

■ Orjinal Makale

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015)

Antimicrobial resistance patterns of gram negative bacteria isolated from intensive care units (2014 and 2015)

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI^{1a}, Kübra HACIEMİNOĞLU¹, Asuman BİRİNCİ¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde (YYBÜ) yatan hastalardan 2014 ve 2015 yılları içerisinde gönderilen materyallerin kültür sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Hastalardan alınan örneklerin kültür sonuçları çalışma kapsamında incelendi. İzole edilen bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle veya Vitek MS 2 cihazı ile; antibiyotik duyarlılıkları ise Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yine Vitek MS 2 cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: YYBÜ'deki hastalardan gönderilen 297 materyalin 133'ü (%38) kan örneği, 55'i (%18,5) trakeal aspirat kültürü, 48'i (%16,2) konjunktiva, 31'i (%10,4) idrar kültürü, 24'ü (%8) beyin omurilik sıvısı, 12'si (%4) yara kültürü, 9'u (%3) kateter ve 5'i (%1,7) steril vücut sıvısıdır. İzole edilen gram negatif bakteriler içinde %28,6 ile *Klebsiella pneumoniae* %23,9 ile *Acinetobacter baumannii* en çok izole edilen bakterilerdir.

Sonuçlar: Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde karbapenem direnci düşüktür. *Acinetobacter* suşlarında karbapenemlere karşı direncin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine *Acinetobacter* suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole karşı düşük direnç göstermeleri göze çarpmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım, gram negatif bakteriler, antibiyotik duyarlılığı.

Corresponding Author^{*}: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, MD. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1. Kat, Atakum/ Samsun, TURKEY

Phone: +90 5056912125

E-mail: yeliztanriverdi@gmail.com

Received 18.08.2016 accepted 05.11.2016

Doi: 10.18663/tjcl.320042

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the culture results of patients hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) at our hospital during 2014 and 2015.

Material and Methods: In this study, the cultures results of the patients were analyzed. Identification of bacteria was performed by conventional methods or Vitek MS 2 and antibiotic susceptibility tests were done by Vitek 2 MS according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

Results: 297 materials sent from NICU consisted of 133 (38%) blood cultures, 55 (18.5%) tracheal aspirates, 48 (16.2%) conjunctivas, 31 (10.4%) urine cultures, 24 (8%) cerebrospinal fluids, 12 (4%) wound cultures, 9 (3%) catheter tip cultures and 5 (1.7%) sterile body fluids. *Klebsiella pneumoniae* (28.6%) and *Acinetobacter baumannii* (23.9%) were the most frequently isolated bacteria.

Conclusion: Carbapenem resistance was low for Enterobacteriaceae species. Carbapenem resistance was high and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was very low for *Acinetobacter baumannii*

Keywords: Neonatal intensive care unit, gram negative bacteria, antibiotic susceptibility

Giriş

Enfeksiyonların en sık görüldüğü ve antibiyotiklerin en yaygın olarak kullanıldığı birimler yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'dir. Yoğun bakım ünitelerinde bakterilerde antibiyotik direncinin ortaya çıkmasında ve yayılmasında en büyük paya sahip ortamlardır [1]. Yenidoğanlarda enfeksiyon anneden vertikal geçişle veya doğum sırasında/sonrasında çevreden kaynaklanan mikroorganizmalarla gelişir [2]. Yenidoğan bebeklerin immün sisteminin immatür olması, venöz, üriner ve arteriyel kateterlerin fazla kullanılması, bu bebeklerin ventilatöre daha fazla bağlanması ve ventilatörde kalma sürelerinin daha uzun olması gibi nedenler bakterilerin üremesini kolaylaştırır [3]. Bakteriyel enfeksiyonlar yenidoğanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesinin enfeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal direnç durumunun bilinmesi rasyonel antibiyotik kullanımı açısından çok önemlidir [4]. Yoğun bakım enfeksiyon etkenleri arasında dirençli gram-pozitif koklar ve kandidaların oranı dikkate değer bir artış göstermiş olsada; Enterobacteriaceae üyeleri ve gram-negatif nonfermentatif basiller enfeksiyonların oluşumunda hala önemli bir yere sahiptir. Birçok araştırma *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter türlerinin* ve bunlara ek olarak *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter türlerinin* YBÜ enfeksiyonlarında en sık görülen bakteriler arasında olduğunu ortaya koymuştur [5-10].

Bu çalışmada YBÜ enfeksiyonlarında en önemli etkenler olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı olan direnç profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 2014-2015 yılları arasında yatan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilen izolatlar incelenmiştir. Örnekler, kanlı agar, eosin metilen blue agar (EMB) veya çukulatamsı agara ekilmiş, 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda üremesi olan, izole edilen suşlar çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen suşlar Vitek MS (Bio merieux, Fransa) cihazı ile tanımlanmıştır. Tanımlanan suşların antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 Kompakt (Bio merieux, Fransa) cihazı kullanılarak saptanmıştır.

