



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIMDA 2011-2014 YILLARI ARASINDA
ORTAYA ÇIKAN ENFEKSİYONLARIN ETKENLERİ
SİSTEMİK DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. RIDVAN KONAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ANESTEZİ YOĞUN BAKIMDA 2011-2014 YILLARI ARASINDA
ORTAYA ÇIKAN ENFEKSİYONLARIN ETKENLERİ
SİSTEMİK DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. RIDVAN KONAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç.Dr. ORHAN TOKGÖZ

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2015

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim sırasında, desteğini ve bilgisini sunan, öğrenim sürecimde çok büyük emeği geçen, değerli danışman hocam Doç. Dr. Orhan TOKGÖZ'e ve tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Adnan TÜFEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenimim süresince bilgi ve deneyimleri ile desteklerini bizlerden eksik etmeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK'a, Doç. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM'a, Doç. Dr. Haktan KARAMAN'a, Doç. Dr. Feyzi ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Uğur YÜKSEL'e, Yrd. Doç. Dr. Abdulmenap GÜZEL'e, Yrd. Doç. Dr. Mahir KUYUMCU'ya ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, servis hemşirelerine, Enfeksiyon kontrol hemşirelerine ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Arş. Gör. Dr. Hasan bozdağ'a ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitiminde de beni destekleyen anneme, babama ve eşime gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Rıdvan KONAK

Diyarbakır -2015

ÖZET

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar yüksek mortaliteye neden olan ciddi bir sorundur. Yoğun bakım üniteleri hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık görüldüğü birimlerdir. Bu çalışmada, 2011-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak YB hizmeti verilen, takip ve tedavi edilen hastalarda gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonların dağılımının, etkenlerin ve antibiyotik dirençlerinin retrospektif olarak inceleme amaçlanmıştır.

2011-2014 yılları arasında yatan hastalarda en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonun VİP olduğu saptandı. En sık izole edilen etkenler gram-negatif bakteriler oldu. En sık izole edilen gram-negatif bakteriler sırasıyla *A.baumanii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *E.coli* oldu. Üreyen gram-pozitif bakteriler içerisinde de *E.faecalis*, *S.aureus* ve *S.epidermidis* ilk sıralarda yer almıştır.

Antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; *A.baumanii* için imipenem ve meropenem antibiyotiklerine %90'nın üzerinde oldukça yüksek oranda bir direnç gelişimi söz konusu iken kolistine direnç gelişiminin %3'ün altında gözlemlendi. *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* için özellikle Meropenem direncinin %20'nin altında seyrederken, Gentamisin ve Siprofloksasin için %40 direnç gelişimi gözlemlendi.

E.coli için yüksek direnç (%100) sefazolin, seftriakson, tetrasiklin ve tikatsilin için direnç gelişimi gözlemlendi.

S.aureus ise en yüksek direnç (%100) ampisilin, metisilin, penisilin, piperasilin, piptazobaktam, sefepim, sefoksitin, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim ve siprofloksasin karşı olmuştur. En düşük direnç (%0) linezolid, moksifloksasin, vankomisin, colistin ve daptomycine karşı olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hastane kaynaklı enfeksiyon, *E.coli*, antimikrobiyal direnç, risk faktörleri, Yoğun bakım üniteleri.

ABSTRACT

Intensive care units are the sites in where the hospital-acquired infections are mostly seen. Hospital-acquired infections are severe issues leading to high mortality. In this retrospective study, we aimed to compare the distribution, causative pathogens and antibiotic resistance of pathogens of hospital-acquired infections in patients followed and treated in 2011-2014 in Dicle University, Level III intensive care unit of Department of Anesthesiology and Reanimation.

Ventilator-associated pneumonia were the most recognized hospital-acquired infections in hospitalized patients in 2011-2014. The most frequently isolated pathogens was gram-negative bacteria. The most frequently isolated Gram-negative bacteria of respectively *A.baumani* new, *K.pneumoniae* was *P. aeruginosa* and *E. coli*. Reproducing the most common gram-positive bacteria in water *E.faecalis*, *S. aureus* and *S. epidermidis* took place in the first place.

Antibiotic resistance is evaluated; Imipenem and meropenem antibiotic resistance development in a high rate of over 90% for *A.baumani* colistin was found to be above 3%, while the development of resistance is concerned. *K.pneumoniae* and *P. aeruginosa*, especially for watching less than 20% of the meropenem resistance to gentamicin and ciprofloxacin resistance was observed growth remained around 40%.

High resistance to *E.coli* (100%) cefazolin, ceftriaxone, tetracycline and the development of resistance was observed for tikatsil.

The highest resistance *S.aureus* (100%), ampicillin, methicillin, penicillin, piperacillin, piptazobakta, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime and ciprofloxacin were against. Low resistance (0%) linezolid, moxifloxacin, vancomycin, colistin and daptomycin was against.

Keywords: Hospital-acquired infection, *E.coli*, antimicrobial resistance, risk factors, Intensive care units

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLOLAR DİZİNİ	V
ŞEKİLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hastane Enfeksiyonun Tanımı, Türkiye ve Dünyadaki Önemi.....	3
2.2.Yoğun Bakım Enfeksiyonu Etkenleri.....	5
2.3.Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastalarda Kolonizasyon	10
2.4.Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere Ait Risk Faktörleri.....	13
2.5.Antibiyotik Direnç Gelişim Mekanizmaları	15
2.5.1.Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları ve staphylococcus aureus....	16
2.5.2. Vankomisin dirençli Enterococcus spp. (VRE)	19
2.5.3. GSBL pozitif gram-negatif mikroorganizma enfeksiyonları	23
2.5.4.Karbapenem dirençli pseudomonas aeruginosa.....	28
2.5.5. Karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İstatiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
4.1.Enfeksiyonların Sistemlere Göre Dağılımı.....	44
4.2.Yoğun Bakım Ünitesinde Üreyen Etken Mikroorganizmalar	45
4.3.Yoğun Bakım Ünitesine Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere Ait Risk Faktörleri.....	48
4.4.Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Dirençleri	48
5. TARTIŞMA	53
6.SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR.....	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları	38
Tablo-2. Hastaların YBÜ yatış tanıları	39
Tablo-3. Hasta cinsiyetine göre YBÜ Yatış günü.....	40
Tablo-4. Tanılara göre YBÜ yatış günü.....	41
Tablo-5. Cinsiyete göre YBÜ den hasta çıkışı dağılımı	42
Tablo 6. YBÜ yatış tanılarına göre hasta çıkış dağılımı	43
Tablo-7. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun etkenleri	44
Tablo-8. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun sistemlere göre dağılımı	45
Tablo-9. 2011-2014 yılında üreyen enfeksiyon etkenlerinin sistemlere göre dağılımı	47
Tablo-10. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun risk faktörleri ile olan arasında ilişkisi	48
Tablo-11. 2011-2014 yılında üreyen etkenlerin antibiyotik dirençler	52

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil-1. Yatış günü dağılımı	41
------------------------------------	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)

DM: Diyabetes Mellitus

EPIC: European Prevalance of Infection in Intensive Care (Yoğun Bakım Enfeksiyonunun Avrupa Prevalansı)

ESBL: Extended Spectrum of Beta-Lactamase (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz-GSBL)

GIS : Gastrointestinal Sistem

HKB: Hastane Kaynaklı Bakteriyemi

HKE: Hastane Kaynaklı Enfeksiyon

HKP: Hastane Kaynaklı Pnömoni

HT: Hipertansiyon

INICC: International Nosocomial Infection Control Consortium (Uluslar Arası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KİE: Katater İlişkili Enfeksiyon

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

MRKNS: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Staphylococcus

MRSA: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus

MSSA: Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus

MV: Mekanik Ventilasyon

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System (Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi)

SCOPE: Standing Committee of Professional Exchange (Mesleki Değişim Daimi Komitesi)

SENIC: Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control (Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrolünün Etkinlik Çalışması)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru)

SVK : Santral Venöz Kateter

Tmp/Smx: Trimetoprim/Sulfometoksazol

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni

VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok

YB: Yoğun Bakım

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HKE) günümüzde çok önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup tedavi maliyeti ve yatış sürelerinde önemli artışlara yol açmaktadır (1,2). Maliyeti ve mortalitesi yüksek olmasına rağmen önlenabilir enfeksiyonlar olan HKE son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (3,4).

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatakları hastanedeki tüm yatakların en fazla %10'unu oluşturmalarına karşın yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlar, neredeyse tüm hastane enfeksiyonlarının %20-25'ini oluşturur (5). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar yaşamlarını tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetersizliği bulunan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı, her türlü tıbbi cerrahi girişim ve monitörizasyonun sık uygulandığı hasta grubunu oluşturur. Bu nedenle YBÜ'de izlenen hastalar hastane enfeksiyonlarına daha duyarlı olan hastalardır.

Hastaların altta yatan hastalıkları ve YBÜ'ne alınmalarına neden olan sorunlar günümüzde geçmiş yıllara göre daha da karmaşık hale gelmiştir. Çünkü Yoğun bakım (YB) alanında artan bilgi ve yoğun bakım teknolojisindeki olağanüstü teknolojik gelişmeler, YBÜ'de yapılan girişimlerin çeşitliliğinin giderek daha fazla artmasına yol açarken, tıbbın diğer alanlardaki gelişmeler, bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının da giderek artmasına yol açmaktadır. Tüm bunların doğal sonucu olarak YB enfeksiyonlarının spektrumu ve olası risk faktörleri de giderek değişmekte ve bu durum mortalite sayısını ve oranını etkilemektedir.

Etken mikroorganizmalarda görülen değişikliklere karşın tedavide kullanılan antibiyotiklerin sınırlı olması ve hatta yeni antibiyotikleri üreten firmaların, mikroorganizmaların direnç kazanma hızını yakalayamamaları, günümüzde polimikrobiyal dirençli patojenlerle gelişen YB enfeksiyonları ile mücadelede YB'de çalışan hekimleri önemli şekilde zorlamakta ve bu durum kaçınılmaz şekilde mortalite hızını etkilemektedir.

Birçok hastanede enfeksiyon Kontrol Komiteleri kurularak enfeksiyon oranları izlenmekte ve analiz edilmektedir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda her hastanenin kendine özgü enfeksiyon oranları, riskli servisleri saptanmakta, enfeksiyon kontrol önlemleri ve sağlık personelinin eğitim programları hastanenin özelliği ve gereksinimine göre yeniden düzenlenmektedir.

Bu retrospektif çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi yoğun bakımda 2011-2014 yılları arasında ortaya çıkan enfeksiyonların etkenleri, sistemik dağılımı, antibiyotik direnç ve duyarlıklarının saptanması amacı ile planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane Enfeksiyonun Tanımı Türkiye ve Dünyadaki Önemi

Hastaneye başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan, yatıştan 48-72 saat sonra gelişen enfeksiyonlar HKE olarak tanımlanır (6). Bu enfeksiyonlar hastanede yatan hastaların %5-10'unda görülmektedir (7). Alınan tüm önlemlere rağmen HKE halen dünyada ve ülkemizdeki en önemli sağlık problemlerinden birisidir (8). Hastane kaynaklı enfeksiyonlar tıp alanındaki gelişmelerle birlikte, hastaneler için önemli bir kalite göstergesi olmaya başlamıştır. Çünkü, hastalarda gelişen HKE'ları hastanede yatış süresini artırmakta, mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır (9). Enfeksiyonlar ve bunlarla ilişkili sepsis kardiyoloji dışı YBÜ'lerinde mortalitenin %60'ından ve YB masraflarının %40'ından sorumludur (9).

