

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Saptanan Nozokomiyal Kateter İnfeksiyonları Etkenlerinde Antibiyotiklere Direnç

Hatice HASMAN(*), Birsen DURMAZ ÇETİN(*), Nuran ÖZCAN(**)
Alper GÜNDÜZ(*), Hülya KIMİL(***)

(* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

(**) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

(***) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda Ocak 2000-Ekim 2002 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takip ve tedavi edilen 198 olguda saptanan kateter enfeksiyonları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinde antibakteriyel direnç oranlarının çok yüksek olduğu, imipenem, siprofloksasin ve sefepimin diğer geniş spektrumlu ajanlara göre daha etkin oldukları gözlenmiştir. Sonuç olarak, uygun tedavi protokollerinin oluşturulması ve etkenlerde çoklu direnç gelişiminin önlenmesi için her birimin kendi direnç paternini belirlemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kateter enfeksiyonları, antibiyotiklere direnç.

SUMMARY

Antibacterial Resistance of Causative Agents Isolated from Nosocomial Catheter Infections in Şişli Etfal Training and Research Hospital

In our study 198 cases with proved catheter infections and followed in Şişli Etfal Training and Research Hospital between January 2000 and October 2002 were evaluated retrospectively. The antibacterial resistance rates were very high among the causative agents of nosocomial infections isolated from these cases; imipenem, ciprofloxacin and cefepime were more active compared with other broad spectrum antibacterials. It is emphasized that in order to prevent multiple drug resistance any unit should determine its own resistance patterns and appropriate treatment regimens.

Key words: Catheter Infections, antimicrobial resistance

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları, tüm dünyada tedavide zorluk yaratması, mortalite ve morbiditenin yanında maliyet oranlarını da arttırması nedeniyle gittikçe önem kazanmaktadır. Antimikrobiyallerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı bu ajanlara karşı direncin çok daha kolay ortaya çıkmasına zemin hazırlamakta, gün geçtikçe dirençli suşların sayısı ve yaygınlığı artmaktadır. Bu nedenle, her hastanenin kendi ortamında bulunan mikroorganizmaları düzenli olarak saptaması, rutin tedavi ve alternatif tedavide yer alan an-

tibakteriyel ajanlara karşı duyarlılık durumunun belirlenmesi gerekmektedir. Kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak hastaneler arasında, hatta aynı hastane içerisinde servisler arasında etken olan bakteri ve direnç paternleri değişiklik göstermektedir (1).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2000 - Ekim 2002 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatırılarak tetkik ve tedavi edilen toplam 198 olgu ve bu olgulardan kateter enfeksiyon etkeni olarak izole edilen toplam 307 bakteri suşu retrospektif olarak araştırılmıştır. İdrar sondalı hastalardan örnek steril enjektör ile kateter ucundan alınmıştır. Endotrakeal aspirasyon tübü olan hastalardan trans trakeal aspi-

İletişim : Hatice Hasman
e- posta hhasman@yahoo.com

rasyon (TTA) ile alınan örnek ve İV kateter, VP şant ile dren takılı olgulardan kateterin ucu ve cilt altı düzeyindeki bölümlerinden alınan parçalar kanlı agar ve eosin metilen blue (EMB) besiyerlerine ekilmiştir. İzole edilen infeksiyon etkenlerinin antibakteriyellere duyarlılık paternleri, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterleri esas alınarak disk diffüzyon yöntemi ile incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda hızlı ve çoklu direnç kazanan etkenlerden *Acinetobacter*, *Metisiline* dirençli *S.aureus* (*MRSA*), *Pseudomonas*, *Koagülaz Negatif Stafilokok* (*KNS*), *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinin görülme oranları, tüm birimler arasından Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) sırası ile %88, %84, %63, %58, %56 ve %45 olarak bulunmuştur.