Bulgular

Gönderilen örneklerden 297 Gram negatif bakteri izole edilmiştir. En sık izole edilen bakteriler, tüm bakterilerin 201'i (%67,7) olan Enterobacteriaceae bakterileridir. Bu bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakteri 85'ini (%28,6) oluşturan *Klebsiella pneumoniae*'dir. Tüm bakteri suşlarının sayıları ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

| Bakteri | n (%) |
|-------------------------------------|-------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 201 (%67,7) |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 71 (% 23,9) |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 13 (% 4,4) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 11 (% 3,8) |
| <i>Haemophilus influenza</i> | 1 (% 0,34) |

Bakterilerin en sık elde edildiği örnek türlerinin kan kültürleri ve trakeal aspirat kültürleri olduğu saptanmıştır. Örneklerin, 133'ünü (%38) kan kültürleri ve 55'ini (%18,5) trakeal aspirat kültürü oluşturmaktadır. Tüm materyaller ve adetleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinik örneklerin dağılımı

| Örnek türü | n (%) |
|---------------------|------------|
| Kan | 113 (%38) |
| TAK | 55 (%18) |
| Konjunktiva | 48 (%16,2) |
| İdrar | 31 (%10,4) |
| BOS | 24 (%8) |
| Yara | 12 (%4) |
| Kateter | 9 (%3) |
| Steril vücut sıvısı | 5 (%1,7) |

Örnek türlerine göre en çok izole edilen bakteriler belirlenmiştir. Kan kültürlerinden en çok izole edilen bakterinin (38, %33,6) *K. pneumoniae*, trakeal aspirat kültürlerinde en çok izole edilen bakterinin (21, %38,2) *A. baumannii* olduğu saptanmıştır. Materyallere göre en çok izole edilen bakteriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Materyallere göre en çok izole edilen bakterilerin dağılımı

| Materyal | En çok izole edilen bakteri, n (%) |
|-------------------------|------------------------------------|
| Kan kültürü | <i>K. pneumoniae</i> , 38 (%33,6) |
| Trakeal aspirat kültürü | <i>A. baumannii</i> , 21 (%38,2) |
| Konjunktiva | <i>A. baumannii</i> , 16 (%33,3) |
| İdrar kültürü | <i>E. coli</i> , 13 (%41,9) |
| BOS | <i>K. pneumoniae</i> , 10 (%41,7) |
| Yara kültürü | <i>K. pneumoniae</i> , 5 (%41,7) |
| Kateter | <i>K. pneumoniae</i> , 4 (%44,4) |
| Steril vücut sıvısı | <i>K. pneumoniae</i> , 2 (%40) |

Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde en düşük duyarlılık ampisiline karşı olup %3,5 olarak bulunmuştur. Bu bakterilerde en yüksek duyarlılık meropeneme (%92,5) karşı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Enterobacteriaceae üyesi bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.

| Enterobacteriaceae | Duyarlı suş | |
|-----------------------------|-------------|------|
| | n | (%) |
| Amikasin | 180 | 89,5 |
| Amoksisilin/Klavulanat | 55 | 27,4 |
| Ampisilin | 7 | 3,5 |
| Ertapenem | 69 | 85,2 |
| Imipenem | 175 | 88,4 |
| Meropenem | 186 | 92,5 |
| Seftazidim | 107 | 58,1 |
| Seftriakson | 117 | 60 |
| Siprofloksasin | 169 | 84,9 |
| Trimetoprim/Sulfamethoxazol | 159 | 79,9 |

Acinetobacter suşlarında en düşük duyarlılık ampisilin-sulbaktam, sefepim ve seftazidime karşı olup üçünde de %12,7'dir. Bunların yanısıra trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılığı %94,4 ve kolistin duyarlılığı da %100 olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

| <i>Acinetobacter baumannii</i> 71 adet | Duyarlı suş | |
|---|-------------|------|
| | n | (%) |
| Amikasin | 16 | 22,5 |
| Ampisilin/Sulbaktam | 8 | 12,7 |
| Imipenem | 10 | 14,3 |
| Kolistin | 71 | 100 |
| Meropenem | 11 | 15,5 |
| Sefepim | 8 | 12,7 |
| Sefoperazon/Sulbaktam | 14 | 22,2 |
| Seftazidim | 8 | 12,7 |
| Siprofloksasin | 11 | 15,5 |
| Tigesiklin | 49 | 80,3 |
| Trimetoprim/Sulfamethoxazol | 67 | 94,4 |