Yoğun bakım üniteleri, HKE'ları için yüksek riskli bölümler olup HKE'larının %20-25'i YBÜ'de gelişmektedir. YBÜ'deki hastalarda HKE gelişme riski hastanelerin diğer bölümlerinden 5-7 kat daha fazladır (8). Yoğun bakım ünitelerinde dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının önemli nedenlerinden olan mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter uygulanması gibi invaziv girişimlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin çok sık kullanımıdır (10). Tüm hastane kaynaklı bakteriyemi ve pnömonin %45'i YB hastalarında görülmektedir (11). Ayrıca, YBÜ'lerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı sonrası dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonları artmakta bu da tedavi güçlüğü ve mortalitede artışa neden olmaktadır (10).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, YBÜ'de görülen mortalitenin en sık nedenidir. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers of Disease Control and Prevention: CDC), HE'lerinin hastanelerde meydana gelen ölümlere %0.1-4.4 oranında katkıda bulunduğunu bildirmiştir (12). Hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonları ve pnömoniler YBÜ'de ölüm riskini iki yada üç kat arttırmaktadır (13). Bu enfeksiyonların istenmeyen bir diğer yönü de tedavi maliyetlerini arttırmasıdır.

Yoğun bakım ünitesinde en sık görülen enfeksiyonlar hastane kaynaklı pnömoni (HKP), üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), hastane kaynaklı bakteriyemi (HKB) ve cerrahi alan enfeksiyonları (CAE)'dir. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları ile ilgili geniş kapsamlı bir derlemede, HKE oranları %10-57.1 arasında verilmiştir. Bu çalışmada 17 değişik çalışmanın verileri derlenmiş ve YBÜ ile ilişkili enfeksiyon sıklıkları; HKP %2.6-26, ÜSE %1.9-23.5, HKB %0-22.8, yara veya yumuşak doku enfeksiyonları %0.8-7 ve diğer enfeksiyonlar %0-19.6 şeklinde bildirilmiştir (14).

Avrupada 1417 YBÜ'de gelişen enfeksiyon prevalansını araştıran bir çalışmada, hastaların %20.6'sında YBÜ kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada pnömoni %46.9, diğer alt solunum yolu enfeksiyonları %17.6, ÜSE %17.6, HKB ise %12 sıklığında bulunmuştur (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986-1990 yılları arasında erişkin ve pediatrik YBÜ'leri içeren "National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)" raporuna göre enfeksiyon oranı her 1.000 hasta günü için 23.7 olarak bulunmuştur (16). NNIS'in bir başka raporuna göre 1986-1997 yılları arasındaki değişik YBÜ'lerinde ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızı 5.8-24.1 (her 1.000 ventilatör günü için), katater ilişkili enfeksiyon (KİE) oranı ortalama 4.6-14.6 (her 1.000 santral kateter günü için), üriner kateter ilişkili ÜSE oranı ortalama 3-10.5 (her 1.000 üriner kateter günü için) olarak bulunmuştur (17).

Hastane genelinde üriner enfeksiyonlar, yoğun bakımlarda ise alt solunum yolu enfeksiyonları en sık rastlanan HKE'lerdir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, en yüksek oranda yoğun bakım ünitelerinde görülür iken bunu pediatrik ve neonatal yoğun bakımlar, kemik iliği transplant üniteleri ve ortopedi-travmatoloji üniteleri takip etmektedir (18).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen HKE'lerin en önemli risk faktörleri; santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, idrar kateteri ve mekanik ventilatör kullanımıdır. Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar (özellikle travma ve koma), trakeostomi, yüksek Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Physiology

and Cronic Health Evaluation-II: APACHE II) skoru, nazogastrik sonda, birden çok hastalığın varlığı ve yatış süresinin uzunluğu yer almaktadır (5).

2.2.Yoğun Bakım Enfeksiyonu Etkenleri

Stafilokoklar hem toplum kaynaklı hem de HKE önemli sebeplerdendir. Önemli stafilokok enfeksiyonları, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara ve yüksek mortalite oranına yol açması nedeniyle halen önemli bir sorundur. Metisiline dirençli S. Aureus (MRSA) izolatlarının etken olduğu salgınlar artmış mortalitenin yanı sıra büyük bir mali yükü de beraberinde getirmektedir (19,20). YBÜ ise bu durumun en sık karşılaşıldığı birimlerdir. MRSA ile kolonize bir hastanın YBÜ'ne kabulünden sonra gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında bile salgın gelişmesine neden olabileceği bildirilmektedir (21,22). MRSA enfeksiyonları özellikle 1980'lerin başından itibaren önemli bir klinik ve epidemiyolojik sorun olarak ortaya çıkmıştır (23,24). Farklı ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA'nın tüm hastane enfeksiyonlarının %20-60'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (24). MRSA'nın etken olduğu bakteriyemi oranlarındaki artış ise dikkat çekmektedir (25). Tanı için kullanılan tetkikler ve antimikrobiyal tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen ağır stafilokok enfeksiyonlarında mortalite ve komplikasyon oranları yüksek seyretmektedir (26). MRSA enfeksiyonlarının kontrolü için pek çok farklı yaklaşım tartışılmaktadır. Kontrollü antibiyotik kullanımı, YBÜ'de görevli sağlık personeli sayısının yeterli hale getirilmesi, el hijyenine uyum konusunda eğitime önem verilmesi, hastaların hastane yatış sürelerinin kısaltılması, invaziv işlemlerin sınırlandırılması ve kolonize hastaların sürveyans kültürleri aracılığıyla erken dönemde saptanarak izolasyon tedbirlerinin uygulanması bunlar içerisinde üzerinde en fazla durulanlardır. Hasta bakımı için elde bulunan sınırlı kaynaklar göz önüne alındığında her merkezin kendi özelliklerine göre MRSA enfeksiyonları için bir kontrol programı geliştirmesi büyük önem taşımaktadır (27-29). YBÜ'ne yatış öncesi dirençli bakterilerle kolonize veya enfekte olan hastalar bu patojenlerin YBÜ'lerine taşınmasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Enterokoklar normal gastrointestinal sistem florasında bulunan mikroorganizmalardır. Eskiden enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük kabul

edilen enterokoklar, günümüzde önemli hastane enfeksiyonları etkenleri arasında yer almaktadır (30). Bunun yanında, enterokoklar ile ilgili en önemli sorunlardan birisi, artan glikopeptid direncidir. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) ile enfeksiyon gelişmesi artmış mortalite, morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyete neden olur. Bunun yanında, VRE enfeksiyonu ve taşıyıcılığı bu bakteride yer alan vankomisin direnç geninin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a geçişine neden olabilir. VRE kaynakları hastane içi veya hastaneler arası salgınlar, kolonize veya infekte hastalar, hastalar arası klonal yayılım, kontamine yüzeyler ve cihazlardır. Maligniteli hastalar, nötropeni, hemodiyaliz, transplantasyon alıcısı, ileri yaş, intraabdominal cerrahi, bası yaralarının varlığı, uzun süreli yatış, kolonize/infekte hasta ile yakınlık, hastane içinde transfer VRE yönünden risk faktörleridir. Antibiyotik kullanımı (vankomisin, geniş spektrumlu sefalosporinler, antianaerobik ajanlar) VRE gelişimi için risk faktörüdür (27,30,31).

Hastane enfeksiyonları içerisinde gram-negatif bakterilerin görülme sıklığı ve dağılımları hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Nozokomiyal patojen mikroorganizmalar içinde en sık rastlanılan etken *P.aeruginosa* iken son yıllar özellikle *Acinetobacter* spp. ile oluşan salgınlar dikkati çekecek boyutlarda artmaktadır (32).

Pseudomonas cinsi bakteriler dezenfektanlara oldukça dirençlidirler. Biraz nem olduğu takdirde farklı yerlerde yaşamını sürdürebilir. Örneğin; respiratör, su kapları, banyo, küvet, yatak, çarşaf, tamponlar gibi. Bakterinin kolonize olduğu bölge ve konağın durumu *Pseudomonas* cinsi bakterilerin patojenitesine etki eden en önemli faktörlerdir. Hastalığın oluşabilmesi için ilk kriter patojenin uygun bölgeye yerleşebilmesidir. Deri ve mukozaların yapısının bozulduğu, immün sistemin baskılandığı, antibiyotik kullanılması durumlarında kolonize olur ve lokal invazyonla sistemik hastalığa neden olur (33).

Pseudomonas cinsi bakterilerin epitel hücrelerine yerleşmesinde hücresel hasar belirleyici rol oynar. Epitel hücrelerinin virüsle enfeksiyonu, ya da endotrakeal entubasyon sonucu oluşan hasar benzer sonuçlara yol açar (34,35). *P.aeruginosa* sağlıklı ve normal insanda nadiren hastalığa neden olur. Özellikle hastane ortamında,

başışık yanıtı ve savunma sistemleri bozulmuş insanlarda, yada fırsat bulduğunda her sistem ve organda enfeksiyon oluşturabilir. *Pseudomonas aeruginosa* genel olarak, konağın deri savunmasının tahrip olduğu geniş yanıklı hastalar; normal temizleme mekanizmalarının bozulmuş olduğu kistik fibroz gibi kronik solunum hastalığı bulunan kişiler; bağışıklığı bastırılmış kişiler; nötrofil sayısının 500/mL'nin altına indiğı kişiler ve kateter konmuş olgular gibi hastanede yatan kişilerde enfeksiyonlara sebep olan fırsatçı bir patojendir. Hastane enfeksiyonlarının %10 - 20'sinden sorumludur ve birçok hastanede, nozokomiyal pnömoninin en sık rastlanan etkenidir. *P. aeruginosa* insan vücudunun hemen her yerinde enfeksiyonlara neden olabilse de idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni (özelikle kistik fibrozlu olgular) ve yara enfeksiyonları daha çok görülür. Böylece bakteri kana karışıp sepsise neden olabilir (36,37).

Acinetobacter türleri toplumsal enfeksiyonlarda nadir görülür. Ancak, hastane havası, ventilatörler, çeşitli kateterler ve hastane personeline kolonize olarak ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilirler. Bakteriler, hastanede, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kolonize olmakta ve başta nozokomiyal pnömoniler olmak üzere ciddi enfeksiyonlara sebep olabilir. Diğer birçok fırsatçı gram negatif mikroorganizmada olduğu gibi, *Acinetobacter* türlerinde de artan antibiyotik direnci önemli tedavi sorunlarına neden olmaktadır. Bu bakteriler ile ilgili en önemli sorun, aynı kökenin birçok farklı grup antibiyotiğe dirençli olabilmesi nedeniyle yaşanan tedavi güçlükleridir (38).

Acinetobacter cinsi bakterilerin klinik önemleri son 30 yıl içinde belirgin olarak artmıştır. *A.baumannii*'nin dünyada izolasyon sıklığı giderek artmakta olan nozokomiyal enfeksiyon etkeni tedavi ve kontrolünde ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Bu artıştan başlıca, daha kolay tanımlanabilmeleri, yoğun bakım ve invaziv girişim oranlarının belirgin olarak artması ile bu etkenin etkileyebileceğı hasta grubunun artması ve bu bakterilerin çevre şartlarına uyumu ile antibiyotiklere geliştirdikleri direnç rol oynamıştır (39). *Acinetobacter* cinsi bakteriler toprakta, sularda, atık sularda bulunur. Sağlıklı insanlarda normal deri florasında, genelde düşük yoğunlukta, kısa süreli olarak bulunabildikleri belirlenmiştir. Risk faktörleri: Toplum

kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarında alkol ve sigara alışkanlıkları, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, hastane kaynaklı olanlarda da yukarıda kısmen değinildiği gibi hastanede yatış süresi, cerrahi girişim, herhangi bir yaranın varlığı geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü, dışkıda kolonizasyon, malignensi ve bağışıklık yetmezliği, parenteral beslenme, intravenöz veya üriner kateter, yanık veya yoğun bakım ünitesinde kalma gibi etkenler sayılabilir. Yenidoğan ünitelerinde salgınlar yapabilmekle birlikte, enfeksiyonlar daha çok yaşlılarda görülmektedir (40).

