 yatak kapasiteli genel yoğun bakım ünitesinde takip edilmektedir. Ekim 2003-Ağustos 2005 tarihleri arasında genel yoğun bakımda en az 48 saat süreyle endotrakeal entübasyon uygulanıp mekanik ventilatöre bağlanan 125 hasta çalışmaya alındı. VIP tanısında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanı kriterleri [ateş < 35.5°C ya da > 38°C, lökositoz ya da lökopeni, solunum yolu

örneğin Gram boyamasında her alanda > 10 polimorfonükleer lökositoz (PMNL) bulunması, derin trakeal aspirasyon kültüründe üreme ve akciğer grafisinde yeni, ilerleyici ya da persistan infiltrasyon] kullanıldı. Etken mikroorganizmanın belirlenmesinde solunum sekresyonlarının kantitatif kültürü [fiberoptik bronkoskopi (FOB) veya derin trakeal aspirat ile] kullanıldı.

Bulgular: VIP hızımız 1000 ventilatör gününde 13.3 olarak hesaplandı. VIP gelişen hastaların tamamında diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), travma ve kronik böbrek yetmezliği gibi VIP gelişimi için tanımlanmış en az bir risk faktörü mevcuttu. Olguların beşinde etken mikroorganizma izole edilemedi. Etken izole edilen 19 VIP olgusunun biri polimikrobiyal olup (*Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*), kalan 18 olgunun beşinde *S. aureus*, dördünde *Pseudomonas aeruginosa*, dördünde *K. pneumoniae*, ikisinde *Escherichia coli*, ikisinde *Acinetobacter baumannii* ve birinde *Enterobacter aerogenes* izole edildi. İzole edilen altı *S. aureus* süşunun tamamı metisiline dirençli iken, vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmadı. Gram-negatif izolatlarla karşı etkinliği en yüksek olan antibiyotikler amikasin (14/14), meropenem (12/14), piperasi-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Kıvanç ŞEREFHANOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Selçuklu - KONYA
e-mail: drkivancse@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 20.12.2005

Makalenin Kabul Tarihi: 30.05.2006

lin/tazobaktam (11/14) ve sefepim (11/14) olarak belirlendi. VIP'e bağlı mortalite %41.7 olarak belirlendi.

Sonuçlar: Merkezimizdeki VIP hızımız literatürdeki verilerle uyumlu bulundu. Etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarımız dikkate alındığında ampirik tedavide güvenle kullanılacak anti-

biyotiklerin meropenem, piperasilin/tazobaktam ve sefepim olduğu gözlemlendi. *S. aureus*'ün etken olarak düşünüldüğü olgularda ampirik tedavide glikopeptid antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Ventilator ilişkili pnömoni, Etkenler, Antibiyotik duyarlılığı.

Etiological Organisms from Patients with Ventilator Associated Pneumonia in a General Intensive Care Unit

Introduction: Ventilator associated pneumonia (VAP) microbes and their antibiotic susceptibilities vary between institutions. Mortality in the patients with VAP is reduced significantly with the antimicrobial therapies which consider the antibiotic susceptibilities.

Aim: The aim of this study is to give a contribution to empirical treatment of VAP by investigating the relative frequency of bacterial isolates responsible for VAP and in vitro antimicrobial susceptibility of the isolates to varieties of commonly used antimicrobial agents, and is to determine the frequency of VAP at the General Intensive Care Unit in Baskent University, Konya Education and Research Center.

Study Design: Retrospective.

Patients and Methods: In our center, all medical and surgical patients requiring intensive care unit admittance except for heart surgical and coronary care patients are hospitalized in the 10-bed general intensive care unit. One hundred twenty-five patients received endotracheal intubation and mechanical ventilation for at least 48 hours in the general intensive care unit from October 2003 to August 2005 were included in the study. VAP was diagnosed according to the "Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definition (body temperature above 38°C or below 35.5°C, leukocytosis or leukopenia, > 10 neutrophils per high power field using Gram's stain of respiratory secretions, recovery of microorganism in the tracheal aspirates and new, progressive and persistent pulmonary infiltrates). Quantitative lower-airway cultures obtained by fiberoptic bronchoscopy or deep tracheal aspiration were used to diagnose VAP causative organisms.

