

# Mikrobiyoloji Laboratuvarlarının Antibiyotik Kullanımına Etkisi

Halis Akalın

## Giriş

Mikrobiyoloji laboratuvarlarının temel rollerinden biri, izole ve idantifiye edilen bakterinin antibiyotik duyarlılık sonuçlarının klinisyene sağlanması ve klinisyenlerin antimikrobiyal tedavi seçimlerinde yol gösterilmesidir. Duyarlılık sonuçları bir taraftan tedaviye yardımcı olurken, diğer taraftan da potansiyel bir epideminin araştırılmasında başlangıç rolü oynar (1).

Laboratuvarın kendisine düşen bu görevi yapabilmesi için, hastadan örneğin doğru olarak alınması ve uygun koşullarda laboratuvara gönderilmesi gereklidir (2).

Burada laboratuvarın görevleri şöyle özetlenebilir: [1] örneğin işlenmesi ve izolasyon sırasında klinisyene en doğru ve yardımcı olabilecek sonucu veren yöntemin kullanılması; [2] standardize edilmiş ve ulusal veya uluslararası kabul gören yöntemler kullanılarak tür düzeyinde tanımlama; [3] antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması (kullanılacak yöntemin seçimi; kullanılan antimikrobiklerin seçimi; kısıtlı bildirim; sonuçların klinisyene hızlı, yorumlarıyla birlikte sağlanması); [4] sonuçların periyodik olarak gözden geçirilmesi ve kliniklere bildirilmesi; [5] sürveyans, epidemiyolojik destek ve infeksiyon kontrolü (3).

## Örneğin İşlenmesi

Rapor edilen mikroorganizmanın klinisyene tanı ve tedavide yardımcı olması laboratuvarında kullanılan yöntemlere de büyük ölçüde bağlıdır. Özellikle kateter kültürleri, trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj kültürleri bunlara iyi örnek teşkil eder. Burada yapılan uygun değerlendirme klinisyene yol gösterici olabilir. Kateterle ilişkili sepsis düşünülen bir olguda kateter ucunun doğrudan sıvı besiyerine atılarak üreyen mikroorganizmanın rapor edilmesinin klinisyeni gerçekte etken olmayan bir mikroorganizmayla karşı karşıya bırakması olasılığı oldukça yüksektir ve günümüzde kullanılmaması önerilmektedir. Aynı kateter ucunun yarı-kantitatif veya kantitatif yöntemle değerlendirilmesi, kuşkusuz klinisyene yardımcı olacaktır ve sonuçta uygun antibiyotik kullanımına yol açacaktır (4).

Bronkoalveoler lavaj, korunmuş fırça yöntemi veya endotrakeal aspirat şeklinde alınan alt solunum yolu örneğinin kantitatif olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Ayrıca alt solunum yolu örneğinin Gram yöntemiyle boyanarak epitel hücresi ve polimorfonükleer lökositler açısından değerlendirilmesi, üst solunum yollarından bulaşmayı göstermesi, sekresyonun karakteri ve tanı açısından klinisyene yol gösterecektir (5).

Laboratuvarında izole edilen mikroorganizmanın floraya mı ait, kontaminan mı veya patojen bir mikroorganizma mı

olduğunu ayırt etmek için çaba sarf edilmelidir. Bir flora bakterisinin antibiyotik duyarlılık testi ile birlikte rapor edilmesi klinisyen tarafından uygunsuz antibiyotik kullanımına yol açacaktır. Bir farenjit olgusunda boğaz kültürü sonucu olarak *Haemophilus influenzae* veya *Staphylococcus aureus*'un rapor edilmesi ve antibiyotik duyarlılık sonucunun verilmesi klinik olarak yanlış değerlendirilerek uygunsuz biçimde antibiyotik kullanımına neden olabilir (6).

## Mikroorganizmaların İzolasyon ve Tanısının Uygun Yapılması

Son yıllarda nozokomiyal patojenlerin sayısının gittikçe artması, laboratuvarların bunların tümünü izole etmesi ve tanımlaması gerekliliğini ortaya koymaktadır. İzolasyonda selektif kültür yöntemleri ve özel mikrobiyolojik tekniklerin kullanılması yeterli olacaktır. Mikrobiyoloji laboratuvarları izole ettikleri mikroorganizmaların tanımlanması için standard bir yöntem kullanmak zorundadırlar. Mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanması gerekmektedir. Özellikle epidemiyolojik araştırmalar için bu oldukça önem taşır (7).