E.coli ve *Klebsiella* türlerinin beta-laktam (aminopenisilinler, geniş-spektrumlu sefalosporinler, üreidopenisilinler, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, monobaktamlar, karbapenemler) ve başka gruplarda yer alan antibiyotiklere (kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol) karşı *in-vitro* direnci ciddi boyutlardadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinin sıklığı coğrafi alanlara, hastanenin hizmet verdiği etkinliklere, popülasyonun yaşı ve hastalardaki eşlik eden hususlara bağlı olarak değişmektedir (41).

GSBL üreten mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonların sağaltımında yaşanan değişik sorunlar mortalite oranlarının artmasına da doğrudan etkili olmaktadır. Özellikle sağaltımın başlangıcında uygun olmayan antibiyotik kullanımının uygun olanlara göre önemli ölçüde mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (42).

Klebsiella cinsleri, insan ve hayvanların bağırsaklarında oldukça yaygındır. *Klebsiella* türleri insan dışkısında %5-38, nazofarenkste ise %1-6 oranında bulunur. Genellikle bu bölgelerde floranın geçici üyeleri olarak kabul edilirler. *Klebsiella* türleri, hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %8'inden sorumlu tutulmaktadır. *Klebsiella pneumoniae* ise, nosokomial enfeksiyonların önemli etkenlerinden biridir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL pozitif *Klebsiella* türlerinin kolonize olması ve enfeksiyon oluşturmada çok önemli bir risk faktörüdür. Yoğun bakım ünitelerinde sağlık personelinin elleri aracılığı ile hastadan hastaya geçiş önemli bir bulaş yoludur. Hastanede kalma süresinin uzamasına bağlı, kolonizasyon oranları artmaktadır (43,44).

Virulans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturmaları nadirdir. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Maya grubu mantarlardan olan Candida türleri son yıllarda giderek artan sıklıkta enfeksiyonlara yol açmaktadır. Oluşturduğu mikozlar yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta incelenebilir. Önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan derin mikozlar sadece hematolojik maligniteli hastalarda görülmeyip, nozokomiyal enfeksiyonlar arasında da önemli bir yere ulaşmaya başlamıştır (45,46).

Candida türleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hastanelerinde pozitif kan kültürlerinde 4. sırada izole edilen mikroorganizmalardır (47). Nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından en riskli grubu yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar oluşturmakta ve buralarda candida enfeksiyonlarının artması, bu hastaları izleyen doktorların konuyla daha yakından ilgili olmalarını gerektirmektedir. Ayrıca düşük toksik etkili antifungal ilaçların az olması, sık görülmeye başlayan dirençli patojenler yönünden de sorun oluşturur. Bunun ötesinde yine kanser hastalarından farklı olarak yoğun bakım hastalarında, mikozların sadece endojen kaynaklı olmadığı, hastadan hastaya veya sağlık personelinin hastaya geçebildiği epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (48).

Yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda Candida türleri yaygın enfeksiyonlara yol açarak sorun oluşturmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalardan farklı, gastrointestinal kolonizasyona ek olarak yoğun bakım ünitelerinde enfekte yaralar ve damar içi kateterler de önemli giriş kapısını oluşturur. Bu hastalarda nötrojeni olmasa da nötrofil fonksiyonlarında ve subgrup aktivasyonlarında değişiklik belirlenmektedir. Vücut dışı dolaşım uygulanan açık kalp cerrahisinde olduğu gibi doku perfüzyonunun bozulduğu uzun operasyonlardan sonra özellikle hücre aracılıklı immün yanıtta önemli değişiklikler ortaya çıktığı ve geçici immün depresyon oluşturduğu bilinmektedir (49). Bu duruma düşük debi sendromu gibi organ ve doku perfüzyonunu azaltan komplikasyonların eklenmesi, homolog kan transfüzyonları, diyabet, koruyucu veya tedavi amaçlı geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve diğer çeşitli risk faktörlerinin bir araya geldiği yoğun

bakım koşulları da eklendiğinde yaygın mikoz olasılığı hızla yükselmektedir. Birçok faktörü birlikte barındıran yüksek riskli hastaların izlenmesi sırasında fırsatçı enfeksiyonların anımsanarak dikkatli davranılması gereklidir.

Sağlıklı kişilerin normal florasında bulunabilen Candidalar fırsatçı mantarlardır. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler. Tüm nozokomiyal enfeksiyonların %15'inden, tüm nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının %80'inden Candida türleri sorumludur. Nozokomiyal kandideminin çoğu endojen kaynaklı olduğu düşünülür. Kolonizasyon öncelikle ağız, bağırsak, vagina veya deri gibi kaynak olabilecek yerlere söz konusudur (50).

2.3.Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastalarda Kolonizasyon

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalar yatıştan kısa bir süre sonra hastane florasını oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olmaktadır. Uygulanan invaziv girişimler, hastaların altta yatan hastalıkları, hastalığın ağırlığı, hastanede yatış süresi kolonizasyonu kolaylaştırır ve kolonizasyon enfeksiyonun öncüsüdür. Ayrıca, kolonize hastalar mikroorganizmanın diğer hastalara yayılımında kaynak oluşturmaktadır. Kolonizasyon için risk faktörlerinin bilinmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine ışık tutacaktır (51).

Sağlıklı bireylerde kolonizasyon gelişmezken, YBÜ hastaları ve immunosüpresyon altındaki hastalarda kısa sürede kolonizasyon gelişir. Bunun için YBÜ hastalarında kolonizasyona sıklıkla rastlanır. YBÜ'lerindeki hastalarda kolonizasyondan bir sonraki aşama enfeksiyondur. Kolonizasyon açısından riskli hastaların önceden belirlenmesi ise enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını kolaylaştıracaktır (52).

Kolonizasyon; mikroorganizmaların cilt, mukoza, açık yara, salgı veya sekresyonlarda bulunması, ancak enfeksiyona ait klinik belirti/bulguya neden olmaması durumudur. Sağlıklı bireylerde patojen olmayan ya da patojenik özelliği az olan pek çok mikroorganizma, konak savunmasında saptanan önemli eksiklikler nedeniyle kritik hastalarda daha ağır ve ölümcül enfeksiyonlara yol açabilirler (53).

Hastaneye yatırılan hastaların ciddi enfeksiyonlara yol açabilen mikroorganizmalar ile kolonize oldukları iyi bilinir. Yoğun bakım hastalarında orofarenks, gastrointestinal sistem ve üriner sistem en önemli kolonizasyon bölgeleridir. Enterik bakteriler, *Pseudomonas* spp ve *Candida* türleri endojen kolonizasyona en çok sebep olan mikroorganizmalardır.

Yoğun bakım hastaları kolonizasyonu kolaylaştıran özel konak faktörlerine sahiptir. Endojen gram-negatif enterik bakteriler, bazen *Bacteriodes* ve diğer anaerob sporsuz bakterilerle cerrahi abdominal yara enfeksiyonları gelişebilir. Pnömoni gelişiminde ise ilk aşama bakterilerin orofarengeal kolonizasyonudur. YBÜ’de yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak ve hastanede kalma süresi uzadıkça kolonizasyon sıklığı artar. Hastanın dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi kolonizasyonu genellikle hastaneye kabulünden sonra 48 saat içinde gerçekleşir. Bu şekilde gelişen kolonizasyon normal floranın da baskılanmasına neden olmaktadır. Ağır hastaların ağız sekresyonlarında bakteri, inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinden köken alan proteaz enzimi normal florada bulunan gram-pozitif bakterilerin bağlanmasında rol oynayan fibronektin kaybına yol açmakta, bunun sonucu olarak gram-negatif bakteriler kolayca kolonizasyonlarını sürdürebilmektedir. Pnömoni gelişmesinde gastrik kolonizasyonun rolü üzerine çok araştırma yapılmıştır, ancak bu konu hala tartışmalıdır. Normalde çok az bakteri içeren midenin, ileri yaş, malnütrisyon, aklorhidri, antiasitler ve H₂ reseptör blokleri ilaçlarla alkalen özellik kazanması gibi pek çok nedene bağlı olarak enterik bakterilerle kolonize olduğu gösterilmiştir. Mide peristaltizminde azalma ve gastroduodenal reflü de kolonizasyon için diğer risk faktörleridir. Genellikle gastrik kolonizasyon trakea ve farenkst kolonizasyonundan önce görülmektedir (53,54).

Hastane personelinin elleri aracılığıyla hastalarda kolonize olan bakteriler, başka hastalara kolayca bulaşabilir. Gram-negatif bakteriler yanık hastalarının yaralarına; Kontamine mekanik ventilatörler, giyisilerden, infüzyon sıvıları, ilaçlar, nebulizer ve nemlendiriciler gibi ekzojen kaynaklardan da bulaşma olabilir. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmeleri nedeniyle bulaşmada özel önemi olan bakterilerdir. Trakeostomili ve

entübe edilen hastaların yoğun sekresyonlarına karşı yoğun bakım havası gram-negatif bakterilerin bulaşmasında önemli bir yol olarak kabul edilmektedir. Çoklu dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterekoklar son yıllarda YBÜ'lerin en önemli sorun mikroorganizmalarıdır. Bu bakterilerin bulaşmasında hastane personelinin elleri, kontamine çevre ile temas rol oynar. Özellikle epidemik MRSA suşları ve VRE'ler yoğun bakımlarda böylece hızla yayılabilmektedir. El hijyeninin enfeksiyonların bulaşmasını önleyen ana yol olduğunun bilinmesine karşın, el yıkama gibi basit bir uygulamanın yerleştirilmesi ve sürdürülmesinde ciddi sorunlar vardır (27,55).

Bu süreç organizmaların epiteliyal ya da mukozal hücrelere bağlanmalarını, çoğalmalarını ve bu alanda yaşamlarını sürdürmelerini içerir. Risk faktörlerinin etkisiyle kolonizasyonun enfeksiyona nasıl ilerlediği iyi anlaşılamamış olmasına rağmen YBÜ'de gelişen nozokomiyal enfeksiyonların en az yarısında öncelikle o etkenle kolonizasyon olduğu belirlenmiştir. Bu risk faktörleri; uzun süre hastanede yatış, YBÜ'lerde yatış, invaziv girişimler, uzun süreli antibiyotik tedavileri ve gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi florasının geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile elimine edilmesidir (56). YBÜ hastalarından kolonizasyonu tetikleyen diğer faktörler ilaçlara veya trakeal inkübasyona bağlı normal defans mekanizmalarının (bronşial mukosiliar aktivite) bozulması, stres ve uygulanan tedaviye bağlı olarak doğal savunmada yaşanan bozulmalardır (56,57).

Kolonizasyon ve bunu izleyen enfeksiyon ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır (56,58).Johanson ve ark. (58) ağır hastalıkların orofarengeal gram-negatif çomak kolonizasyonunun eğilimini arttırdığını göstermişlerdir. Schimpff ve ark. (59) Kritik hastalarda enfeksiyon odasının genellikle endojen flora olduğunu göstermişlerdir. Pek çok çalışma YBÜ'de yatan hastaların kısa sürede gram negatif çomaklarla kolonize olduğunu ve sonrasında aynı organizma ile enfeksiyonun geliştiğini göstermiştir (60-64).

Hastane kaynaklı enfeksiyon ve Pnömoni patogeneğinde gastrik kolonizasyonun merkezi rolü aranmaktadır. Bonten ve ark. YBÜ'si hastalarında kolonizasyonun izlenmesine dayalı çalışmada bronkoalveolar lavaj veya

korunmuş fırça yöntemiyle alınmış örneklerden nozokomiyal pnömoni patojenlerinin mide kaynaklı olma ihtimali sonucuna varmışlardır (65). Buna ek olarak bütün organizmalar için kolonizasyonun başlangıç odağı ve ilerleyişi aynı değildir (66). Bu sonuçlar iki YBÜ’de merkezinde gözlemsel Kohort çalışması olarak yürütülmüştür. Kültür için burun, orofarenks, trakea, mide örnekleri hasta yatığından ilk nozokomiyal pnömoni gelişene kadar ki sürede günlük olarak alınmıştır. Ventile edilmiş hastalarda mide kaynaklı pnömoni gelişimi yaygın değildir. Ventilatorle ilişkili pnömonilerde kolonizasyonu önlemek için orofarenks ve trakea ana odak olarak düşünülmelidir (67).