Results: The incidence rate for VAP was 13.3/1000 ventilation days. All the patients who developed VAP had at least one risk factor associated with VAP (e.g. diabetes mellitus, admission after trauma, chronic obstructive airway disease, chronic renal disease). No causative organism was isolated in the five VAP cases. Of the remaining 19 VAP cases with known etiology, one had polymicrobial growth of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. The isolates yielded from the remaining 18 cases were; *S. aureus* five, *Pseudomonas aeruginosa* four, *K. pneumoniae* four, *Escherichia coli* two, *Acinetobacter baumannii* two and one isolate of *Enterobacter aerogenes*. While all isolates of *S. aureus* were resistant to methicillin, no isolates exhibited resistance to vancomycin or teicoplanin. Among gram-negative isolates, amikacin (14/14), meropenem (12/14), piperacillin/tazobactam (11/14), and cefepime (11/14) were shown to be most effective agents. Mortality of patients with VAP was 41.7%.

Conclusion: The VAP rate in our institution was found to be similar to the values reported in the literature. According to the etiological microorganisms and antimicrobial susceptibility patterns, meropenem, piperacillin/tazobactam, and cefepime were found to be the most reliable antibiotics in the empirical antimicrobial therapy. Glycopeptide antibiotics should be considered in the empirical treatment for VAP in settings when *S. aureus* is suspected in etiology.

Key Words: Ventilator associated pneumonia, Organisms, Antibiotic susceptibility.

Pnömoni, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıkça görülen ciddi bir komplikasyondur^[1]. Ventilator ilişkili pnömoni (VIP)'ye bağlı olarak hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi uzamaktadır. Etken bakteriler ve bunların antibiyotik duyarlılık paternleri merkezden merkeze değişmekte ve bu duyarlılık paternleri göz önüne alınarak yapılan uygun antibiyotik tedavisiyle VIP'e bağlı mortalite üzerinde

anlamli azalma olmaktadır^[2]. Yapılan bir çalışmada, yetersiz antibiyotik kullanılması durumunda VIP'e bağlı mortalite oranı %69.2 iken, uygun antibiyotik kullanılması durumunda bu oranın %46'ya düştüğü bulunmuştur^[3]. Bu nedenle, her yoğun bakım biriminin kendi ampirik tedavi protokolünü belirlemesi tavsiye edilmektedir^[2].

Bu retrospektif çalışma ile hastanemiz genel yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde VIP sıklığının, etken patojenlerin ve bunların antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Merkezimizde kalp-damar cerrahisi ve koroner yoğun bakım hastaları dışında yoğun bakım hizmeti gerektiren tüm dahili ve cerrahi bölüm hastaları 10 yatak kapasiteli genel YBÜ'de takip edilmektedir. Ekim 2003-Ağustos 2005 tarihleri arasında genel YBÜ'de en az 48 saat süreyle endotrakeal entübasyon uygulanıp mekanik ventilatöre bağlanan 125 hasta çalışmaya alındı.

VİP tanısında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanı kriterleri [ateş < 35.5°C ya da > 38°C, lökositöz ya da lökopeni, solunum yolu örneğinin Gram boyamasında her alanda > 10 polimorfonükleer lökosit (PMNL) bulunması, derin trakeal aspirasyon kültüründe üreme ve akciğer grafisinde yeni, ilerleyici ya da persistan infiltrasyon] kullanıldı^[4]. Mekanik ventilasyonun ilk dört günü içinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı, beş gün veya daha sonra gelişenler geç başlangıçlı VİP olarak sınıflandırıldı^[5]. Etken mikroorganizmanın belirlenmesinde solunum yolu sekresyonlarının kantitatif kültürü [fiberoptik bronkoskopi (FOB) ya da derin trakeal aspirat ile] kullanıldı. Tanısal sınır değer olarak 10⁴ cfu/mL kabul edildi.

İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kılavuzuna uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlendi^[6].

BULGULAR

Hastaların 24 (%19.2)'üne klinik olarak VİP tanısı kondu. VİP hızımız 1000 ventilatör gününde 13.3 olarak hesaplandı. Olguların 6 (%25)'sı erken, 18 (%75)'i geç başlangıçlı VİP olarak belirlendi. VİP gelişen hastalara ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir. 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.

Yirmi dört VİP olgusunun beşinde etken mikroorganizma izole edilemedi. Etken patoje-

Tablo 1. VİP gelişen hastaların klinik özellikleri*.

Özellik	VİP gelişen hastalar (n= 24)	
	Sayı	%
Yaş (yıl) Ortalama	65.3 ± 14.3 (51-90)	
Cinsiyet		
Kadın	15	62.5
Erkek	9	37.5
Yatış nedeni		
Solunum yetmezliği	7	29.2
Postoperatif bakım	3	12.5
Nörolojik hastalık	10	41.7
Travma	3	12.5
Sepsis	1	4.1
Altta yatan hastalık		
Diyabet	7	29.2
KOAH	9	37.5
KBY	3	12.5
Malignite	1	4.1
KKY	4	16.7
KKH	1	4.1

* KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KKH: Kronik karaciğer hastalığı.

nin izole edilebildiği 19 VİP olgusunun biri polimikrobiyal olup, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* etken mikroorganizmalar idi. Tek etken üreyen 18 VİP olgusunun beşinden *S. aureus*, dördünden *Pseudomonas aeruginosa*, dördünden *K. pneumoniae*, ikisinden *Escherichia coli*, ikisinden *Acinetobacter baumannii* ve birinden *Enterobacter aerogenes* izole edildi. Erken ve geç pnömoni etkenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

İzole edilen altı *S. aureus* suşunun tamamı metisiline dirençli iken, vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmadı. VİP etkeni gram-negatif izolatların antibiyotik duyarlılık durumları Tablo 3'te sunulmuştur. Gram-negatif izolatlar karşı duyarlılığı en yüksek olan antibiyotikler amikasin (14/14), meropenem (12/14), piperasilin/tazobaktam (11/14) ve sefepim (11/14) olarak belirlendi.

VİP'e bağlı mortalite %41.7 (10/24) olarak belirlendi. Mortal seyreden vakaların dördünde erken başlangıçlı VİP ve altısında geç başlangıçlı VİP mevcuttu.

Tablo 2. Erken ve geç başlangıçlı pnömöni etkenleri.

Mikroorganizma	Erken başlangıçlı VIP (4/6 ^a)	Geç başlangıçlı VIP (16/18 ^{a, b})	Toplam (20/24 ^a)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	2	2
<i>Escherichia coli</i>	-	2	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1	1

^a: İzolat sayısı/olgu sayısı, ^b: Geç başlangıçlı olgulardan biri polimikrobiyal idi.

Tablo 3. VIP etkeni gram-negatif mikroorganizmalarda antibiyotiklere duyarlı suş sayıları*.

	AMC	AK	MEM	CİP	TZP	CRO	CAZ	SCF	CEP
Erken başlangıçlı VIP									
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 1)	1	1	1	0	1	1	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 1)	0	1	0	1	1	0	0	1	0
Geç başlangıçlı VIP									
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 4)	0	4	4	2	4	1	2	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 3)	0	3	3	0	2	0	3	2	3
<i>Escherichia coli</i> (n= 2)	1	2	2	1	1	1	1	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n= 2)	0	2	1	1	1	1	1	1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 1)	0	1	1	1	1	0	0	1	0

* AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, AK: Amikasin; MEM: Meropenem, CİP: Siprofloksasin, TZP: Piperasilin/tazobaktam, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, SCF: Sefoperazon/sulbaktam, CEP: Sefepim.