Son yıllarda hastane infeksiyonlarında *Candida*'ların da sık görüldüğü dikkate alınır, fungal infeksiyonlar yönünden risk taşıyan hastaların takip edildiği hastanelerde tür düzeyinde tanımlama yapılmalıdır (8).

## Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Bir klinisyenin antibiyotik seçimine etki eden birçok faktör mevcuttur. Mikrobiyoloji laboratuvarı bu seçimin yapılmasında en önemli rolü oynar. Antibiyotik duyarlılık deneylerinin yapılmasındaki amaç bir etkenle olan infeksiyondan hangi antibiyotik veya kemoterapötikler kullanılırsa tedavide başarılı olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirlemektir (9,10).

Laboratuvar, NCCLS önerileri doğrultusunda antibiyotik duyarlılık testlerini Kirby-Bauer disk difüzyon, tüp dilüsyon, mikrodilüsyon, agar dilüsyon yöntemi, Etest veya minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) saptayabilen yarı otomatik veya otomatik sistemlerle gerçekleştirebilir.

Bu yöntemlerin birbirlerine göre bazı avantaj veya dezavantajları bulunmaktadır. Mikrodilüsyon yönteminin avantajları şunlardır: [1] Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) saptanabilir. [2] Tüp dilüsyon yöntemine göre ekonomiktir. [3] Ticari olarak satılan paneller mevcuttur. Dezavantajları ise şunlardır: [1] Disk difüzyon yöntemine göre pahalıdır. [2] Ticari olarak satılan paneller hastane formülleri ile uyumlu olmayabilir.

Disk difüzyon yönteminin avantajları şunlardır: [1] Standardize ve güvenilirdir. [2] Kolay ve ek teçhizata gerek yoktur. [3] Ucuzdur. [4] Test edilecek antibiyotiği seçmek mümkündür. [5] Sonuçları tüm klinisyenler tarafından kul-

lanılabilir. Dezavantajları ise şunlardır: [1] Otomatizasyona uygun değildir. [2] Bazı yavaş veya güç üreyen mikroorganizmalar için üreme inhibisyon zonuunun çapı ile MİK arasında uyumsuzluk görülebilir (11).

Sadece idantifikasyon veya antibiyotik duyarlılık testlerini gerçekleştiren cihazların yanı sıra, her ikisini aynı anda yapan yarı otomatik veya otomatik sistemler son zamanlarda kullanıma girmiştir. Bu sistemlerde antibiyotik duyarlılık sonuçları ticari olarak satılan mikrodilüzyon panellerinin optik olarak veya gözle değerlendirilmesi sonucu MİK değeri olarak verilir. Optik değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı sistemlerde 4-8 saatte antibiyotik duyarlılık sonucu verilebilirken, görsel olarak değerlendirilen yöntemlerde bu süre 16-18 saattir. Bu yöntemlerin standardizasyonu sağlanması, işgücünü azaltması, daha objektif ve hızlı sonuç vermesi, konvansiyonel yöntemlerle %90-95 oranında uyumlu olması, bilgisayar ortamında kullanılabilmesi ve sonuçların depolanması gibi avantajlarının yanı sıra, özellikle 3-5 saat gibi kısa inkübasyonlu sistemlerde yalancı duyarlı ve yalancı dirençli sonuçların olması tedavi ve infeksiyon kontrolünde uygun olmayabilir. Burada düşük inokulum miktarı ve kısa süreli inkübasyondan dolayı indüklenebilir bir  $\beta$ -laktamaz veya mutasyona bağlı direnç fenotipinin inkübasyon sonrası ortaya çıkması saptanamayabilir (11,12).

