



Özgün Araştırma / Original Article

Ventilatör İlişkili Pnömoni Hastalarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Veysel Toksöz¹, Mustafa Yılmaz²

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Merkez, Elazığ, Türkiye ORCID: 0000-0002-2117-0653

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Merkez, Elazığ, Türkiye ORCID: 0000-0003-4385-6733

Geliş: 25.03.2019; Revizyon: 23.07.2019; Kabul Tarihi: 24.09.2019

Öz

Amaç: Ventilatör ilişkili pnömoni(VİP), invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişen ve yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, mortalite oranı yüksek hastane enfeksiyonudur. Klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almış hastalarda solunum yolu materyalinde üreyen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıklarını belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde klinik olarak ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konulan 50 hastadan alınan endotrakeal aspirat (ETA) örnekleri %5 koyun kanlı agar (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) agarına ekildi. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi; saf kültür halinde $\geq 100\ 000$ cfu/ml üreyen plaklar çalışmaya dahil edildi. İzole edilen etkenlerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix Diagnostic System (Sparks, MD, USA) sistemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Ventilatör ilişkili pnömoni olgularında; *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) %42, *Klebsiella pneumoniae*(*K.pneumoniae*) %26, *Pseudomonas aeruginosa*(*P.aeruginosa*) %20, *Serratia marcescens*(*S.marcescens*) %4, %2'şer oranlarla da *Streptococcus pneumoniae*(*S.pneumoniae*), *Enterobacter* spp, *Staphylococcus aureus*(*S.aureus*) ve *Stenotrophomonas maltophilia*(*S.maltophilia*) izole edilmiştir. *A. baumannii* izolatlarının 42'sinin hepsinin (%100) seftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepime duyarlı olmadığı saptanmıştır. *K.pneumoniae* izolatlarında gentamisin duyarlılığı %85, trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılığı %62 olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* izolatlarında ise piperasilin-tazobaktam'a %10 oranında duyarlılık tespit edilmiştir.

Sonuç: Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin ünitenin mikrobiyolojik flora ve antibiyotik duyarlılığına göre yönlendirilmesi, etken izolasyonu sonrasında ise; tedavinin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre dar spektrumlu antibiyotiklerle modifiye edilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ventilatör ilişkili pnömoni, antimikrobiyal duyarlılık, enfeksiyon

DOI: 10.5798/dicletip.661216

Yazışma Adresi / Correspondence: Veysel Toksöz, Fırat Üniversitesi Kampüsü Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Merkez/Elazığ, Türkiye e-mail: ve23te23@gmail.com

Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated from Ventilator-Associated Pneumonia Patients

Abstract

Objective: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a high-mortality rate nosocomial infection that frequently develops in invasively mechanically ventilated patients in intensive care units. The aim of this study was to determine the bacterial proliferation in patients with VAP and as certain their susceptibility profiles to the antibiotics.

Methods: In this study, endotracheal aspirate (ETA) samples obtained from 50 patients diagnosed as ventilator-associated pneumonia in intensive care units on 5% sheep blood agar (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) and "Eosin Methylene Blue" (EMB) (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) agar were sown. Plates were incubated at 37 ° C for 18-24 hours; plates grown in pure culture $\geq 100\ 000$ cfu / ml were included in the study. Antimicrobial susceptibilities of the detected agents were investigated in Phoenix Diagnostic System (Sparks, MD, USA).

Results: In ventilator-associated pneumonia cases; *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) 42%, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) 26%, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) 20%, *Serratia marcescens* (*S.marcescens*) 4%, *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoiae*), *Enterobacter* spp, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) and *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.maltophilia*) were isolated. It was found that *A. baumannii* strains were not (100%) sensitive to ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam and cefepime. The susceptibility of *Klebsiella* strains to Gentamicin was 85% and trimethoprim-sulfamethoxazole was 62%. Besides, it was found that *P.aeruginosa* strains were 10% susceptible to piperacillin-tazobactam.