Kateter infeksiyonlarından en sık izole edilen etkenlerin *Pseudomonas* (%17), *Klebsiella* (%17), *E.coli* (%14), *Acinetobacter* (%12), *KNS* (%11) ve *MRSA* (%8) olduğu; toplam 198 olgudan 59'unda (%25) polimikrobiyal etken izole edildiği gözlenmiştir. Çalışmamızda kateter infeksiyonları ve saptanan direnç oranları retrospektif olarak incelendiği için ESBL oranları değerlendirilememiştir. İmipenem, siprof-

loksasin ve sefepimin diğer antimikrobiyal ajanlara göre daha etkili oldukları saptanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Hastane ortamında sık ve geniş çapta antibiyotik kullanımını özellikle YBÜ'de çoklu dirençli suşların ortaya çıkmasını ve yayılmasını kolaylaştıran, tedaviyi güçleştiren en önemli faktörlerden biridir. Özellikle *K.pneumoniae*, *A.baumannii* ve *P. aureginosa*'yı da kapsayan spesifik Gram negatif bakterilerdeki direncin halen tedavide kullanılan tüm antibakteriyal ajanlara karşı gelişebilmesi ve bu direnç mekanizmalarının her gün gittikçe artan sayıda bildirilmesi konuyu önemli kılmaktadır (2). Çalışmamızda kateter infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomak ve Gram pozitif koklarda saptanan antibakteriyel direnç oranlarının genel olarak yüksek olduğu, imipenem, siprofloksasin ve sefepimin diğer antimikrobiyal ajanlara göre daha etkili oldukları gözlenmiştir (Tablo 1).

Ünlü ve ark (3) yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E.coli* suşlarında amoksisilin-klavulonik asit için sırası ile %90, %13.5, %9.5; 3. kuşak sefalosporin grubu için sırası ile %30-40, %15.4-40.4, %4.8-14.3; sefepim için % 30, % 9.6, %9.5, imipenem için her üç grup

Tablo 1. Etkenlerde saptanan antibakteriyel direnç oranları (%)

Etkenler	n	%	SAM	CZ	CXM	CRO	CES	CTX	CAZ	IPM	CEF	CN	AK	CIP	SXT	MET
MRSA	25	8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	86	59	55	73	100
KNS	33	11	75	88	63	50	75	75	75	25	69	75	50	50	88	73
MSSA	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	17	17	-
Klebsiella	51	17	86	83	90	79	71	76	79	10	24	79	64	38	88	-
Pseudomonas	54	17	88	88	76	57	50	67	55	33	21	67	52	40	90	-
E.coli	42	14	79	72	56	44	38	44	38	3	26	15	15	13	67	-
Acinetobacter	37	12	97	100	94	91	76	97	88	42	73	71	60	73	100	-
Enterobacter	19	6	82	88	76	53	71	82	71	18	47	71	53	24	82	-
Proteus	10	3	67	83	67	67	17	50	67	17	17	33	33	17	100	-
Diğer	12	4	86	100	86	71	71	71	86	0	43	71	43	43	100	-
Candida	14	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA)

Antibiyotikler:SAM:Sulbactam-Ampisilin, CZ:Sefazolin, CXM:Sefuroksim, CRO:Seftriakson, CES:Sefeperezon-sulbaktam, CTX:Sefotaksim, CAZ:Seftazidim, IPM:İmipenem, CEF:Sefepim, CN:Gentamisin, AK:Amikasin, CIP:Siprofloksasin, SXT:Trimetoprim sulfametoksazol
MET: Metisilin