MİK şeklinde sonuç vermek infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı olmayan hekimler için değerlendirmede sorun yaratabilir. Ayrıca MİK şeklinde sonuç vermenin, duyarlı-dirençli-orta olarak kategorize edilmiş test sonuçlarına üstünlüğünü gösteren bir bulgu yoktur. MİK şeklindeki sonuçlar yanlış yorumlanabilir ve duyarlı-dirençli-orta şeklinde kategorize ederek sonuç vermek daha uygundur. MİK değerleri raporda yer alıyorsa mutlaka yanına kategorize edilmiş sonuç verilmelidir (13).

Antibiyotik duyarlılık testleri için seçilecek antibiyotikler hastane formülleri ile uyumlu olmalıdır. Günümüzde bakteriyel infeksiyonların tedavisi için oldukça fazla sayıda antibiyotik piyasada bulunmaktadır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde bunların tümüne yer vererek, buradan çıkan sonucu klinisyene ulaştırmak antibiyotik seçiminde ciddi problemlere neden olacaktır. Bundan dolayı sonuçlar rapor edilirken kısıtlı bildirim gibi yöntemler kullanılmalıdır. Kısıtlı bildirim, klinisyenin antibiyotik seçimini kolaylaştırır. Farmakoekonomi yapılmasını sağlar. Uygunsuz antibiyotik kullanımını en aza indirir. NCCLS, antibiyotikleri izole edilen mikroorganizmalara karşı etkinliklerine göre dört grupta toplamıştır. A grubunda primer olarak test ve rapor edilecek, B grubunda primer olarak test ve selektif olarak rapor edilecek, C grubunda ek olarak test ve selektif olarak rapor edilecek antibiyotikler, D grubunda ise sadece idrar örneği için ek olarak test ve rapor edilecek antibiyotikler yer alır (14,15).

Birinci kuşak sefalosporinlere duyarlı bir Gram-negatif basil için, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin sonucunu vermeye gerek yoktur. *S. aureus* veya koagülaz-negatif stafilokok, metisiline duyarlı ise glikopeptid duyarlılık sonucu bildirilmemelidir (3,6).

Sadece duyarlılık deneyi sonuçlarının duyarlı-dirençli olarak bildirilmesinin klinik mikrobiyoloji laboratuvarı için yeterli olduğunu düşünmek günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Alınan sonuçlara göre o bakteride hangi direnç mekanizmalarının bulunduğunu öngörmek, buna göre sonuçla-

rı yorumlamak klinisyenin antibiyotik seçimine kuşkusuz faydalı olacaktır. Metisiline dirençli bir *S. aureus* suşu in vitro olarak  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı duyarlı bulunduğu halde, tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli olarak rapor edilmelidir (10).

Rutin duyarlılık testleri, *Enterobacter*, indol-pozitif *Proteus* gibi bazı Gram-negatif basillerde bulunan indüklenebilir  $\beta$ -laktamazları veya *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* gibi Gram negatif basillerde bulunan ESBL'lerin varlığını saptamayı sağlar (12).

Gram-negatif basillerde ESBL veya indüklenebilir  $\beta$ -laktamaz araştırılması ve saptanması ve klinisyene durumu bildirilmesi kuşkusuz antibiyotik seçimini etkileyecektir (16). ESBL taşıyan bakterilerin çoğu aztreonam ve seftazidime karşı yüksek oranda direnç gösterirken bu bakterilerin sefotaksime karşı direnci daha düşük olabilir. Laboratuvarıda üçüncü kuşak sefalosporinler için sadece sefotaksimi seçmek, seftazidime dirençli ESBL yapan bir *Klebsiella pneumoniae*'nin gözden kaçmasına neden olabilir (17).

Laboratuvar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* gibi çoklu direnç gösteren Gram-negatif basillerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavisinin hangisinin en uygun olduğuna yaptığı in vitro testlerle yol gösterebilir (18).

Aynı kaynaktan aynı mikroorganizma tekrar izole edildiği zaman, olası bir direnç gelişimini atlamamak için tekrar antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Burada maliyet göz ardı edilmelidir (19).