Conclusion: It was concluded that, antibiotics which will be used in ampirical treatment should be selected according to the microbiological flora and antibiotic susceptibility of the intensive care unit sandafter the isolation of the bacteria, the treatment should be replaced with narrow spectrum antibiotics according to the antibiotic susceptibility results.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, antimicrobial susceptibility, infection.

GİRİŞ

Pnömoniler, mortalite yönünden nozokomiyal enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer alması ve hastaneye yatışı gerektiren hastalıkların önde gelenlerinden olması nedeniyle hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddiyetini sürdürmektedir¹. Nozokomiyal pnömoni, gelişimi yönünden en yüksek riske sahip hasta grubu entübe edilen, mekanik ventilatöre bağlanan ve çoğunlukla yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'inde yatmakta olan hastalar oluşturmaktadır². Bununla birlikte, trakeostomisi olan veya entübe edilen ve pnömoni tanısının bulunduğu günden önceki 48 saat içinde kalan dönemde solunuma destek olmak veya kontrol etmek amacıyla bir mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda gelişen nozokomiyal pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak tanımlanmaktadır³.

Dünyada hastane kaynaklı pnömonilerin tüm hastane enfeksiyonlarının ortalama %15'ini, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %11-30'unu oluşturduğu bildirilmektedir⁴. YBÜ'de ise VİP insidansı %9-24 arasında değişmektedir⁵.

Ventilasyon uygulanan hastaların solunum sisteminde bakteri kolonizasyonuna sık rastlanmakta ve kolonizasyon sonrasında enfeksiyon gelişme riski anlamlı olarak artmaktadır. Hastalığın patogenezinde; etkenlerin mikroaspirasyonu, orofaringeal ve trakeobronşiyal bakteri kolonizasyonu ile subglottiksekresyonların aralıklı drenajı rol oynamaktadır⁶.

VİP tanısı için klinik ve radyolojik bulgular ön planda olmakla birlikte, mikrobiyolojik tanısal işlemler prognozun değerlendirilmesi, uygun tedavinin verilmesi açısından önemlidir⁷. Günümüzde tanısal yaklaşım yöntemlerinin

değişik duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle altın standart kabul edilen bir yöntem henüz yoktur. Bununla beraber tanıda bronkoskopik ve non-bronkoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Bronkoskopik yöntemler uygulanması zor, komplikasyonları fazla ve maliyetleri yüksek olan yöntemlerdir. Endotrakeal aspirasyon (ETA) ise; daha az invazif, kolay uygulanabilir, ucuz, komplikasyonları az ve her zaman kullanılabilir bir yöntemdir¹. Düşük spesifite ve yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasına rağmen ETA kantitatif kültürünün invazif yöntemlere benzer şekilde VİP tanısında etkin olduğu gösterilmiştir⁸⁻⁹.

Bu çalışmada, YBÜ'de VİP tanısı alan hastaların ETA örneklerinden izole edilen bakteriler ile bunların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi yeni doğan ve dahili yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören, VİP ön tanılı hastalardan alınan ve merkez laboratuvarına gönderilen ETA örneği ile çalışılmıştır.

Etik Kurul Onayı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca 11.04.2013 tarih ve 01 nolu Etik Kurulu Kararı onayı alınarak 01.05.2013-01.05.2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

VİP ön tanılı hastalardan alınan ETA, Koyun Kanlı agar (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) ve Eozin Metilen Blue agar (Oxoid, Hampshire, ENGLAND) besiyerlerine ekimleri yapıldı. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi; saf kültür halinde $\geq 100\ 000$ cfu/ml üreyen plaklar çalışmaya dahil edildi. Gram boyama, lökosit ve bakteri açısından değerlendirildi. İzole edilen etkenlerin " Phoenix Diagnostic System (Sparks, MD, USA)" sisteminde tanımlanması ve antibiogramı¹ yapıldı. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılığı, Clinical and Laboratory

Standards Institute önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Streptokoklar için hassasiyet kanlı agarda disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı¹⁰.

S. pneumoniae tanımlanmasında katalaz testi ve optokin duyarlılığı incelendi. Kalite kontrol suşları olarak *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *E.faecalis* ATCC 29212, *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

Stafilokoklarda metisilin duyarlılığını saptamada sefoksitin disk difüzyon testi kullanıldı¹¹.