bakteride direnç saptanmazken; aminoglikozid grubu için %20-40, % 3.8-71.2, %0-38.1; siprofloksasin için % 0,% 9.6, % 4.8 oranlarında direnç bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu üç grup bakteri arasında saptanan direnç oranları ampisilin-sulbaktam için sırası ile %88, %86, %79; 3.kuşak sefalosporin grubu için sırası ile %50-67, %71-79, %38-44; sefepim için %21, %24, %26; imipenem için %33, %10, %3; aminoglikozid grubu için %52-67, % 64-79, %15; siprofloksasin için % 40,% 38, % 13 olarak bulunmuştur. Sefepim *P.aeruginosa* üzerinde etkili olduğu bildirilen 4. kuşak bir sefalosporin olmakla beraber her iki çalışmada da bu antibiyotiğe karşı orta düzeyde bir direnç saptanmıştır. Ünlü ve ark'nın sonuçları ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki kateter infeksiyonlarından izole edilen etkenlerdeki direnç oranlarının genellikle daha yüksek olduğu izlenmektedir. Günümüzde 30'un üzerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) tanımlanmıştır. Bu direnç enzimleri çoğunlukla *K.pneumoniae*'de gözlenmekle birlikte diğer Gram negatif bakterilerde de saptanmaktadır. Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada ülkemizdeki YBÜ'den soyutlanan *Klebsiella* suşlarında %59 oranında ESBL saptandığı bildirilmiştir (4). Ünlü ve ark (3) yaptıkları çalışmada *Klebsiella* kökenlerinde %64.7, *E.coli* kökenlerinde %76.2 oranında ESBL varlığı saptanmış; ESBL geni taşıyan plazmidlerin sıklıkla aminoglikozid ve diğer antibiyotiklere karşı direnç genlerini de birlikte taşıdıkları vurgulanmıştır. Ayrıca *Klebsiella* ve *E.coli* kökenlerinde ESBL varlığının oldukça yüksek oranlarda gözleendiği ve bu durumun tedavinin yönlendirilmesinde dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır. Florokinolonlar da Gram negatif çomaklara karşı güçlü ve geniş spektrumlu bir aktivite göstermekle birlikte *E.coli* suşlarının bu ajanlara karşı % 50'nin üzerinde dirençli bulunduğu; *P.aeruginosa*'da da florokinolon duyarlılığının düşük olduğu vurgulanmıştır (5). Bizim çalışmamızda *Pseudomonas* suşlarında %40 oranında siprofloksasin direnci saptanmıştır. Singh ve ark (6) Gram negatif çomaklarda siprofloksasin direncini %50-100 ve sefotaksim direncini %25-83.3 olarak bulmuşlardır. Şanghay'da yapılan bir çalışmada *E.coli* suşlarının piperasilin, gentamisin ve florokinolonlara % 50 yada daha fazla oranda dirençli olduğu; *P.aeruginosa*'nın da seftazidim ve

imipeneme karşı direnç oranlarının (%27 ve % 20) daha önceki yıllara göre önemli oranda artmış olduğu bildirilmiştir (7). Sonuçta kullanılan antibiyotiklerin dirençli bakterilerin izolasyon oranını arttırdığı ve özellikle nonfermentatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kombine antibiyotik kullanımının uygun olduğu vurgulanmıştır (8).

Çalışmamızda toplam 198 olguya uygulanan 207 kateterden 59'unda (%25) polimikrobiyal etken izole edildiği; uygulanan idrar sondası ve endotrakeal tüp sayılarının sırası ile 124 (%60) ve 49 (%24) olduğu halde; bu olgulardan alınan örneklerde üretilen etken sayısının yine sırası ile 158 (%50) ve 108 (%37) olduğunda olduğu gözlenmiştir. Gürdoğan ve ark'nın (9) yaptıkları çalışmada % 19 olguda birden fazla etken izole edilmiştir.

Nozokomiyal pnömoni sıklıkla YBÜ'de mekanik ventilasyon ile desteklenen olgularda görülür; sıklıkla çoklu dirençli Gram negatif çomaklar ve MRSA sorumlu bulunmuştur (10,11). Bu etkenler dikkate alındığında, çağdaş tedavi stratejileri geniş spektrumlu antibiyotikler ile erken empirik tedaviyi gerektirir (10). Namıduru ve ark'nın (12) yaptıkları çalışmada Ventilatör İlişkili Pnömoni (VIP)'de en sık izole edilen bakterilerin %33.9 *P.aeruginosa*, % 30.0 *S.aureus*, % 26.1 *A.baumannii* ve %4.3 ile *Enterobacter* türleri olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da endotrakeal entübasyonlu olgularda en sık izole edilen etkenlerin %25 oranında *Pseudomonas*, %21 *Acinetobacter*, %17 *Klebsiella* ve %17 MRSA, %8 KNS ve %4 *Enterobacter* olması ve bu etkenlerde çoğu antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç saptanması konunun önemini doğrulamaktadır. Bu tür olgularda ve özellikle *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarının empirik tedavide en etkin kombinasyonlardan biri olduğu bildirilmektedir (10,12). Ancak bizim çalışmamızda sefaperazon sulbaktam kombinasyonuna karşı *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, MRSA ve KNS direnci sırası ile %50, %76, %71, %100, %75 olarak; ampisilin-sulbaktam kombinasyonuna karşı da aynı etkenlerin direnci ise sırası ile %88, %97, %86, %100, %75 olarak saptanmıştır ve etkenlerdeki direnç oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Dirençli nozokomiyal etkenlerden biri olan *Acinetobacter* türlerine karşı