Bakteriyel bir infeksiyonun tanısında çabukluk çok önemlidir. Gram boyaması ile inceleme yardımcı olmakla birlikte, genellikle klinik mikrobiyoloji laboratuvarından gelen sonuç klinik olarak verilen karardan 48 saat sonra gelmektedir. Kan kültürlerinde mikroorganizmaların hızlı ve kolayca saptanmasını sağlayan cihazların kullanıma girmesi antibiyotik kullanımı üzerine etkili olmaktadır. Laboratuvarımızda kullandığımız BACTEC 9000 serisinde rastgele seçilen 100 Gram-pozitif, 100 Gram-negatif ve 25 maya suşu üreme zamanları açısından değerlendirildiğinde, sırası ile bulunan değerler 3-58 saat, 1-25 saat ve 3-39 saat olmuştur (20).

İdentifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi için aynı gün sonuç veren yöntemlerle bir gece sonra sonuç veren yöntemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hızlı sonuç verilmesinin hasta bakımı ve prognoz üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır (21).

Ayrıca mikroorganizmaya özgü antijenin tanımlanması, mikroorganizmaya ait nükleik asidin saptanması veya mikroorganizmaya ait bir ürünün saptanması gibi çabuk tanı yöntemlerinin kullanılması da gerekli durumlar için laboratuvar çalışmaları içine alınmalıdır. Eğer klinisyen biyokimya ve hematoloji sonuçları ile aynı anda bakterinin hızlı genotipik idantifikasyonu ve antibiyotik direnç profilini alırsa, rasyonel antibiyotik kullanımına büyük katkı olacaktır. Örneğin, gönderilen klinik örnekte moleküler yöntemlerle *S. aureus* ve *mecA* geninin saptanması vankomisin kullanımına yön verebilir veya enterokoklarda glikopeptid direncinden sorumlu genin saptanması halinde hasta hemen izole edilerek mikroorganizmanın yayılımına engel olunabilir. Laboratuvar sonuçlarının klinisyene mümkün olduğunca çabuk ulaştırılması gerekmektedir. Ayrıca laboratuvar 24 saat hizmet vermelidir (22,23).

### Sonuçların Periyodik Olarak Gözden Geçirilmesi ve Kliniklere Bildirilmesi

Laboratuvar sonuçlarının belirli aralıklarla gözden geçirilerek, mikroorganizma dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının kliniklere ve enfeksiyon kontrol komitesine bildirilmesi gereklidir. Klinisyen bir enfeksiyon karşısında en sık hangi mikroorganizmalarla karşılaşabileceğini ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık sonuçlarını periyodik olarak öğrenerek, ampirik tedavide antibiyotik seçimini buna göre yapacaktır. Ayrıca bu sonuçların ışığında hastanedeki antibiyotik kullanım politikalarında değişiklikler yapmak, hastane formülerini düzenlemek ve hastane antibiyotik politikasını güncel tutmak mümkündür. Bu rapor hazırlanırken aynı hastaya ait tekrarlayan izolatların sadece biri değerlendirilmeye alınmalıdır. Antibiyotik direnci uzun bir sürede geliştiğinden, bu tip eğilimleri saptamak için sürekli olarak izlem şarttır (9,12,24,25).

### Sürveyans, Epidemiyolojik Destek ve Enfeksiyon Kontrolü

Sürveyans iki koldan yapılmalıdır. [1] Periyodik olarak MİK veya zon çaplarının gözden geçirilmesi direnç paternindeki değişikliklerin erken saptanması için önemlidir. Örneğin, *K. pneumoniae* için seftazidim MİK değeri 0.1 mg/l'ten 8 mg/l'te çıktığında laboratuvar yine de bunu duyarlı olarak yorumlayacaktır. Halbuki böyle bir değişiklik potansiyel olarak önem taşır ve mutlaka bu durum klinisyene ve hastane enfeksiyon kontrol komitesi ve antibiyotik kontrol komitesine bildirilmelidir. Bu uyarı, örneğin bir aşırı kullanım söz konusu ise klinisyenin seftazidimin kullanımına yönelik tedbirleri daha erken dönemde almasına olanak verir. Ayrıca direnç mekanizmalarının doğrulanması için, örneğin  $\beta$ -laktamaz veya ESBL bakılması gibi bazı testlerin yapılması, sınırdaki bir direncin saptanmasında önem taşır. [2] Olağandışı direnç problemi gösteren bakteri hemen klinisyene ve enfeksiyon kontrol komitesine bildirilmeli ve yayılmaması için gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olunmalıdır: vankomisine dirençli *S. aureus* ve enterokok, penisiline dirençli *Neisseria meningitidis* gibi (1,12).