Elde edilen sonuçlar bilgisayar ortamında paket programlar kullanılarak Ki-kare testine göre veri analizleri yapılmış ve $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Hastalarda tespit edilen etkenler gruplandırılmış, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri ise % ifadeler, grafik ve tablolarla görselleştirilmiştir.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitesinde invaziv mekanik ventilasyona bağlı pnömoni gelişen hastalardan alınan 50 örnekten 21'i(%42) kadın 29'u (%58) ise erkek hastalara ait idi. Bu hastaların 28'i (%56) yeni doğan ve bebek yaşta (0-2 yaş), 22'si (%44) ise 17-85 yaş aralığındaydı. Hastalardan izole edilen bakterilerin sayısı ve yüzdeleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı

	Sayı (n) = 50	Yüzde (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	42
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	20
<i>Enterobacter spp</i>	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2
<i>Serratia marcescens</i>	2	4
Toplam	50	100

Tablo II: VİP Olgularından izole edilen *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Acinetobacterbaumaniizolatlarının* antibiyotiklere duyarlılık tablosu

Antibiyotikler	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)= 13		<i>Pseudomonasaeruginosa</i> (n)= 10		<i>Acinetobacterbaumaniizolatlarının</i> (n)= 21	
	Duyarlı		Duyarlı		Duyarlı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ampisilin	6	46	-	-	-	-
Sefazolin	10	77	-	-	-	-
Gentamisin	11	85	2	20	1	4
Amikasin	-	-	8	80	2	10
Siprofloksasin	-	-	6	60	1	4
Amoksisilin-Klavulanate	13	92	-	-	-	-
Trimetoprim-Sulfametoksazol	8	62	-	-	6	29
Sefuruksim	11	85	-	-	-	-
Seftriakson	11	85	-	-	-	-
Piperasilin-Tazobaktam	10	77	1	10	-	-
Aztreonam	9	69	3	30	-	-
Sefepime	9	69	2	20	-	-
İmipenem	-	-	2	20	-	-
Meropenem	-	-	3	30	-	-
Sefoksitin	13	92	-	-	-	-
Levofloksasin	-	-	3	30	-	-
Seftazidim	-	-	6	60	-	-
Ampisilin-Sulbaktam	-	-	-	-	1	4

İzole edilen tek *S.pneumoniae* izolatının penisiline dirençli olduğu saptandı.

İzole edilen tek *S.aureus* izolatının metisilin dirençli (MRSA) olduğu görüldü.

S. maltophilia izolatı, levofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazola duyarlıydı.

A.baumani ve *K. pneumoniae P.aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

S.marcescens ve *Enterobacter* spp. İzolatları karbapenemlere duyarlı olarak saptandı.

Hasta yaş ortalaması 23,22 olarak belirlenmiş ve 0-2 yaş ile 17-85 yaş arası ile VİP gelişimi arasında istatistiksel ($p>0.602$) bir anlam saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Ventilatörle ilişkili pnömoni; YBÜ'nde, 48 saatten uzun süreli entübe edilmiş hastalarda gelişen, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer parankim dokusu enfeksiyonudur¹².

VİP etiolojisinde yer alan mikroorganizmalar; hastaneden, hastanın yattığı yoğun bakımın mikrobiyal florasından, hastanın kendi florasından, diğer hastalardan, ziyaretçilerden ve hastane çalışanlarından kaynaklanabilmektedir¹³. Pnömoniye neden olan etkenlerin dağılımı da, farklı hastaneler, farklı hastane popülasyonu ve uygulanan tanısal yöntemler nedenleri ile farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle her hastanenin kendi mikrobiyal florasını ve duyarlılık profilini belirlemesi ve ampirik tedavide buna göre karar vermesi gereklidir¹⁴.

Günümüzde VİP tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerinden biri endotrakeal aspirat (ETA) örneğinin bakteriyolojik incelenmesidir. Duyarlılık % 38-100, Özgüllük %14-100 aralığında değişmekle birlikte ETA kantitatif kültürü VİP tanısında kullanılmaktadır^{9,15-20}.