Grundmann ve ark. (68) 28.498 yatış gününde izlenen 431 YBÜ kaynaklı hastane enfeksiyonu; 141 nozokomiyal bulaş atağı incelemişler, 278 hastane kaynaklı enfeksiyonun 10 tür tarafından kaynaklandığı genotiplendirmişler ve bunların sadece 41’ini (%14.5) hastalar arası bulaş ile ilişkilendirilebilmişlerdir. Ayrıca, genelde enfeksiyon kaynağının endojen flora olduğunu göstermişlerdir.

Tüm bu bilgiler genelde YBÜ yatışı sürecinde kazanılan etkenlerin izlenmesi ile ortaya konulmuş bilgilerdir. Özellikle hastaların yatışları sürecinde bulunan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar arasında net ilişki kuran çalışmalar bulunmamaktadır. Sadece Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ile cerrahi alan enfeksiyonları ve bakteriyemiler arasında ilişki kuran çalışmalar varsa da YBÜ enfeksiyonları yönünden durum çok net ortaya konamamıştır (69).

2.4.Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere Ait Risk Faktörleri

Uygulanan tedavi ve invaziv girişimler hastaları enfeksiyona duyarlı hale neden olmaktadır. İnvaziv girişimler; Entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, intravenöz ve intraarteriyel kateter uygulamaları, üriner kateterizasyon ve çeşitli cerrahi girişimlerdir (70). NNIS sisteminin 498.998 hastada yaptığı bir çalışmada, hastane kaynaklı ÜSE’lerin %97’sinin üriner kateterlerle, HKB’lerin %87’sinin santral kateterlerle, HKP’lerin %83’ünün mekanik ventilasyon ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (71).

Yine NNIS sisteminin 1992-1997 yılları arasında koroner YBÜ'lerde yaptıkları bir çalışmada da ÜSE'lerin %93'ü üriner kateter, primer HKB'lerin de %82'sinin santral venöz kateter, pnömonilerin %82'si mekanik ventilasyon, kullanımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (72).

Enteral beslenme, gerekli immün yanıtın oluşmasının sağlanması ve hastada gerekli yapı taşlarının yerine konulması açısından önemlidir. Ancak nazogastrik sonda uygulaması başta HKP olmak üzere nozokomiyal sinüzit gelişiminde de önemlidir (73). Vital fonksiyonların izlemi ve yetmezliğe giren organların desteklenmesi için yapılan invaziv girişimler o bölgedeki lokal savunmanın bozulmasına ve mikroorganizmaların vücuda direkt girişine yardımcı olur. Enstrümantasyon her ne şekilde olursa olsun hastane kaynaklı patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (74).

HKE riskiyle artmış çeşitli tedavi stratejileri ilişkilidir. Cook ve ark.'nın 1014 mekanik olarak ventile hastada yaptıkları çalışmada paralitik ajan verilmesinin HKP için bağımsız predispozan faktör olduğunu belirtmişlerdir (75). Benzer şekilde antiasitler, sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları da risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (74).

Yayınların çoğunda YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak bulmuştur (76). NNIS'in 164.672 hastada yaptığı bir çalışmada 628.742 hasta gününde 16.304 hastane kaynaklı enfeksiyon kaydedilmiş ve enfeksiyon oranı ile ortalama YBÜ'de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır (16).

YBÜ'de kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ'de kazanılmış enfeksiyon da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Appelgren ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada YBÜ'de gelişen enfeksiyonun YBÜ'de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne uzattığı bildirmiştir (77). Bir başka çalışmada da YBÜ enfeksiyonlarının ortalama yatış süresini 6.4 gün uzattığı rapor edilmiştir (73).

2.5.Antibiyotik Direnç Gelişim Mekanizmaları

Penisilinin yaygın kullanması sonucu *S.aureus* direnç gelişmesi 1940'lı yılların ortalarına dayanmaktadır. *S.aures* suşların 1946 yılı öncesi %90'ından fazlası penisiline duyarlıyken ve 1952'de ise %75 direnç gelişmiştir. 1960'lı yılların sonunda bu direnç %90'nın üzerine çıkmış ve bunun beta laktamaz (penisilinaz) bakteri enzimini beta laktam halkasını parçalayarak sonucu oluşmaktadır. Yeni kullanılan antibiyotiğin zamanla direnç gelişebilir. Bunu da 1980'lerde sefalosporin ve 1990 larda ise florokinolonlar görülmüş ve son zamanlarda *A.baumannii*, *B.cepacia*, *E. faecium* gibi çoğu bakteri bu antibiyotiklere direnç geliştirmişlerdir.

Çoğul antibiyotik direnci gösteren bakteriler, genellikle hastane enfeksiyonu olarak izole edilirler. Bunu tetikleyen faktörler hastaların immünsüpresyon, alta yatan hastalıklar (DM, HT, KOAH...vb), hastanede kalma süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma, cerrahi işlem, geçişi ve kalıcı katater, özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBU) kalıyor olması direnç gelişimini tetikler. Hastane enfeksiyonu etkenleri olarak sık karşılaşılan ve aktif sürveyansı yapılan mikroorganizmaların özelliklerini, yaptıkları hastalıklar ve direnç mekanizmalarına yer verilecek

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çoklu dirençli mikroorganizmalar ve sürveyansı yapılan etkenlerin özellikleri

- 1) MRSA
- 2) Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. (VRE)
- 3) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*
- 4) Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
- 5) Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*

2.5.1. Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları ve staphylococcus aureus

Stafilokoklar gram pozitif, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz ve az miktarda kapsül içeren 0,5-1,5 mm çapında kok şeklinde bakterilerdir. Tek, çift, dördlü, ve kısa zincir şeklinde olabilirler. Stafilokoklar katalaz ve koagülaz pozitif olan insanların normal cilt florasında görülür. Genelde fakültatif anaeroptur ve insanda nazofarinks, deri, giysilerde, vagina, rektum, ve burunda çok geniş kolonizasyon yaparlar. Stafilokoklardan piyogenik olan enfeksiyon yerinden alınan örneklerde polimorfonükleer lökositlerle beraber olur. Kanlı agarda ve basit besiyerlerinde rahat ürerler S.aureus koagülaz pozitifliği ile diğer stafilokoklardan ayrılır ve beta hemoliz yapar. Stafilokoklar mikrokoklardan glukozdan asit yapmaları, streptokoklardan ise katalaz pozitifliği ile, lizostafine ve furazolidona duyarlılıkları ile ayrılırlar.

Beta laktam direnci gösteren bakteriler sefalosporinler dahil diğer tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilmektedir. Bu suşlara metisilin dirençli S.aureus (MRSA) suşları denmektedir. Bu suşların metisiline direncini sağlayan özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir penisilin bağlayan protein (PBP) olmasıdır. Bu PBP normal stafilokok suşlarında bulunan PBP-1,2 ve 3 ten ayrıdır ve PBP -2 α olarak tanımlanır. Bu enzim sefalosporinler ve karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olup bakteri hücre duvar bileşeni olan peptidoglikan yapıya etki etmez. Böylece bakterisidal etki oluşmaz. Hem hastane hem de toplum kaynaklı stafilokoklarlar, sistemik ve lokal birçok enfeksiyona sebep olmaları yanında son yıllarda antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençli hale gelmeleri nedeni ile de önemleri artan bakterilerdir (78,79).

Stafilokoklarda genellikle plazmid aracılığı ile diğer stafilokok suşlarına aktarılabilen direnç genleri, birçok antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu bakterilerde metisilin direnci, çoklu direncin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (80,81).

Metisiline dirençli S.aureus'larda (MRSA) ortaya çıkan çoklu direnç bu tedavisini zorlaştırmıştır. Metisilin direncini kodlayan kromozal bölgenin metisilin

ile birlikte çok sayıda antibiyotiğe karşı da direnci kodlaması ve bu suşların hastane ortamında daha yaygın S. aureus suşlarının beta-laktam direnci betalaktamazlardan veya beta-laktam afinitesi düşük yeni bir PBP (penisilin bağlayan protein) sentezinden kaynaklanabilir. Direnç mekanizması duyarlılık testleri ile kısmen anlatılabilir (82).

S. aureus suşları penisiline duyarlı ise aynı zamanda tüm beta-laktamlara duyarlıdır. Penisiline dirençli ancak metisilin, oksasilin gibi penisilinazlara dayanıklı bir penisilin türevine duyarlı ise o zaman beta-laktamaz ürettiği anlaşılır. Ancak, penisilin yanısıra metisiline de dirençli ise, suş PBP'de değişikliğe bağlı olarak tüm beta-laktamlara dirençlidir. S. aureus'da metisilin direnci MecA gen ürünü olan PBP-2a yapımına bağlıdır (83,84).

S.aureus' un neden olduğu enfeksiyonlar

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; folikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, yara enfeksiyonları, erizipel, nekrotizan fasiit
- Kemik ve eklem enfeksiyonları; osteomyelit, protez eklem enfeksiyonları, septik artrit, septik bursit, pyomyozit
- Toksine bağlı hastalıklar; haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi
- Akciğer enfeksiyonları; pnömoni, ampiyem
- Bakteriyemi
- Endokardit, perikardit
- Menenjit etkeni olarakta görülebilir.

İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan koagülaz negatif stafilokoklar; *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. simulans*, *S. auricularis*, *S. xylosus*, *S. caprae*, *S. saccharolyticus*, *S. pasteurii* gibi mikroorganizmalar da benzer şekilde

- Bakteriyemi
- Endokardit
- Damar greftleri

- Üriner sistem enfeksiyonları
- Osteomyelit
- Göz enfeksiyonları

- Yabancı cisim enfeksiyonları; damar içi kateterler, hemodializ şantları ve greftleri, serebrospinal şantlar, peritoneal diyaliz kateterleri, pacemaker tel ve elektrodları, protez eklemler, meme protezleri, kalp kapağı protezleri, penil protezlerde enfeksiyonlara neden olabilirler.

Stafilokok enfeksiyonları hastane kaynaklı ve toplumsal kaynaklı olabilir. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda aranan bazı kriterler; başvuruda invaziv araç olması, MRSA kolonizasyon/enfeksiyon hikayesi olması, son 12 ay içinde cerrahi işlem yapılması, diyaliz, uzun süreli bakım alıyor olması sayılabilir. Hastanede başlayan MRSA enfeksiyonu: Hastanede 48 saatten uzun yatan ve en az yukarıdaki risklerden biri bulunan hastalarda geçerlidir. Bu durumda hastaya yaklaşım ve tedavi seçenekleri de farklı olacaktır. *S.aureus* enfeksiyonlarından korunmada el yıkama en etkili yöntemdir. Özellikle duyarlı hastaların bulunduğu yenidoğan, immün süpresif hasta servisleri, yoğun bakım, nöroloji, beyin cerrahisi ve hemodializ servislerinde hastaların MRSA ile kolonize olmaları önlenmelidir. Günümüzde MRSA enfeksiyonlarında kullanılabilen ilaçlar; vankomisin,

teikoplanin, linezolid, rifampisin, fusidik asit, kinupristin-dalfopristin, daptomisin ve tigesiklidir.