TARTIŞMA

VİP, hastane kökenli infeksiyonlar arasında sık görülen ve en ciddi seyirli olanıdır. İnfeksiyon geliştiğinde çok hızlı bir şekilde tanının konulup tedavisinin başlanması gerekmektedir^[7,8].

Çalışmamızda VİP hızı 1000 ventilatör gününde 13.3 olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda VİP hızının 1000 mekanik ventilasyon gününde 8-46.3 arasında değiştiği belirtilmektedir^[9,10]. Ülkemizde Demirdağ ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %31.6'sında VİP geliştiği saptanmıştır^[11]. Alp ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise VİP hızı 1000 mekanik ventilasyon gününde 39.3 olarak bulunmuştur^[12].

VİP'e bağlı mortalitenin %13-70 arasında değiştiği belirtilmektedir^[13]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %52.6-59.4 olarak

bulunmuştur^[12,14,15]. Çalışmamızda VİP'e bağlı mortalite oranı %41.7 olarak belirlendi.

Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalarda VİP olgularında en sık izole edilen etkenleri gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ve olguların %40-83'ünden sorumlu olduğu belirtilmektedir^[14,16-20]. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak tek etken izole edilen VİP olgularının %72.2'sinde gram-negatif bakteriler ve geriye kalan %27.8'inde ise *S. aureus* etken olarak saptandı. Bireysel olarak ele alındığında *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'un olguların %50-70'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir^[2]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da bu iki mikroorganizma olguların %29.7-57'sinde etken olarak gösterilmiştir^[11,14,15,20]. Çalışmamızda *P. aeruginosa* ve *S. aureus* tek etkenli VİP olgularının %50'sinden izole edildi.

VİP etkenlerinde direncin sürekli arttığı ve antimikrobiyal duyarlılık durumlarının mer-

kezler arasında önemli farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir^[18,21-24]. Çalışmamızda gram-negatif bakterilere karşı en etkili antibiyotikler amikasin (14/14), meropenem (12/14), piperasilin/tazobaktam (11/14) ve sefepim (11/14) olarak belirlendi. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerden sefoperazon/sulbaktam (5/14), seftazidim (6/14), siprofloksasin (8/14) ve seftriaksona (10/14) direncin oldukça yüksek olduğu belirlendi. Aynı zamanda çalışmamızda izole edilen *S. aureus* suşlarının tamamı metisiline dirençliydi. Singhal ve arkadaşları tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, 190 gram-negatif mikroorganizma VIP etkeni olarak tespit edilmiş ve bu izolatlar arasında sefoperazon/sulbaktama %33.5 ve piperasilin/tazobaktama %28.3 oranında direnç tespit edilmiştir^[25]. Diğer benzer çalışmalarda *P. aeruginosa* izolatlarında kinolonlara %13.3, karbapenemlere %18-20 ve seftazidime %17-27 oranında direnç tespit edilmiştir^[26-28]. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *Acinetobacter* spp. izolatlarında %68 oranında kinolon direnci saptanmıştır^[27]. Uzel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada VIP etkeni gram-negatif mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotik olarak belirlenen imipeneme yaklaşık %50 oranında direnç tespit edilmiştir^[20]. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının VIP etkeni olarak önemi artmaktadır^[29]. Yapılan çalışmalarda VIP etkeni *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %44.6-78.1 olarak bulunmuştur^[21,30]. Ülkemizde VIP etkeni *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci, %67-100 arasında değişen oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur^[11,20].