imipenem en etkili antibiyotik olup, suşların tamamı yakını bu ajana duyarlıdır, ancak son yıllarda yaygın kullanımına bağlı dirençli suşlarla ortaya çıkan salgınlar bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda *Acinetobacter* türlerinde yüksek düzeyde üçüncü kuşak sefalosporin (%88), gentamisin (%71), amikasin (%60), siprofloksasin (%73) ve sefepim (%73) direnci; orta düzeyde IPM (%42) direnci saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise florokinolon direncinin %5-97 arasında değiştiği; amikasin ve netilmisine duyarlılık oranlarının YBÜ ve diğer ünitelerdeki suşlar arasında belirgin olarak farklı bulunduğu, oranların amikasin için %12 ve %36, netilmisin için %36 ve %84 olup YBÜ izolatlarında sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu ve imipeneme duyarlılığın %36 ve YBÜ dışı izolatlarda imipenem duyarlılığının %88 olduğu bildirilmiştir (14).

P.aeruginosa gram negatif bakteriler içinde nozokomiyal patojenler arasında en sık rastlanan etken olup, bir çok antibiyotiğe karşı değişik mekanizmalarla direnç geliştirebilmektedir; özellikle beta laktamlara karşı gelişen direnç tedavideki başarısızlıkların en önemli nedenlerinden biridir (1). Çalışmamızda *Pseudomonas* suşlarında orta düzeyde 3. kuşak sefalosporin (%50-67), gentamisin (%67) ve amikasin (%52) direnci ile orta düzeyde siprofloksasin (%40), sefepim (%21) ve imipenem (%33) direnci saptanmıştır (Tablo 1). Sonuçta tüm dünyada ve ülkemizde de son yıllarda *Pseudomonas*'ların etken olduğu hastane infeksiyonlarında ve özel hasta popülasyonlarında karbapenemlerin ilk seçenekler arasında düşünülmesi gündeme gelmiştir (1).

Yapılan çalışmalarda *Klebsiella*'ların, direnç plazmidleri, ESBL ve kromozomal direnç genleri nedeni ile birçok antibiyotiğe dirençli olabilecekleri, bunun yanında karbapenem ve beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara sıklıkla duyarlı oldukları bildirilmiştir (13). Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarında yüksek düzeyde üçüncü kuşak sefalosporin (%71-79), gentamisin (%79) ve amikasin (%64) direnci ile orta düzeyde siprofloksasin (%38) ve sefepim (%24) direnci; düşük düzeyde imipenem (%10) direnci saptanmıştır. Ayrıca *E.coli* suşlarının da üçüncü kuşak sefalosporinlere orta düzeyde (%38-44), gentamisin ve amikasine %15, siprofloksasine %13 ve imipeneme düşük düzeyde (%3) dirençli oldukları gözlen-

miştir. Yapılan çalışmalarda da özellikle ESBL üreten *E.coli* suşlarının sefalosporinlere direnç gösterdikleri, ancak kinolon direncinin sık olmadığı bildirilmiştir (13). Çalışmamızda kateter infeksiyonları ve saptanan direnç oranları retrospektif olarak incelendiğinden ESBL oranları değerlendirilememiştir. İzole edilen suşlarda Tablo 1'de de izlendiği gibi çoğu bakteri yanında *Enterobacter* ve *Proteus* suşlarında da birçok antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç gözlenmesi, kateter infeksiyonlarından izole edilen suşlarda ESBL oranlarının oldukça yaygın olduğunu düşündürmektedir. *Enterobacter* suşları için en etkin antibiyotiklerin imipenem ve siprofloksasin olduğu; *Proteus* suşları için ise imipenem ve siprofloksasin yanında sefepim ve sefoperazon-sulbaktam kombinasyonunun da etkili olduğu Tablo 1'de izlenmektedir.

Çalışmamızda MRSA suşlarının tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olduğu, direnç oranlarının gentamisin için %86, amikasin için %59, siprofloksasin için %55 ve SXT için %73 olduğu gözlenmiştir. Metisilin kullanımı ile birlikte MRSA izolasyon oranının %2.4 den %29'a çıktığı; bu nedenle bazı beta laktam antibiyotiklere duyarlı olan suşların da dirençli kabul edildikleri; kinolon direncinin de arttığı bildirilmiştir (13). Yapılan bir çalışmada stafilokoklarda penisilin, STX, gentamisin ve amikasin direnci sırası ile %100, %80, %60 ve %40 olarak bulunmuştur (15). Stafilokok'ların etken olduğu VIP şüpheli olgularda glikopeptid antibiyotik veya bunun STX ile kombinasyonunun empirik tedavide ilk seçenek olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır (12).