2.5.2. Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. (VRE)

Enterokoklar Streptococcaceae familyası içinde yer alan tek tek, ikili veya kısa zincir oluşturan fakültatif anaerob, katalaz negatif, PYR (Pyrolidonly-beta naphilamide) pozitif, gram pozitif koklardır Streptokok cinsinden mikroskopik olarak ayırt edilemezler Morfolojik olarak Streptokok cinsinden ayrılması güç olduğundan, 1979 yılına kadar streptokok olarak sınıflandırılmış, taksonomik analizlerle ilgili genetik teknolojiye kaydedilen gelişmeler sonucu, daha sonra içinde en az 16 türün bulunduğu ayrı bir cins olarak kabul edilmiştir. Yaklaşık 15 yıl önce de DNA-DNA ve DNA-ribozomal RNA hibridizasyon çalışmaları bu türün streptokok cinsinden farklı olduğu gösterilmiştir. Enterokok türlerinden insanda sıklıkla hastalık yapan *E.faecalis* ve *E. faecium*'dur. insan enfeksiyonlarından izole edilen diğer enterokok suşları ise aşağıda sıralanmıştır; *E. avium* -*E. Casseliflavus* -*E. cecurum* -*E. durans* -*E. gallinorum* -*E. hirae* -*E. raffinosus* -*E. malodoratus* -*E. dispar* -*E. Mundtii*

Enterokoklar insanlarda normal barsak florasının bir parçasıdır. Enterokok enfeksiyonu genellikle kullanılan antimikrobiyallere bağlı olarak insanların kendi florasından kaynaklanmaktadır. Su, toprak ve yiyeceklerde de görülebilir. Hastanede yatış ve diyaliz gibi predispozan durumlarda enfeksiyon kaynağı eksojen kaynaklı da olabilir

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* gastrointestinal sistemin doğal florası ve yoğun bakım ünitelerinin sorunlu fırsatçı patojenleridir Yoğun bakım enfeksiyonlarında vankomisine dirençli enterokoklar (VRE); metisiline dirençli stafilokoklar ve çoklu antibiyotik direnci gösteren gram negatif basillerden önce gelmektedir Enterokoklar geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda süperenfeksiyonlara yol açarlar. CDC tarafından *E. coli* ve stafilokoklardan sonra 3. En sık görülen nozokomiyal etken Enterokoklar olarak bildirilmiştir. Dirençli enterokok ile kolonize olan hastalar bu mikroorganizmaları gastrointestinal sistemlerinde aylarca hatta yıllarca taşıyabilirler .

Enterokoklar genel olarak aşağıda sıralanan hastalıklara neden olurlar;

- Komplike üriner sistem enfeksiyonları
- Bakteriyemi
- Endokardit
- İntra abdominal ve pelvik enfeksiyonlar
- Yara ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Yenidoğan sepsisi, nadiren menenjit
- Sistit, piyoleneftit, prostatit ve perinefrik apselerle ilişkilidirler.

Bu enfeksiyonların geneli nozokomiyal kaynaklı, yapısal anomali veya üriner girişimler zemininde gelişir. Bakteriyemi gelişiminde immünsüpresyon veya prematürite, DM, malignite, derin yerleşimli enfeksiyonlar (sekonder infekte dekübit yarası gibi), intestinal, genitoüriner veya respiratuvar sistem girişimleri, uzun süreli hospitalizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi düşünlüğe yol açacak durumlar rol oynar. Etken genellikle damar yatağına üriner sistemden, intraabdominal olarak, pelvik sepsis sonucunda, yaralar, dekübit ülserleri ve intravenöz yollardan ulaşır. Enterokoklar prostetik kapak endokarditinin 5. sıradaki sorumlusu ve endokarditlerin %5-20'sini oluşturur (85).

Enterokoklar yara enfeksiyonlarının ve üriner sistem yanı sıra endokardit, salpenjit, endometrit, peritonit, safra yolu enfeksiyonları, karın içi abseleri, bakteriyemi ve bazen menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler (86).

Son yıllarda ABD’de tespit edilen enterokoklar nozokomiyal üriner sistemle yara enfeksiyonu etkenleri arasında ikinci sırada, nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasında da üçüncü sırada yer almışlardır (87). Enterokokların klinik önemindeki

artış, hastane enfeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli enfeksiyonlardan daha sık izole ediliyor olmalarının yanı sıra, birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve gittikçe artan düzeyde direnç kazanmalarından kaynaklanmaktadır (88). Enterokoklarda birçok antibakteriyel ajana karşı gözlenen intrinsik direncin yanı sıra, bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen tüm ajanlara karşı gözlenen kazanılmış tipte direnç ciddi tedavi sorunlarına yol açmaktadır (89). Glikopeptid dirençli enterokok enfeksiyonlarında direnç durumu araştırılmalıdır.

Enterokoklar diğer gram pozitif mikroorganizmaların duyarlı olduğu pek çok antimikrobiyal ajana kısmen veya tamamen dirençlidir. Hiç bir antibiyotik tek başına enterokoklara karşı bakterisid etkiye sahip değildir. Enterokoklar intrinsik olarak aminoglikozidlere, düşük düzeyde beta laktam antibiyotiklere, relatif olarak yüksek MİK değerleri olması ile linkozamidlere, düşük düzeyde trimetoprim-sülfometaksazol, kinupristin/dalfopristine (sadece *E. faecalis*) dirençlidirler.

Kazanılmış direnç sıklıkla plazmid ve transpozonlar ile olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi yüksek düzeyde aminoglikozid direnci, glikopeptid direnci, beta laktamaz yapımı veya diğer mekanizmalarla gelişen yüksek penisilin direncidir. Enterokoklar aminoglikozidlere yüksek düzeyde, beta laktam antibiyotiklere PBP'lerde oluşan değişikliklerle, hücre duvarına etkili antibiyotiklere tolerans gelişimi ile direnç geliştirirler. Çoğu enterokok, beta laktam ajanlara karşı özellikle Penicillin-binding protein (PBP)-5'e karşı azalmış affinite sonucu kısmen rezistans gösterir. Ayrıca florokinolonlar, linkozamidler (yüksek düzeyde kazanılmış direnç), makrolidler, beta laktamaz enzim üretimi ile penisilinlere ve ampisiline, rifampin, vankomisin, kinpristin/dalfopristin, linezolide karşı da kazanılmış direnç geliştirebilirler. Sefalosporinler klinik olarak enterokoklara etkisizdirler.

Enterokokların antibiyotiklere duyarlılığı daha önceden kestirilemediğinden, enfeksiyonun yeri veya söz konusu izolatın önemi duyarlılık testi için hangi antibiyotiklerin ekleneceği önemlidir. Enterokokların intrinsik olarak dirençli olduğu ilaçlar, örneğin sefalosporinler, oksasilin, TMP-SMX, klindamisin ve standard konsantrasyonlarda aminoglikozidler test edilmemelidir. Penisilin, ampisilin veya vankomisin rutin olarak kullanılmalıdır. idrar izolatları için florokinolonlar,

eritromisin, nitrofurantoin ve tetrasiklin ilave edilebilir. Disk kullanıldığında 10 µg ampisilin etrafında ≤16 mm, 10 u penisilin etrafında ≤14 mm zon dirençli kabul edilmektedir (90).

Vankomisin için düşük düzeyde direnci ortaya koyabilmek amacı ile ≤14 mm altındaki zon dirençli, 15-16 mm orta duyarlı, ≥17 mm ise duyarlı kabul edilmektedir. Teikoplanin için ise bu değerler ≤10 dirençli, 11-13 mm orta duyarlı ve ≥17 mm dirençli olarak belirlenmiştir (90). Ampisilin ve penisilin için MİK değeri; ≥16 µg/ml dirençli kabul edilmesine rağmen, çok yüksek ampisilin dozları ile MİK değeri ≤64 µg/ml olan izolatları tedavi edebilmek mümkün olabilmektedir. Vankomisin MİK değeri ≥32 µg/ml olan enterokoklar dirençli kabul edilmektedir (91).

Hastane içinde VRE yayılımının önlenmesi için CDC nin önerileri yerine getirilmelidir. Bu öneriler;

- Enfekte veya kolonize hastaların tespiti
 - İzolasyon önlemlerinin hızlı bir şekilde yapılması,
 - Diğer hastalarla ayrı odaya veya diğer VRE'li hastalarla aynı odaya alınması,
 - İlgili personelin mutlaka tek kullanımlık önlük ve eldiven kullanması
- VRE salgınlarını önlemede çok önemlidir.

Ayrıca dirençli enterokok enfeksiyonları ile mücadelede gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımını engellemek için doğru antibiyotik kullanım rehberlerinin oluşturulması gerekmektedir

2.5.3. GSBL pozitif gram-negatif mikroorganizma enfeksiyonları

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi etkenlerle gelişen enfeksiyonlar, özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda ve altta yatan immünsüpresyon vb. gibi hastalığı olanlarda ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır. ESBL Enterobacteriaceae ailesi içinde en sık *Klebsiella* spp ve *Escherichia coli*'de bulunur. Özellikle *Klebsiella* spp. suşlarında ESBL'ye daha sık rastlandığı, bunun da *Klebsiella* spp. suşlarında daha sık spontan mutasyon olmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (92).

Aşağıda hastane enfeksiyonları etkeni olarak karşımıza çıkan ve son yıllarda ESBL üretimindeki artış ile sorunlu mikroorganizmalar olan *Klebsiella* spp ve *Escherichia coli*'nin özelliklerine değinilecektir

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *E.coli*, Gram negatif, çomak şeklinde sporsuz bir bakteridir Kapsül oluşturma nadirdir. Polisakkarit yapısında M antijeni içeren bir mikrokapsül veya yine polisakkarit yapısında K antijenlerini içeren bir tabakaya sahiptirler. Sıvı besiyerlerinde ürediğinde homojen bulanıklık meydana getirir. Katı besiyerlerinde ise 24 saatte düzgün kenarlı, ortası kabarık, 2-3 mm çapında, pigmentsiz S koloniler oluşturur. *E.coli* suşların bazıları besiyerlerinde daha yavaş ürerler (93). Diğer Enterobacteriaceae üyelerin de ürediği morfolojik olarak enterik patojenlerin ayrımında kullanılan Mac-Conkey veya Eosin-Metilen-Blue agarda izole edilirler. Bir çok şekerden asit ve gaz oluştururlar. *E.coli* suşlarının ancak %90'ı laktoz pozitifdir. *Escherichia coli* (EIEC) laktoz negatifdir. İndol testi ise *E.coli*'lerde % 99 pozitifdir ve *E.coli*'leri diğer Enterobacteriaceae türlerinden ayırt edebilecek tek ve en iyi laboratuvar testidir. *E.coli* O antijenine göre gruplara, H ve K antijenine göre de serotiplere ayrılır.

E. coli'nin yaptığı bazı hastalıklar şunlardır;

- Gastrointestinal sistemde enfeksiyon (diyare yapanlar)

- Ekstraintestinal enfeksiyon (üriner sistem, menenjit ve diğer yaygın sistemik enfeksiyonlar)

E.coli patojenliği şu şekilde olur; önce mukozal yüzeyde kolonizasyon, daha sonra konak savunma mekanizmalarından korunma, çoğalma ve ardından konak hasarı ile enfeksiyon oluşturur.

E.coli'de beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması ile oluşurken, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik, ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu sonucunda direnç oluşmaktadır

19. yüzyılın sonlarında yaşamış mikrobiyolog Edwin Klebs'ten *Klebsiella* cinsi adını almıştır. Enterobacteriaceae ailesinin Klebsiellaceae kabilesinde sınıflandırılan *Enterobacter*, *Hafnia* ve *Serratia* ile birlikte yer alır (94). Doğada yaygın olarak *Klebsiellae* türleri bulunurlar. Doğal flora elemanı olarak gastrointestinal sistemde olabilirler.

Klebsiella cinsi bakteriler, hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü, ve gram negatif bakterilerdir. İlk izole edildiklerinde besiyerlerinde mukoid ve büyük koloniler oluştururlar. Mac-Conkey agardaki kolonileri geniş, kırmızı ve mukoiddir. Kırmızı renk asit ve laktoz fermentasyonu oluşumunu gösterir. Enterobacteriaceae familyasının genel özelliklerini gösteren çomakçıklardır. Ornitini dekarboksile etmemesi diğer *Enterobacter* türlerinden ayırır ve kullanılmaktadır.