Epidemilerde en önemli devre, problemin varlığı ve tanımlanması olarak gösterilen ilk basamaktır ve genellikle laboratuvar erken uyarı görevini üstlenir. Laboratuvar, bilgileri depolama sistemini hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların sıklıklarını analiz edebilecek şekilde düzenlemeli ve sürekli gözden geçirmelidir. Laboratuvar enfeksiyon kontrol komitesi ile görüşmeden bir epidemiyolojik araştırmasına girmemelidir ve sürekli işbirliği içinde olmalıdır. Araştırma sırasında potansiyel olarak ilişkili mikroorganizmaları saklamalıdır. Ayrıca gerekiyorsa çevre ve personel kültürleri de yapılmalıdır. Epidemiyolojik olmayan durumlarda hastalardan, personel ve çevreden rutin kültür yapılmasının klinik ve epidemiyolojik olarak çok yararlı olmadığı bildirilmiştir (22,26).

Mikroorganizmaların fenotipik ve genotipik olarak ilişkilerinin belirlenmesi, epidemilerin ve hastane enfeksiyonlarının araştırılmasında çok yardımcı olur. Çoğu zaman tür düzeyinde identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi izole edilen mikroorganizmaların birbiriyle ilişkili olup olmadıklarını saptayabilir. Böyle bir çalışmada laboratuvarın en önemli görevi mikroorganizmayı doğru olarak tanımla-

mak ve şüphe edilen nozokomiyal patojenlerin antibiyotik duyarlılıklarını test etmektir. Örneğin, *Klebsiella* spp. olarak verilen bir rapor enfeksiyon kontrolüne fazla yardımcı olmayacaktır. Bir laboratuvar en azından özel veya tekrarlayan çapraz enfeksiyon problemleri bunu gerekli kıldığı zaman Gram-pozitif kokları ve Gram-negatif aerob basilleri izole etme ve tür düzeyinde tanımlama kapasitesine sahip olmalıdır.

Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan kişiler geleneksel yöntemler yanında, modern moleküler epidemiyolojik tipleme yöntemlerini de bilmelidirler. Çünkü sık görülen veya normal flora üyesi mikroorganizmaların incelenmesinde ek fenotipik ihtiyaç vardır. Epidemiyolojik tiplendirme hem fenotipik hem de genotipik yöntemleri içermektedir. Antibiyotik duyarlılık profili, biyotip, serotip, bakteriyofaj duyarlılık profili ve protein yapının analizine dayanan fenotipik yöntemler, bazı epidemilerin tanımlanmasını sağlamakla birlikte, izole edilen mikroorganizmaların birbiriyle kesin ilişkisinin araştırılmasında her zaman yeterli olmazlar ve DNA'ya dayalı moleküler genotipik yöntemlere gerek duyulur. Genotipik olarak plazmid profili, "restriction fragment length polymorphism" (RFLP), ribotiplendirme, "pulsed field gel electrophoresis" (PFGE), polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı "fingerprinting" (PCR-RFLP ve PCR-RAPD) gibi yöntemler mevcuttur. Fenotipik karakterler çevresel faktörlerden etkilenebilir; genotipik yöntemler ise daha stabildir. Mikroorganizmaya göre bu yöntemlerin hangisinin kullanılacağına karar vermek gerekir (27,28).

Moleküler yöntemlerin dikkatli bir epidemiyolojik araştırma ile birlikte kullanılması çoğunlukla problem olan mikroorganizmanın kaynağını bulmamıza ve gerekli önlemlerin alınmasıyla bu mikroorganizmanın hastane içinde yayılımının önlenmesine yardımcı olacaktır (29-31).

Sonuç olarak mikrobiyoloji laboratuvarı rasyonel antibiyotik kullanımında ve enfeksiyon kontrolünde temel belirleyicidir. Bu hizmeti vermek için laboratuvarlar, çalışılan hastanenin ihtiyacına göre düzenlenmeli ve desteklenmelidir. Mutlaka enfeksiyon kontrol komitesi ve klinisyenlerle yakın işbirliği içinde olmalıdır. Buradan çıkan sonuçların tüm hastanede yatan ve yatacak hastaları ve toplumu ilgilendirdiği göz ardı edilmemelidir.