Marquetteve ark. 1995 yılında yaptığı çalışmada akciğer dokusunun histolojik incelenmesini altın standart olarak kabul edilmiş ve ETA, korumalı fırça örneği (PSB), Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin kantitatif kültürü ile kıyaslanmıştır. Bu yöntemler arasında benzer duyarlılık ve özgüllük tespit etmişlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ETA kantitatif kültürünün

invaziv teknikler kadar kullanılabilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır^{15,16,21,22}.

Yılmaz ve Ark.2000 yılında yaptıkları çalışmada 48 saatten daha uzun süre izlenen yoğun bakım ünitesindeki 252 hastada 211 enfeksiyon atağı saptamıştır. Hasta yaşıyla VİP gelişimi arasında istatistiksel olarak bir anlam ($p>0.506$) saptanamamıştır²³. Çalışmamızda 21'i bayan 29'u erkek olmak üzere mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan ve klinik VİP tanılı hastaların yaş ortalaması 23,22 olarak belirlenmiş ve hasta yaşıyla VİP gelişimi arasında diğer çalışmalarla uyumlu olarak istatistiksel ($p>0.602$) bir anlam saptanamamıştır.

Çalışmalarda VİP etkenlerinin dağılımı sırayla *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *K.pneumoniae* başta olmak üzere Gram-negatif bakteriler olup, son yıllarda *S.aureus* başta olmak üzere Gram-pozitif etkenlerin sıklığında da artış bildirilmektedir[4-7]. Doksanlı yıllarda yaygın etkenler, %27 *P.aeruginosa*, %23 *K.pneumoniae*, %20 *Acinetobacter spp*. ve %12 MRSA izole edilirken,200'li yıllarda da aynı etkenler ilk sıraları almıştır. 2004 yılında Dikmen ve ark. VİP tanılı hastalarda sırasıyla *A.baumannii* (%37,8), *P.aeruginosa* (%13,5) ve MRSA (%10,8) saptamışlardır[5-24]. çalışmamızda *A.baumannii* (%42), *K.pneumoniae* (%26) *P.aeruginosa* (%20) izole edilmiş olup ilk sıralardaki etkenlerin önemini koruduğu ancak *A.baumannii* 'in yüksek oranda birinci sırada yer aldığı görülmektedir.Özellikle çoklu antibiyotik direnci olan *Acinetobacter spp* enfeksiyonları günümüzde önemli bir problemdir.

Acinetobacter spp'nin epidemiyolojisininin araştırıldığı bir çalışmada 41 *Acinetobacter* suşunun 26 (%63,5)'sının imipeneme duyarlı olmadığı saptanmıştır²⁵. Çalışmamızda imipeneme duyarlı *Acinetobacter* suşu tesbit edilmemiştir.Yapılan çalışmalar imipenem duyarlılığının azaldığını bildirmektedir. Entübe hastaların artması, imipenem, aminoglikozit ve kinolon kullanımının yaygınlaşması, ko-

trimoksazol, tetrasiklin gibi antibiyotiklerin az kullanılıyor olması artan direncin nedenleri arasında gösterilmektedir⁵⁻²⁵.

A.baumannii 'nin diğer antibakteriyel ajanlar içinde duyarlılıklarında önemli oranda düşüşler tesbit edilmiştir. Suşların hepsinin, seftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepim'e duyarlı olmadığı dolayısıyla dirençli olduğu, ampisilin-sulbaktam ve siprofloksasine %5, amikasine %10, trimetoprim-sulfametoksazol %30 oranında duyarlı olduğu görülmüştür. *A.baumannii*'nin hastanemiz yoğun bakım ünitesinde tedavisi güç bir etkidir. Mikroorganizma ile mücadelede yeni arayışlar gerekmektedir.