Klebsiella pneumoniae, klinik örneklerden sık izole edilir insanlarda klasik pnömoni yapmasının yanı sıra üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları oluşmasında rol alan fırsatçı patojenlerdir.

K. pneumoniae, üriner sistem ve nozokomiyal enfeksiyonlara *Escherichia coli* ile beraber sıklıkla neden olur. Piyelonefrit ve sistit şeklinde ortaya çıkan enfeksiyonların, antibiyotiklerle yapılan tedavilerde oldukça dirençli oldukları

görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonları %40 görülme sıklığı ile en sık görülen nazokomiyal enfeksiyonlardır

Klebsiella türlerinin sıklığı son yıllarda artmış olup bunun nedeni olarak plazmidler aracılığı ile antibiyotiklere direnç göstermesi, beta laktamaz üretimi ile hastalardaki nozokomiyal enfeksiyonların artışı sayılabilir.

Kinolon direnci ile ESBL üretimi arasında güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmid kontrolünde yapılan bu ESBL enzimini yapan bakteriler sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama da dirençlidir Ayrıca ESBL yapan suşlarda sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşıda yüksek direnç oranları saptanmıştır (95).

Klebsiella spp. ve Escherichia coli de karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları aşağıda incelenmiştir

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

- 1) Penisilinler
- 2) Sefalosporinler
- 3) Monobaktamlar
- 4) Karbapenemler
- 5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam)

Direnç gelişiminde genel olarak 3 genetik mekanizma vardır;

- 1-) Kromozomal genlerde mutasyon oluşması

2-) Direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile konjugasyon yoluyla dışarıdan alınması

3-) Dışarıdan alınan genlerde mutasyon oluşması:

Bu mekanizmaya en iyi örnek, gram negatif bakterilerde son yıllarda sayıları artmış olan genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (ESBL) enzimleridir. ESBL'lerin plazmid kontrolünde sentezlenen TEM-1 beta-laktamazından 1-2 nokta mutasyonu sonucu türediği saptanmıştır (96).

Karbapenemlere karşı direnç gelişimi

Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, AmpC beta laktamaz ve ESBL enzimlerine dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoklu dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur. Ancak, karbapenemlerin yaygın olarak ampirik tedavisinde kullanması direncin giderek artmasına neden olmaktadır.

Karbapenem direnç mekanizmaları;

- Karbapenemaz varlığı, aktif pompa sistemleri ile ilacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşamaması ve Porin değişimleridir.

Karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip betalaktam sınıfı olan karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenemden birini, belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenemlere değil diğer beta-laktam ajanlara da etkilidirler. Bu nedenle sadece karbapenem grubu beta-laktam ajanlara afinitesi diğer beta-laktamlara kıyasla daha fazla olan metalloenzimler 'karbapenemaz' olarak adlandırılmaktadır. Diğer beta-laktamazların sayısı ile karşılaştırıldığında sayıları düşük kalmaktadır (97).

Beta-laktam antibiyotikler, hücre duvar sentezini durdurarak, etkilerini peptidoglikan sentezinde görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe edip gösterirler(98).Beta-laktam antibiyotiklerin etkili olabilmesi için gram-negatif (GN) bakterilerde porin (Outer Membran Protein, OMP) denilen sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan betalaktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (99).

Klebsiella spp. ve Escherichia coli mikroorganizma enfeksiyonlarında kullanılan beta-laktam antibiyotikler, etki spektrumlarının geniş olması ve yan etki yönünden güvenilir olmaları nedeniyle en yaygın kullanılan antibiyotik grubudur. Dünyada tüketilen antibiyotiklerin %65'ini penisilinler ve sefalosporinler oluşturmaktadır (100). Aşırı kullanıma bağlı olarak zaman içinde bu antibiyotikler dirençli enfeksiyonlarda kullanılamaz duruma gelmiştir. Klinik izolatlarda bu güne kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır. Bunların yaklaşık 150-200'ü ESBL olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilirler (101).

ESBL 1980-1990 yılları arasında K. pneumoniae'de daha fazla görülürken, 2000'li yıllarda E.coli'de giderek öne geçmeye başlamıştır. ESBL üreten bakteriler çoğu ilaca dirençli olabileceğinden ampirik tedavileri başarısız olabilir (102). Tedavinin başarısız olması mortalite ve morbiditeyi de artıracaktır. Bir çalışmada E.coli bakteriyemilerinde ESBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların ölüm oranlarının dört kat arttığı gösterilmiştir (103).

Toplum kaynaklı ve Nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açan ve ESBL üreten bu bakterilerin düzenli olarak izlenmesi, antibiyotik direnç profilinin çıkarılması ampirik tedaviyi yönlendirmede ve tedavi başarısında önemli bir yol göstericidir. ESBL pozitif enfeksiyonlarda kullanılabilecek ilaçlar bu gün için karbapenemlerdir.

2.5.4.Karbapenem dirençli pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, toprak, bitki, su, hayvan ve insanlardan sıklıkla izole edilen non-fermentatif aerobik basillerdir (104). *Pseudomonas aeruginosa*; oksidaz pozitif olması, glikozu fermente etmemesi, ile diğer *Enterobacteriaceae*'dan ayrılır. *P.aeruginosa* suşları hareketli, 42°C'de üreyebilen bakterilerdir. Laboratuvarlarda kullanılan bütün besiyerlerinde kolayca ürerler.

Pseudomonas aeruginosa nonfermentatif gram negatif basiller içinde en sık hastane enfeksiyonu etkeni olarak yer alan bakteridir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının yüksek mortalite ile seyretmesinden dolayı önemlidir. *Pseudomonas aeruginosa*, özellikle hastane ortamında, dirençli suşları giderek artan, bakteriyemi, menenjit, beyin apsesi, pnömoni, otit, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, diyare gibi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir (105).

P.aeruginosa çevre koşullarına kolay adaptasyonu sağlayan, değişik virülans faktörleri ve antibiyotiklere hızla geliştirdiği direnç ile hastane enfeksiyonu etkenleri arasında en fazla görülen fırsatçı enfeksiyon olarak önemini devam ettirmektedir. Hastane enfeksiyonu tedavideki başarıyı olumsuz yönde etkileyen en önemli risk faktördür. *P.aeruginosa*'nın sorumlu olduğu hastane enfeksiyonları arasında yer alan pnömonide ve sepsiste ölüm oranı % 30'lara ulaşmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan enfeksiyonlar için etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır (106).

P.aeruginosa sağlıklı insanlarda kommensal olarak bulunabilmekte ve nadiren hastalığa sebep olmaktadır. Yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri, mekanik ventilatörler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde daha fazla kolonize olmakta ve bu durum invazif enfeksiyonlara yol açmaktadır (107).

P.aeruginosa'ya bağlı bakteriyemi kliniği diğer gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite

oranları daha yüksektir (108). P.aeruginosa'nın sorumlu olduğu hastane infeksiyonları arasında yer alan pnömoni ve sepsiste mortalite daha yüksektir. P.aeruginosa'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan infeksiyonlar için en etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direnç artışının en önemli nedeni olmakla birlikte, P.aeruginosa birçok antibiyotik grubuna da intrinsik olarak dirençlidir (109).

P.aeruginosa'ya karşı gelişen direnç mekanizmaları;

- Sefalosporinaz oluşturmaları
- Efluks pompalarının olması
- Düşük intrinsik dış membran permeabiliteleri ile kombine direnç mekanizmalarına sahiptir.

Bunun sonucu olarak çoklu ilaca dirençli Pseudomonas infeksiyonları, yanlış ilaç kullanımı ile birleşince hastane infeksiyonlarında ciddi problem oluşturmaktadır (110). Plazmid kontrolünde olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve kromozomal indüklenebilir beta-laktamaz (iBL) sentezleyebilen suşların saptanması, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olması bakımından önemlidir. Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiklerin hidrolize edilmesi, antimikrobiyal ajanlara karşı hücre duvar permeabilitesinin azalması gibi nedenler, Pseudomonas suşlarında antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde etkili olmaktadır (111). Pseudomonas suşlarına bağlı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

Pseudomonas aeruginosa'nın etken olduğu enfeksiyonlar ve lokalizasyonları

- AIDS ile ilişkili enfeksiyonlar
- Bakteriyemi

-Primer / Sekonder

- Deri ve Yumuşak Doku enfeksiyonları

-Ektima gangrenozum

-Pyodermi

-Dermatit

-Yanık enfeksiyonları

- Endokardit

-IV ilaç bağımlılarında doğal kapakta enfeksiyon

-Prostetik kalp kapak enfeksiyonu

- Gastrointestinal Sistem enfeksiyonları

-Nekrotizan enterkolit

-Epidemik diyare

- Göz enfeksiyonları

-Keratit (kornea ülseri)

-Endoftalmit

- Kemik ve Eklem enfeksiyonları

-Stenoartriküler piyoartroz

-Vertebra osteomiyeliti

-Ayağın osteokondriti

-Kronik komşuluk yolu ile osteomiyelit

- Kulak enfeksiyonları

-Otitis eksterna

-Malign ekternal otit

-Kronik süpüratif otitis media

- Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları

-Menenjit

-Beyin apsesi

- Solunum Sistemi enfeksiyonu

-Pnömoni(bakteriyemik, nonbakteriyemik)

- Üriner Sistemi enfeksiyonları (akut, kronik)

Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci kullanımı artan antimikrobiyallere bağlı olarak artmaktadır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında karbapenemler dahil antipseudomonal ilaçlara antibiyotik direnci %40 lara varan oranlara ulaşmıştır. Metallo beta laktamaz (MBL) yapan bu enzimi kodlayan genin özellikle *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve daha az sıklıkla *Enterobacteriaceae* de bulunması sorun oluşturmaktadır. Bu tür enfeksiyonlarda etkin bir tedavi halen mevcut değildir (110). Antimikrobiyal ajanların duyarlılık oranları aynı hastane içindeki servisler arasında bile değişim gösterebilmektedir. Antimikrobiyal ajanların

kullanım politikaları bunun en sık nedeni olmakla birlikte hastanenin yapısı, enfeksiyon kontrolü, hastaların özellikleri de direnç profillerini değiştiren sebeplerdir (112).

2.5.5. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter türleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında nonfermentatif bakteriler olarak *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen kesin aerop üreme gösteren, gram negatif mikroorganizmalardır.

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada yaygın bulunurlar, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilirler. Toprak, gıda, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerinde bulunduğu gösterilmiştir (113).

Acinetobacter'ler genel olarak virulansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizması normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (114). *Acinetobacter* cinsleri yatan hastalarda kolonizasyon, bakteriyemi, pnömoni, endokardit, menenjit, deri, yara ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (115). *Acinetobacter baumannii* genellikle solunum yollarında kolonizasyonu sık olmayan bir bakteri olmakla beraber hastanede yatan hastalarda bu oranın %7-18, trakeostomili hastalarda ise %45'lere kadar çıktığı bilinmektedir (116).

Acinetobacter enfeksiyonları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde gözlenmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, kullanılan mekanik aletlerin yüzeyine kolonize olmaları, hastalar ve hastane personeline kolonize

olmaları, cansız ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri *Acinetobacter* infeksiyonlarının yoğun bakım ünitelerinde sık görülme nedenlerini açıklamaktadır (117).

Virülans faktörleri; D- glikoz, D- glukronil asit, D- mannoz L-ramnozdan oluşan polisakkarit kapsül, hücrelerine adherensi güçlendiren fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit, Dokulardaki yağlara zarar verebilen enzimlerin üretimi, lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipit A sayılabilir.