### Kaynaklar

1. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Disease Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;18:275-91
2. Özkuyumcu C. Antimikrobiyal ilaçların kullanımında laboratuvarın yeri. İlk adım: örnek alma ve gönderme. *Antibiyotik Bil* 1991;1:5-10
3. Jarvis WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 490-5
4. Igra YS, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35:928-36
5. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1027-9
6. Washington JA. Clinical microbiology. In: Gorbach SL, Bart-

- lett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia:WB Saunders Co., 1992:107-26
7. Haşcelik G. Hastane infeksiyonlarında laboratuvarın rolü. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1997; 1:21-30
  8. Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. *J Hosp Infect* 1995; 30(Suppl):329-38
  9. Lorian V, Burns L. Predictive value of susceptibility tests for the outcome of antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:175-81
  10. Töreci K. Antibiyotik duyarlılık deneylerinin önemi. *Ankem Derg* 1996; 10:201-4
  11. Jorgensen JH. Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 785-802
  12. Pfaller MA, Herwaldt LA. The clinical microbiology laboratory and infection control: emerging pathogens, antimicrobial resistance, and new technology. *Clin Infect Dis* 1997; 25:858-70
  13. Jorgensen JH. Selection criteria for an antimicrobial susceptibility testing system. *J Clin Microbiol* 1993; 31:2841-4
  14. Manzo J, Amodio-Groton MA, Kleinmann K. Antibiotic cost control measures in a hospital pharmacy. *Clin Ther* 1993; 15(Suppl A):37-43
  15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 6th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A6. Wayne, PA: NCCLS, 1997
  16. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz tanı testlerinin rutin kullanımı ve klinik önemi. *Flora* 1998; 3:73-9
  17. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119:353-8
  18. Weiss K, Lapointe JR. Routine susceptibility testing of four antibiotic combinations for improvement of laboratory guide to therapy of cystic fibrosis infections caused by Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2411-4.
  19. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:236-48
  20. Akalın H, Özakin C, Ener B, Gedikoğlu S, Töre O. BACTEC otomatize kan kültür sistemi ile 1993-1996 yıllarında alınan sonuçların değerlendirilmesi. In: Tekeli E, Willke A, eds. *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6-10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997:505
  21. Doern CV, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1757-62
  22. Pfaller MA, Cormican MG. Microbiology: the role of the clinical laboratory in hospital epidemiology and infection control. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Third ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997:95-118
  23. Bergeron MG, Ouellette M. Preventing antibiotic resistance through rapid genotypic identification of bacteria and of their antibiotic resistance genes in the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2196-72
  24. Brown EH, Spencer RC, Brown JM. The emergence of bacterial resistance in hospitals-a need for continuous surveillance. *J Hosp Infect* 1990; 15(Suppl A):35-9
  25. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157: 869-76
  26. McGowan JE, Metchock BG. Basic microbiologic support for hospital epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:293-303
  27. Struelens MJ, ESGEM, ESCMID. Consensus guidelines for appropriate use and evaluation of microbial epidemiologic typing systems. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:2-11
  28. Graser Y, Klare I, Halle R, et al. Epidemiological study of an Acinetobacter baumannii outbreak by using polymerase chain reaction fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1993; 31:2417-20
  29. Pfaller MA, Wakefield DS, Hollis R, Fredrickson M, Evans E, Massanari RM. The clinical microbiology laboratory as an aid in infection control. The application of molecular techniques in epidemiologic studies of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:209-17
  30. Leenders A, van Belkum A, Janssen S, et al. Molecular epidemiology of apparent outbreak of invasive aspergillosis in a hematology ward. *J Clin Microbiol* 1996; 34:345-51
  31. van Belkum A, van Leeuwen W, Kluytmans J, Verbrugh H. Molecular nosocomial epidemiology: high speed typing of microbial pathogens by arbitrary primed polymerase chain reaction assays. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:658-66