Sonuç olarak; YBÜ'de geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması, çoklu dirençli bakteriyel enfeksiyonların artışına neden olmaktadır. Antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları, ampirik tedavide kullanılacak Antibiyotik sayısının giderek azaldığını göstermektedir. YBÜ'de yatan ve mekanik ventilatöre bağlı hastalar VİP gelişimi açısından yakından izlenmeli, koruyucu önlemlere özen gösterilmeli ve tedavinin uygun biçimde yapılabilmesi için her hastane kendi etkenlerini ve antibiyotik duyarlılık profilini belirlemelidir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca, emeğini, bilgisini ve desteğini sonuna kadar benden esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bir aile gibi olduğum laboratuvarıda beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma, örneklerimi toplarken bana destek oldukları için Dr. Murat TÜRKEN'e, Yüksek Lisans ve Doktora öğrencisi arkadaşlarıma, tezimi hazırlarken faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı literatürünün oluşumunda geçmişten

günümüze kadar katkıda bulunmuş tüm bilim insanlarına teşekkürlerimi borç bilirim.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: TF.13.33 projemize finansman desteklerinden dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir. FÜBAP Teşekkür ederim.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: TF.13.33 was supported by Fırat University Scientific Research Projects Coordination Unit (FÜBAP) due to financial support.

KAYNAKLAR

1. Çelik D, Şahin YT, Ilgazlı A. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması. *Eurasian journal of pulmonology*. 2006; 12: 95-101.
2. Bergmans DCJJ, Bonten MJM. Nosocomial pneumonia. Mayhall CG ed: *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins, 2004: 311-39.
3. Çetinkaya ŞY. Hastane kökenli pnömonilerde laboratuvar yöntemlerinin akılcı kullanımı. *Ankem Dergisi*. 2005; 30: 28-32.
4. Şafak B, Çiftçi İH, Kıyıldı N. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürleri: 2004-2006 yılları sonuçları. *Ankem Dergisi*. 2007; 30: 81-5.
5. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2004; 17: 117-9.
6. Demirdağ K, Cihangiroğlu M, et al. Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Dergisi*. 2003; 16: 68-72.
7. Bayraktar B, Arslan Karabulut N, Bulut E, Şahin N. Yoğun bakım ünitesi hastalarından mini-BAL kültürü ile izole edilen ventilatörle ilişkili pnömoni etkenleri ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2007; 37: 15-8.
8. Yahyaoğlu M. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kantitatif kültürü ile mini-BAL kantitatif kültürü arasındaki uyum. *Uzmanlık tezi*. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006; 4-56.
9. Marquette CH, Georges H, Wallet F. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirate with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 148: 138-44.
10. Gür D. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. 18. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2008: 100-18.
11. Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American Journal of Epidemiology* 1985; 121: 182-205.
12. Biberoglu K. Ventilator ilişkili pnömoniler. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001; 1: 98-105.
13. Ruiz M, Torres A, Ewig S. Non-invasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: Evaluation of outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 162: 119-25.
14. Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 165: 867-903.
15. Marquette CH, Copin MC, Wallet F. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standart. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 151: 1878-88.
16. El-Ebiary M, Torres A, Gonzales J. Quantitative cultures of endotracheal aspirat for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *American Review Respiratory Disease*. 1993; 148: 1552-7.
17. Sauaia A, Moore FA, Moore BE, et al. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: Endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *Trauma*. 1993; 35: 512-7.
18. Torres A, Martos A, Puiq de la Bellacasa JP. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *American Review Respiratory Disease*. 1993; 147: 952-7.

19. Jourdain B, Novara A, Joly-Guilloi ML. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 152: 241-6.
20. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest Journal*. 2000; 117: 195-7.
21. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *American Review Respiratory Disease*. 1987; 135: 426-62.
22. Fangio P, Rouquette V, Rousseau JM, Soullie B, Brinquin L. Diagnosis of ventilator associated pneumonia: A prospective comparison of the telescoping plugged catheter with the endotracheal aspirate. *Annales Françaises Anesthésie Réanimation*. 2002; 21: 184-92.
23. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, et al. Yoğun bakım ünitesinde izlenen ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2004; 4: 131-7.
24. Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, et al. Yoğun bakım biriminde ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik Dergisi*. 1996; 9: 6-9.
25. Garnacho MJ, Ortiz LC, Fernandez HE. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Medicine*. 2005; 31: 649-55.