Beta laktamlara direnç; beta laktamazlar, karbapenemazlar, porin değişiklikleri, penisilin bağlayıcı proteinlerin değişikliği ile gelişebilirken, genelde bu mekanizmaların bir arada işlev görmesi ile oluşabilmektedir. Beta laktamaz genlerine *Acinetobacter* cinsi bakterilerde sıkça rastlanır. En çok bilinen beta laktamaz enzimleri ACE, TEM-1, 2, CARB-5, ARI-1 ve 2 olarak belirlenmiştir. Karbapenemlere direnç gelişiminde ARI-1 ve 2 gibi karbapenemazlar rol oynayabilse de genelde karbapenem direnci bir çok mekanizmanın bir arada etkisiyle gerçekleşir. Gram negatif basillerin karbapenem direncinden esas olarak azalmış dış membran geçirgenliği veya efluks pompa sistemi sorumlu tutulmakla beraber beta-laktamazlar da dirençte rol alabilmektedir. Karbapenemazlar; sınıf A penisilinazlar, sınıf D oksasilinazlar ve sınıf B metallo-beta-laktamazlardan oluşurlar (118).

P.aeruginosa ve *A.baumannii* cinsi mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemler dışında son yıllarda kolistin ile tedaviye başlanmıştır. Kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bu mikroorganizma infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır (119). Kallel ve ark. yaptıkları çalışmada kolistin, nozokomiyal çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde yeterli ve efektif olduğunu göstermişlerdir (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2011-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak YB hizmeti verilen 48 saatten uzun süre izlenen 740 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan işlemler etik kurulundan onay alındı (30.06.2014/ 259).

Yoğun bakım ünitesi kapalı bir YBÜ'si olup, medikal ve cerrahi hastaların kabul edildiği karma YBÜ'si olarak hizmet vermektedir. Yoğun bakım tedavileri sırasında hastalar, hafta sonları hariç her gün, YBÜ'si hekimleri ile birlikte enfeksiyon hastalıklarından bir öğretim üyesi ve bir uzman eşliğinde yapılan enfeksiyon viziti sırasında enfeksiyon gelişimi ve uygulanacak antibiyoterapi bakımından değerlendirilmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalara hastane enfeksiyonu veya kolonizasyonu tanısı, laboratuvar ve klinik bulgulara dayanılarak konulmuş olup, gerekli olan olgularda uygun antibiyotikler başlanmıştır.

Hastaların kabulünde yaş, cinsiyet, YBÜ'de kalış süreleri, kullanmış oldukları antibiyotik tedavileri ve YBÜ'ye kabul edilme nedenleri kaydedildi. Ayrıca mortalite oranları, entübasyon, trakeostomi, santral venöz kateter, periferik venöz kateter, üriner kateter varlığı, cerrahi diren, kolostomi varlığı, yoğun bakımdan çıkış şekli (taburcu, exitus, sevk) kaydedildi.

Hastalar yoğun bakıma kabul edildiklerinde rutin olarak; idrar, trakeal aspirat ya da balgam örneği alındı. Ayrıca kateter enfeksiyonu düşünülenlerde; çekilen santral kateter ucu kültüre yollandı, biri periferik ve diğeri santral kateterden olmak üzere en az iki kan kültürü alındı. İdrar kültürü için idrar örneği yeni takılan kateterden alındı. Klinik enfeksiyon bulguları ile birlikte değerlendirilerek yoğun bakım ünitesine kabul edildiklerinde, kolonize oldukları mikroorganizmalar ve mevcut olan enfeksiyon ya da kolonizasyon durumları belirlenmeye çalışıldı.

Antibiyogram sonucuna kadar hastanın mevcut antibiyoterapisine devam edildi ya da enfeksiyon geliştiği düşünülen hastalarda potansiyel kaynak dikkate

alınarak ampirik antibiyotik başlandı. Antibiyotik ilavesi ya da değişimi düşünülen durumlarda gerekli kültür örneğinin alınmasından sonra antibiyotik değişimi yapıldı.

Kültürlerde etken mikroorganizma üremesi olmayan hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Hasta verilerine hastane veri tabanı ve yoğun bakım ünitesi sürveyans verilerinden ulaşıldı. Bu verilerden YB enfeksiyon hızı, enfeksiyonun sistemlere göre dağılımı, enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri ve duyarlılıkları belirlendi.

Enfeksiyon hızı; (enfeksiyon sayısı/yatan hasta sayısı) x 100 formülü ile hesaplandı. (121).

Hastane kaynaklı enfeksiyonların tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte, CDC kriterleri ve yakın zaman önce yayınlanan bir uzlaşma konferansı HKE kriterlerine dayanılarak kondu (122).VİP tanısı için enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda önce derin trakeal aspiratın mikroskopik analizi yapıldı. Gram boyalı preparat X 100 büyütmede değerlendirildiğinde 2 epitel hücresi olan örnekler, üst solunum yolu örneği olarak kabul edilerek değerlendirilmeye alınmadı. Gram boyalı preparatın X 100 büyütmesinde makrofaj ve 2 nötrofil içermesi enfeksiyon lehine değerlendirilerek örneğin kültürü yapıldı. Derin trakeal aspiratın kantitatif kültüründe koloni oluşturan birim (kob)/mL saptandı.Derin trakeal aspiratta 105-106 kob/mL, bronkoalveolar lavaj (BAL) kantitatif kültüründe 104-105 kob/mL mikroorganizma olması pozitif kültür için eşik değer olarak kabul edildi ve akciğer grafisi ya da akciğer bilgisayarlı tomografisini içeren diğer laboratuvar bulguları ile birlikte pnömoni olarak değerlendirildi.

İdrar yolları enfeksiyonunun klinik bulguları varlığında, idrarda lökosit esterase veya nitrat pozitifliği, ≥ 3 lökosit bulunması veya ikiden fazla mikroorganizma yokluğunda kantitatif kültürde $\geq 10^5$ kob/mL mikroorganizma varlığı veya ardışık 2 idrar kültüründe $\geq 10^2$ kob/mL koloni sayısı idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Santral venöz kateter, başka bir kaynak yokluğunda kateterden ve periferik venden alınan kanda aynı mikroorganizmanın üremesi halinde (aynı tür ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip), farklı yerlerden alınan iki kan kültürünün aynı olması durumunda kan dolaşım enfeksiyonu kabul edildi.

Enfeksiyonun klinik bulgularının olması ve enfeksiyonlar için yukarda sayılan pozitif mikrobiyolojik kültür HKE tanısı için yeterli sayıldı. Aksi durumlar kolonizasyon olarak değerlendirildi. Yeni antibiyotik tedavisi başlamadan önce mutlaka kültür için örnek gönderildi.

Kültür ve antibiyogram hastanemizin merkez bakteriyoloji laboratuvarında yapıldı. Endikasyon olduğunda alınan kan kültürleri BACTEC 9120 otomotize kan kültür sisteminde değerlendirildi. Kan kültür şişelerinde sinyalizasyon görülür ise şişeden alınan 2-3 damla tek koloni ekim tekniğiyle eozin-metilen-blue (EMB) ve koyun kanlı agar plaklarına pasaj yapılmıştır. Böylece 24 saatlik inkübasyon sonunda üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü) (CLSI) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Besiyeri olarak Mueller Hinton Agar kullanılmıştır. Ekim için 0.5 Mc Farland standardında hazırlanan inokulumdan steril eküvyon kullanılarak Mueller Hinton Agara ekim yapılmıştır. Ekim sonrası agarlara yarım saati geçmeyecek bir zaman içerisinde antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. Sonuçlar 24 saat sonra okunmuştur. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık analizinde kullanılacak antibiyotikler CLSI önerilerine göre seçilmiştir. Endotrakeal örnekler için hazırlanan direkt preparatlar ışık mikroskopisi ile x 100 büyütmede değerlendirilmiştir. Ardından örnekler çukulata agar (% CO₂'de inkübasyon için), EMB agar, Sabouraud-dekstroza 0,001 ml'lik öze ile ekimi yapıldı. 37°C'de 24-48 saat inkübe edilen örneklerdeki 100.000 kob/ml ve üzerindeki üremeler klinik ve radyolojik olarak pnömoni düşünülen olgularda etken olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min-mak.), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Ayrıca enfeksiyon kaynağı-enfeksiyon etkeni, enfeksiyon kaynağı-mortalite, enfeksiyon etkeni-mortalite, mekanik ventilasyon-mortalite arasındaki korelasyon incelendi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2011-2014 yılları arasında Dicle üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı YBÜ’de tedavi edilen toplam 740 hastanın dosyasına ulaşıldı. Etken mikroorganizma izole edilen 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam 4 yılın enfeksiyon hızı %17 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın 87’si erkek (%68) ve 41’i kadın (%32) cinsiyet idi. Toplamda yaş ortalaması $41,2 \pm 21,7$ /yıl olarak bulundu. Erkek yaş ortalaması $43,1 \pm 21,8$ / yıl ve kadın yaş ortalaması $37,3 \pm 21,3$ /yıl bulundu (Tablo 1). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo-1. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları

	N	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Median	p
Yaş (yıl)	128	$41,2 \pm 21,7$	5,5-86,3	36,5	
Erkek	87	$43,1 \pm 21,8$	5,5-85,1	39,1	
Kadın	41	$37,3 \pm 21,3$	7,3-86,3	31,8	$p>0,05$

Yoğun bakıma yatış tanıları incelendiğinde; en sık nedenler arasında % 39,1'i Multi Travma ve % 27,3 solunum yetmezliği tanısı yer almaktaydı (Tablo 2).

Tablo-2. Hastaların YBÜ yatış tanıları

Tanı	n	%
Multi Travma	50	39,1
Solunum Yetmezliği	35	27,3
Postoperatif Solunum Yetmezliği	12	9,4
HELLP Sendromu	11	8,6
GİS kanaması	6	4,7
Serebrovasküler Olay	6	4,7
Kalp Yetmezliği	4	3,1
Elektrik Çarpması	2	1,6
Ası	1	0,8
İntoksikasyon	1	0,8

Tüm hastaların YBÜ'deki yatış günü ortalaması $60,8 \pm 56,7$ gün (min 2 - max 335 gün) olarak bulundu. Erkek hastaların $65,4 \pm 60,6$ gün, kadın hastaların ise $51,3 \pm 46,8$ gün idi. Hastaların cinsiyetlerine göre YBÜ yatış günü incelendiğinde; erkek hastaların kadın hastalara göre yatış günü istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,014$) (Tablo 3).

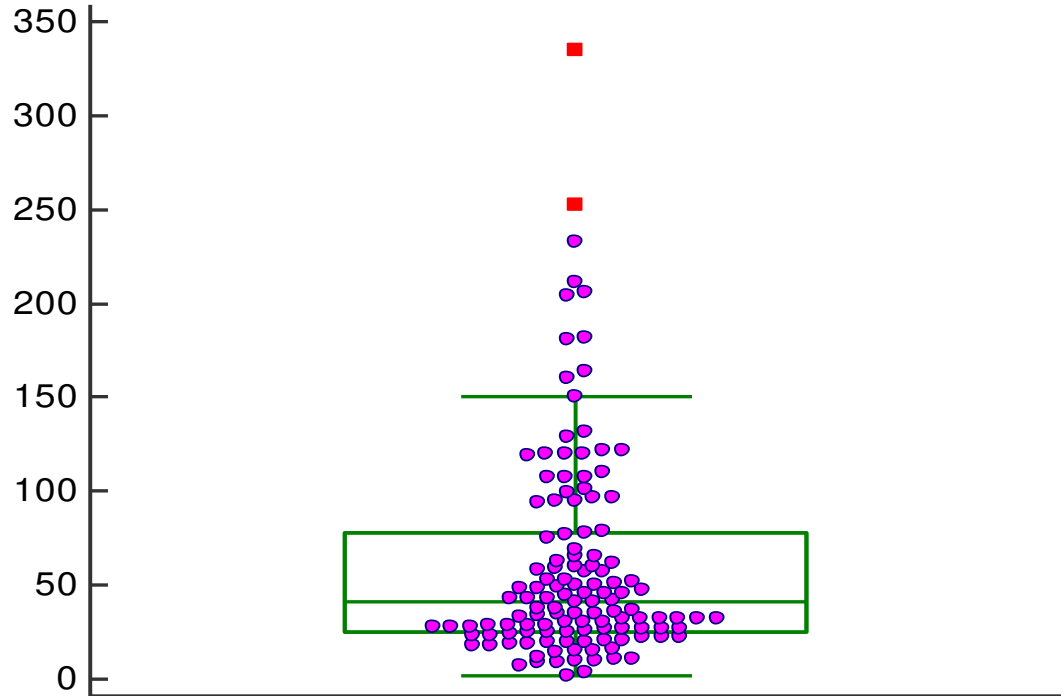
Tablo-3. Hasta cinsiyetine göre YBÜ yatış günü

	n	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Median	p
YBÜ Yatış günü	128	60,8 $\pm$ 56,7	2-335	41	
Erkek	87	65,4 $\pm$ 60,6	2-335	43	0,014
Kadın	41	51,3 $\pm$ 46,8	11-252	34	

YBÜ yatış tanılara göre yatış günü incelendiğinde; Multi travma tanısıyla yatırılan hastaların 57,8 $\pm$ 61,6 gün (min 7 - max 335) yattığı görüldü. En uzun süre yatan hasta grubu ise serebrovasküler hastalık tanısıyla yatırılan hastalardı (118,3 $\pm$ 90,1 gün). HELLP sendromu tanısıyla kabul edilen hastaların ise 36,1 $\pm$ 26,1 gün ile en kısa yatan hasta grubu olduğunu gördük (Tablo 4).