S. maltophilia suşlarında levofloksasin ve trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılıkları %100 olarak belirlenirken, seftazidim duyarlılığı düşük olup %28,6 olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. *Stenotrophomonas maltophilia* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 13 adet | Duyarlı suş | |
|---|-------------|------|
| | n | (%) |
| Levofloksasin | 9 | 100 |
| Seftazidim | 2 | 28,6 |
| Trimetoprim/Sulfamethoxazol | 13 | 100 |

P. aereginosa suşlarında amikasin, kolistin ve siprofloksasin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. *Pseudomonas aereginosa* türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

| <i>Pseudomonas aereginosa</i> 11 adet | Duyarlı suş | |
|--|-------------|------|
| | n | (%) |
| Amikasin | 11 | 100 |
| Imipenem | 6 | 54,5 |
| Kolistin | 11 | 100 |
| Meropenem | 6 | 54,5 |
| Piperasilin / Tazobaktam | 7 | 63,6 |
| Sefepim | 8 | 72,7 |
| Seftazidim | 8 | 72,7 |
| Siprofloksasin | 11 | 100 |

Bir adet suşu çalışılan *Haemophilus influenzae* ise duyarlılığına bakılan tüm antibiyotiklere karşı %100 duyarlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Haemophilus influenza türü bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

| Haemophilus influenza 1 adet | Duyarlı suş | |
|---------------------------------|-------------|-----|
| | n | (%) |
| Ampisilin | 1 | 100 |
| Meropenem | 1 | 100 |
| Seftriakson | 1 | 100 |
| Sefuroksim | 1 | 100 |
| Siprofloksasin | - | 0 |

Tartışma

Yoğun bakım ünitelerindeki en önemli sorunlardan biri enfeksiyondur. Enfeksiyon, hastaların yoğun bakım ünitelerine yatış sebebi olabileceği gibi yoğun bakım ünitelerinden de nozokomiyal olarak edinilebilir [11]. Yoğun bakım üniteleri, hastaya yapılan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon uygulanması, idrar sondası, damar içi kateter varlığı, periton diyaliz kateter varlığı, cerrahi operasyon uygulanması, şant varlığı gibi durumlar nedeniyle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu birimlerdir [12,13]. YYBÜ'de yatan bebekler immün sistemleri immatür olduğu ve çoğu zaman alta yatan sebeplerden dolayı invaziv tanı ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duydukları için, birçok enfeksiyon açısından risk altındadırlar [14,15].

Çalışmamız için literatür taraması yaptığımızda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastaları ve Gram negatif bakterileri kapsayan çalışmalara çok fazla rastlanmamıştır. Bu çalışma literatüre katkı sağlamayı da amaçlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda, gerek ülkemizde gerekse yurtdışında yapılmış olan çalışmaların verilerinin karşılaştırılarak YYBÜ'deki direnç durumuna ve etkenlerin dağılımına dikkat çekerek klinisyenlerin mevcut durum hakkında bilgilendirilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde direnç yayılımının hızla kurumdan kuruma veya bölgeden bölgeye olabilmesi bu verilerin güncellenmesini zorunlu kılmaktadır.

Renato ve ark.'ın yaptığı YYBÜ'de yatan 6243 hastayı içeren 10 yıllık çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde en çok izole edilen bakteriler Klebsiella spp. (%51,7) ve E.coli (%18,8)'dir [16]. Kent ve ark.'ın YYBÜ'de 118 örnekle gerçekleştirdikleri çalışmada en çok izole edilen Gram negatif bakteriler E.coli (%51), Klebsiella spp. (%23) ve Enterobacter spp. (%22)'dir. [17]. Pehlivanoglu ve ark.'ın çocuk YBÜ (ÇYBÜ) ve YYBÜ'yü dahil ettikleri çalışmada en çok izole ettikleri Gram negatif bakteriler Pseudomonas spp. (%33)'dir [18]. Orsi ve ark.'ın ÇYBÜ'de yaptığı çalışmada Gram negatif bakteriler içerisinde en sık izole edilen bakteriler K. pneumoniae (%37,7) 'dir [19]. Singh ve ark.'ın YBÜ'de yatan hastalardan aldıkları 2920 örnek ile gerçekleştirdikleri

çalışmada en çok izole ettikleri Gram negatif bakteriler P. aeruginosa (%38,17) ve K. pneumoniae (%23,76)'dır [20]. Bizim çalışmamızda ise en çok izole edilen bakteriler K. pneumoniae (%28,6) ve A. baumannii (%23,9) olmuştur.