Nozokomiyal kateter ilişkili infeksiyonlardan özellikle KNS'ların sıklıkla izole edilmeleri dikkati çekmektedir. Çalışmamızda İV kateterlerinden izole edilen KNS suşlarında %73 oranında metisiline direnç saptanmıştır. Tachonelli ve ark (16)'nın yaptıkları bir çalışmada KNS bakteriyemili olgularda %71 oranında metisilin direnci bildirilmiştir. KNS'ların patojeniteleri, kullanılan medikal cihazlarda biofilm oluşturma kapasitelerinden kaynaklanmaktadır. Biyofilm içinde bakteri antibiyotiklere ve/veya immun sistem ataklarına karşı korunmaktadır. (17) Çalışmamızda KNS'da yüksek düzeyde 3. kuşak sefalosporin (%50-75), gentamisin (%75), amikasin (%50), siprofloksasin (%50) ve nispeten düşük düzeyde imi-

penem (%25) direnci saptanmıştır.

Sonuçta kateter infeksiyonlarının nozokomiyal enfeksiyonlar arasındaki rolü çok önemlidir. Bu enfeksiyonlar çoklu dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açmakta, ayrıca bu durum geniş spektrumlu antibiyotiklerin yüksek dozda ve uzun süreli kullanımını da beraberinde getirmektedir. Kateter ile ilişkili nozokomiyal infeksiyonların kontrolünde, tedavide kullanılacak uygun antibakteriyel ajanların seçiminde ve çoklu dirençli mikroorganizmaların gelişiminin önlenmesinde, hastanelerin tüm birimlerinin sürveyans çalışmaları ile kendi direnç paternlerini belirlemesinin çok önemli olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1. Akçay SS, Topkaya A, Oğuzoğlu N:** ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. *İnfeks Derg* 17:465 (2003).
- 2. Rahall JJ, Urban C, Segal-Maurer S:** Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negatif species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 34:499 (2002).
- 3. Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ:** ve ark. Kan kültürlerinden soyutlanan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları. *İnfeks Derg* 17:459 (2003).
- 4. Livermore DM, Yuan M:** Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 38:409 (1996).
- 5. Li JT, Li Y, Wang J:** Surveillance on drug resistance of gram-negative bacilli isolated from hospital acquired infections and community acquired infections (2000-2001). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83:1035 (2003).
- 6. Singh AK, Sen MR:** Anupurba S et al. Antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from nosocomial infections

in ICU. *J Commun Dis* 34:257 (2002).

- 7. Wang F, Zhu DM, Hu FP:** et al. Surveillance of bacterial resistance among isolate in Shanghai in 1999. *J Infect Chemother* 7:125 (2001).
- 8. Vitkauskiene A, Sakalauskas R, Dudzevicius V:** The impact of antibiotic use on hospital-acquired pneumonia: data of etiology tests. *Medicina* 39:254 (2003).
- 9. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlier S:** Ventilatörle ilişkili pnömoniler. *Klimik Derg* 12:58 (1999).
- 10. Akova M. Hospital-acquired respiratory tract infections:** clinical experience with beta-lactam /beta lactamase inhibitors. *Int J Clin Pract Suppl* 125:19 (2002).
- 11. Larry J Strausbaugh:** Nosocomial Respiratory Infections. "Mandell GL, Douglas RG, Benett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases" New York, s 30:20 (2002).
- 12. Namiduru M, Gungor G, Karaoğlu I, Dikensoy O:** Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *J Int Med Res* 32:78 (2004).
- 13. Leblebicioğlu H:** Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu : etkenler ve antimikrobiyaldirenç. *Hast İnfeks Derg* 3:70 (1999).
- 14. Palabıyıkoglu İ, Bengisun S:** Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıkları. *Hast İnfeks Derg* 3:107 (1999).
- 15. Singh AK, Sen MR:** Anupurba S et al. Antibiotic sensitivity pattern of bacteria isolated from nosocomial infections in ICU. *J Commun Dis* 34:257 (2002).
- 16. Tacconelli E, D'Agata EM, Karchmer AW:** Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis* 37:644 (2003).
- 17. Adam E, Özkan M, Dizer U:** ve ark. Ventilatöre bağlı pnömonilerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. *Flora* 5:189 (2000).