Yapılan çalışmalarda erken ve geç başlangıçlı VIP olgularında etkenlerin değiştiği gözlenmektedir. Erken başlangıçlı VIP 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 VIP olgularının ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve MRSA gibi birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar ile meydana geldiği belirtilmektedir^[5,31-34]. Çalışmamızda erken başlangıçlı VIP olgularında izole edilen etkenlerin geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı önemli oranda dirençli olduğunu tespit ettik (Tablo 3). Çalışmamıza benzer şekilde, Giantsou ve arkadaşları-

nın ve Ibrahim ve arkadaşlarının çalışmalarında erken ve geç başlangıçlı olgularda saptanan etkenlerin benzer olduğu ve çoğunlukla *P. aeruginosa* ve MRSA gibi birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalardan oluştuğu gösterilmiştir^[19,35]. Aynı zamanda 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 VIP olgularında etken olabileceği belirtilmektedir^[5,36]. Çalışmamızda izlenen hastaların tamamında ciddi altta yatan bir hastalığın veya antibiyotik kullanma öyküsü varlığının erken ve geç başlangıçlı VIP etkenlerinin büyük kısmını birden fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların oluşturmasını açıklayabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, özellikle altta yatan risk faktörleri olan hastalarda erken veya geç başlangıçlı ayrımı yapılmaksızın VIP gelişen hastalarda etkenlerin dirençli gram-negatif mikroorganizmalar ve MRSA olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir. Bu enfeksiyona bağlı gelişen mortaliteyi azaltmak için her merkezin kendi direnç paternini gözeterek uygun ampirik antibiyotik tedavi protokolünü oluşturması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-57.
2. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:236-41.
3. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: Prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-82.
4. Garner J, Jarvis W, Emori G, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
5. Strausbaugh LJ. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:3362-70.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI/NCCLS document 2005;M100-S15.

7. Rumbak MJ. Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. *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 suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003;123:835-44.
11. 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* 2003;16:68-72.
12. Alp E, Guven M, Yıldız O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:17-23.
13. Chastre J. Conference summary: Ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care* 2005;50:975-83.
14. Gürdoğan K, Arslan H, Nazher S. Ventilatörle ilişkili pnömoniler. *Klimik Dergisi* 1999;12:58-9.
15. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2004;17:117-9.
16. Kanafani ZA, Kara L, Hayek S, Kanj SS. Ventilator-associated pneumonia at a tertiary-care center in a developing country: Incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:864-9.
17. Hijazi MH, MacIntyre NR. Advances in infection control: Ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:245-62.
18. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Barabar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.
19. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005.
20. Uzel S, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Dergisi* 1999;12:60-4.
21. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: Differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:853-8.
22. Namias N, Samiian L, Nino D, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: Implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000;49:638-45; discussion 645-646.
23. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303-16.
24. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis* 2002;8:697-701.
25. Singhal R, Mohanty S, Sood S, Das B, Kapil A. Profile of bacterial isolates from patients with ventilator associated pneumonias in a tertiary care hospital in India. *Indian J Med Res* 2005;121:63-4.
26. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001;119:397-404.
27. Lee K, Lee HS, Jang SJ, et al. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-70.
28. Wang F, Zhu DM, Hu FP, Zhang YY. Surveillance of bacterial resistance among isolates in Shanghai in 1999. *J Infect Chemother* 2001;7:117-20.
29. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
30. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
31. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
32. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients: Microbiology and outcomes. *Am J Crit Care* 1996;153:343-9.
33. Niederman MS, Craven DE, Fein AM, Schultz DE. Pneumonia in the critically ill hospitalized patients. *Chest* 1990;97:170-81.
34. Rello J, Ricard M, Ausina V, Net A, Prats G. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients: Incidence, outcome and risk factors. *Chest* 1992;102:1562-5.
35. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef M. A comparative analysis of patients with early vs late onset nosocomial pneumonia in ICU setting. *Chest* 2000;117:1434-42.
36. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005;50:714-21.