Özçetin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada E.coli ve Klebsiella spp. izolatlarında meropenem duyarlılığı sırasıyla %95,3 ve %100 oranında saptanmıştır. Pseudomonas spp.'nin en duyarlı olduğu antibiyotiklerin ise meropenem (%85,8) ve imipenem (%71,5) olduğu saptanmıştır [21]. Minal ve ark.'ın YYBÜ'de kan kültürü pozitif 93 örnekle yaptıkları çalışmada Gram negatif bakterilerden en çok izole edilenler K. pneumoniae (%54,16) ve E.coli (%29,16) olmuştur. K. pneumoniae izolatlarında en yüksek duyarlılık oranları polimiksin (%100), levofloksasin (%88,4) ve imipenemde (%76) görülmüştür. E.coli izolatlarında da en yüksek duyarlılık oranları polimiksin (%100), levofloksasin (%92,85) ve imipenemde (%94) görülmüştür [22]. Şirin ve ark.'ın YBÜ'de yaptıkları 722 P. aeruginosa izolatını kapsayan çalışmada, en yüksek direnç oranları piperasilin – tazobaktam (%64), imipenem (%50,2) ve meropenemde (%51,9) görülmüştür [23]. Lee ve ark.'nın ÇYBÜ'de yaptıkları, 1163 klinik izolat içeren çalışmada Gram negatiflerde P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae en yüksek oranda izole edilmiştir. P. aeruginosa izolatlarının %34'ü karbapenem dirençli olarak saptanmıştır [24]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara paralel olarak Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde karbapenem duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Kaya ve ark.'nın ÇYBÜ'de kan kültürlerinden izole edilen bakterileri inceledikleri çalışmalarında Acinetobacter suşlarının trimethoprim / sulfamethoxazole karşı duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur [25]. Bizim çalışmamızda ise Acinetobacter suşlarının trimethoprim/sulfamethoxazole duyarlılığı ise %94,4 olarak bulunmuştur. Trimethoprim/sulfamethoxazol dışında Acinetobacter suşlarında tigesiklin duyarlılığı %80,3 ve kolistin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur. Acinetobacter suşlarının bu üç antibiyotik dışındaki tüm antibiyotiklere özellikle karbapenemlere karşı oldukça düşük duyarlılık gösterdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, özellikle çoklu antimikrobiyal direncinin sıklıkla görüldüğü YYBÜ gibi kliniklerde aktif surveyan uygulanarak üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıklarının takip edilmesinin gerekli olduğu görülmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Nafziger DA, Lundstrom T, Chandra S, Massanari RM. Infection control in ambulatory care. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 2: 279-96.
2. PERK Y. Yenidoğan Yoğun Bakım Enfeksiyonları; Korunma ve Kontrol. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 60 Ocak 2008; s.137-141.
3. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 50-7.
4. Parlak E, Kahveci H, Alay HK; Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Unit. *J Curr Pediatr* 2014; 12: 1-8.
5. Özüt H. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 5-14.
6. Gür D, Ünal S ve ark. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora Dergisi* 1996; 3: 153-9.
7. Jarlier V, Fosse T, Philippon A and the ICU study group. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996; 22: 1057-65.
8. Hanberger H, Rodriguez JAG, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
9. Uzel S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu. S. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996; 9: 6-9.
10. Leblebicioğlu H, Nas Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Derg* 1996; 9: 10-2.
11. İnce E. Rational Antibiotic Use In Pediatric Intensive Care Units. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005; 1: 96-100.
12. Özçetin M, Saz E, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 49-53.
13. Çelik İnci N, Denk A, Sevim E, Yaflar D, Yaflar MA. Prevalence of Hospital Acquired Infections in Anesthesiology Intensive Care Unit. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 132-5.
14. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008; 62: 261-8.
15. Asembergiene J, Gurskis V, Kevalas R, Valinteliene R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45: 29-36.
16. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007; 35: 183-9.
17. Kent A, Kortsalioudaki C, Monahan IM, et al. Neonatal gram-negative infections, antibiotic susceptibility and clinical outcome: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 0: F1-F6.
18. Pehlivanoğlu F, Yaşar KK, Gürsoy S, Şengöz G, Ataoğlu E, Karakuş A. Çocuk ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Direnci Deneyimi. *Med Bull Haseki* 2011; 49: 30-33.
19. Orsi GB, d'Ettorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009; 37: 201-3.
20. Singh AA, Kaur M, Singh A, et al. Prevalence of microbial infection and strategic pattern of antimicrobial resistance among intensive care unit patients in a tertiary care teaching hospital from rural Northern India. *IAIM* 2015; 2: 14-20.
21. Özçetin M, Saz E, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 49-53.
22. Minal T, Vegad MM, Shah PK, Soni S. Study of Gram Negative Organisms in Neonatal Septicaemia and its Antibiotic Susceptibility Pattern. *Intl J Microbiol Res* 2015; 6: 123-9.
23. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *J Clin Experiment Invest* 2015; 6: 279-85.
24. Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 160-5.
25. Kaya S, Arıdoğan BC, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 34-36.