Tablo-4. Tanılara göre YBÜ yatış günü

Yatış Tanısı	N	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Median
Multi Travma	50	57,8 $\pm$ 61,6	7-335	42
Solunum Yetmezliği	35	55,8 $\pm$ 51,9	4-252	33
Postoperatif Solunum Yetmezliği	12	54,8 $\pm$ 37,4	20-122	38
HELLP Sendromu	11	36,1 $\pm$ 26,1	2-78	27
GİS kanaması	6	100,5 $\pm$ 26,1	50-120	107
Serebrovasküler Olay	6	118,3 $\pm$ 90,1	22-211	116
Kalp Yetmezliği	4	58,5 $\pm$ 61,5	18-150	33
Elektrik Çarpması	2	86,5 $\pm$ 109,6	9-164	86
Ası	1	110	110	110
İntoksikasyon	1	57	57	57



Şekil-1. Yatış günü dağılımı

Hastaların yoğun bakımdan çıkış durumuna bakıldığında; 128 hastanın 72'sinin şifa ile evine taburcu edildiği, 13 hastanın haliyle ilgili kliniği transfer edildiği ve 43 hastanın hayatını kaybettiği görüldü. Erkek hastaların % 50,6'sinin kadın hastaların ise % 68,3'ünün şifa ile evine taburcu edildiği bulundu. Hastaların cinsiyetlerine göre hasta çıkış dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,019) (Tablo 5).

Tablo-5. Cinsiyete göre YBÜ den hasta çıkışı dağılımı

	Şifa	Transfer	Eksitus	p
Toplam (n, %)	72 (56,2)	13 (10,2)	43 (33,6)	
Erkek (87)	44 (61,1)	10 (77)	33 (76,7)	0,019
Kadın (41)	28 (38,9)	3 (23)	10 (23,3)	

Multi travma tanısıyla yatan 50 hastanın 30'u (% 60) şifa ile taburcu edilirken 15'i (% 30) hayatını kaybetti. Solunum yetmezliği tanısıyla yatan 35 hastanın 16'sı (% 45,7) şifa ile taburcu edilirken 15'i (% 42,8) hayatını kaybetti. Ancak postoperatif solunum yetmezliği tanısıyla yatan 12 hastanın 9'u (% 75) şifa ile taburcu edilirken 3'ü (% 25) hayatını kaybetti (Tablo-6).

Tablo 6. YBÜ yatış tanılarına göre hasta çıkış dağılımı

	n	Şifa	Transfer	Eksitus
Ası	1	1	-	-
Elektrik Çarpması	2	1	-	1
GİS kanaması	6	2	1	3
HELLP Sendromu	11	4	3	4
İntoksikasyon	1	1	-	-
Kalp Yetmezliği	4	3	-	1
Multi Travma	50	30	5	15
Postoperatif Solunum Yetmezliği	12	9	-	3
Serebrovasküler Olay	6	5	-	1
Solunum Yetmezliği	35	16	4	15

Yoğun bakım yatışını takiben gelişen enfeksiyonun etkenleri arasında *Acinetobacter baumannii* 70 hastada (% 40.5) tespit edilerek en sık karşılaşılan etken olduğu görüldü. *Klebsiella pneumoniae* ise ikinci en sık etken idi (Tablo-7).

Tablo-7. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun etkenleri

	n	%
Acinetobacter baumannii	70	40,5
Candida albicans	12	6,9
Escherichia coli	14	8,1
Klebsiella pneumoniae	19	11,0
Pseudomonas aeruginosa	18	10,4
Staphylococcus aureus	8	4,6
Staphylococcus epidermidis	8	4,6
E.faecalis	14	8,1
S.haemolyticus	2	1,2
Gram(-) basil	2	1,2
Gram (+) kok	3	1,7
S.hominis	3	1,7

4.1.Enfeksiyonların Sistemlere Göre Dağılımı

Yoğun bakım ünitesinde gelişen hastane enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde dört yılda 74 hastada VİP (%38.1), 48 hastada HKB (%24.7), 30 hastada KİE (%15.5), 12 hastada CAE (%6.2), 12 hastada HKP(%6.2), 9 hastada ÜSE (%4.6), 9 hastada YDE (%4.6) tespit edildi (Tablo-8).

Tablo-8. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun sistemlere göre dağılımı

Sistemlere göre enfeksiyonlar	Sayı(n)	Yüzde(%)
Ventilatör ilişkili pnömoni	74	38,1
Üriner sistem enfeksiyon	9	4,6
Katater ilişkili enfeksiyon	30	15,5
Hastane kaynaklı bakteriyemi	48	24,7
Cerrahi alan enfeksiyonu	12	6,2
Yumuşak doku enfeksiyonu	9	4,6
Hastane kaynaklı pnömoni	12	6,2

4.2.Yoğun Bakım Ünitesinde Üreyen Etken Mikroorganizmalar

Yoğun bakım ünitemizde enfeksiyon etkeni olarak en sık gram-negatif bakteriler izole edildi.Gram-negatif bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* idi. Gram-pozitif bakteriler içerisinde en sık *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* izole edildi.

2011-2014 yılları arasında yatan hastanların 74'ünde (% 38.1) Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9 'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 48 (% 70,6)'ini *A.baumannii*, 3(%4.4)'ünü *Escherichia coli*, 6 (%8,8)'sini *Klebsiella pneumoniae*, 7(%10,3)'sini *Pseudomonas aeruginosa*, 2(%2,9) 'si *Staphylococcus aureus*, 1 (%1,5)'si *Staphylococcus epidermidis*, 1(%1,5)'si g(-) basil idi.

2011-2014 yılları arasında yatan hastanların 48'inde (%24.7) HKB saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 9 (%19.6)'u *A.baumannii*, 4 (%) 'ü, 4 (% 8.7)'ü

Candida albicans, 3 (% 6.5)'ü Klebsiella pneumoniae, 2(%4.3)'si Pseudomonas aeruginosa, 6 (%13)'sı Staphylococcus aureus, 6 (%13)'sı Staphylococcus epidermidis, 11 (%23.9)'i e.faecalis, 1 (% 2.2) 'i s.haemolyticus, 1 (% 2.2) 'i gram (+) kok, 3 (% 6.5)'ü s.hominis idi.

2011-2014 yılları arsında yatan hastanların 30'ünde (%15.5) KİE saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 5 (%17.9)' i A. baumannii, 6 (% 21.4)'sı Candida albicans, 3 (%10.7)'ü E. coli, 5 (% 17.9)'i K. pneumoniae, 1 (% 3.6)'i P. aeruginosa, S. aureus, 1 (%3.6)'i S.epidermidis, 3 (%10.7) E.faecalis, 1 (%3.6)'i S.haemolyticus, 1 (%3.6)'i G(-) basil, 2 (%7.1)'si G (+) kok idi.

2011-2014 yılları arsında yatan hastanların 12'sinde (%6.2) CAE saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9 'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 2 (%25)'si A. baumannii, 1 (%12.5)'i Candida albicans, 2 (%25)'si E. coli, 3 (% 37.5)'ü P. Aeruginosa idi.

2011-2014 yılları arsında yatan hastanların 12'sinde (%6.2) HKP saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 3 (%37.5)'ü A. baumannii, 1 (%12.5)'i E. coli, 3 (% 37.5)'ü K. pneumoniae, 1 (%12.5)'i P. Aeruginosa idi.

2011-2014 yılları arsında yatan hastanların 9'unda (%4.6) ÜSE saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo -'de verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin 3 (% 33.3)'ü A. baumannii, 1 (%11.1)'i Candida albicans, 3 (% 33.3)'ü E. coli, 1 (%11.1)'i K. pneumoniae, 1 (%11.1)'i P. Aeruginosa idi.

2011-2014 yılları arsında yatan hastanların 9'unda (%4.6) YDE saptanmıştır ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 9 'da verilmiştir. Kültürlerden elde edilen etkenlerin A. baumannii, Candida albicans, 2 (33.3)'si E. coli, 1 (%16.7)'i K. pneumoniae, 3 (%50)'ü P. Aeruginosa idi

Tablo-09. 2011-2014 yılında üreyen enfeksiyon etkenlerinin sistemlere göre dağılımı

Üreyen etken mikroorganizma	VİP Sayı (%)	ÜSE Sayı (%)	KİE Sayı (%)	HKB Sayı (%)	CAE Sayı (%)	YDE Sayı (%)	HKP Sayı (%)
Acinetobacter baumannii	48(70,6)	3(33,3)	5(17,9)	9(19,6)	2(25)	0(0)	3(37,5)
Candida albicans	0(0)	1(11,1)	6(21,4)	4(8,7)	1(12,5)	0(0)	0(0)
Escherichia coli	3(4,4)	3(33,3)	3(10,7)	(0)	2(25)	2(33,3)	1(12,5)
Klebsiella pneumoniae	6(8,8)	1(11,1)	5(17,9)	3(6,5)	0(0)	1(16,7)	3(37,5)
Pseudomonas aeruginosa	7(10,3)	1(11,1)	1(3,6)	2(4,3)	3(37,5)	3(50)	1(12,5)
Staphylococcus aureus	2(2,9)	0(0)	0(0)	6(13)	0(0)	0(0)	0(0)
Staphylococcus epidermidis	1(1,5)	0(0)	1(3,6)	6(13)	0(0)	0(0)	0(0)
e.faecalis	0(0)	0(0)	3(10,7)	11(23,9)	0(0)	0(0)	0(0)
s.haemolyticus	0(0)	0(0)	1(3,6)	1(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)
G(-) basil	1(1,5)	0(0)	1(3,6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
gram (+) kok	0(0)	0(0)	2(7,1)	1(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)
s.hominis	(0)	0(0)	0(0)	3(6,5)	0(0)	0(0)	0(0)

4.3.Yoğun Bakım Ünitesine Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere Ait Risk Faktörleri

Yoğun bakım yatışını takiben gelişen enfeksiyonun risk faktörleri ile incelediğimizde Mekanik ventilasyon kullanan hastaların %56.7' VİP, %15.3 HKB ile ilişkili, Enteral ile beslenen hastaların % 52.3 VİP, % 20 HKB ile, H2 reseptör blok kullanan hastaların %50.5 VİP, %21 HKB ilişkili, idrar sonda kullanan hastaların % 65.5 ÜSE ile ilişkili olduğu, Nazogastrik tüp olanların % 50.8 VİP geliştğini, Santral venöz katater olanlarda ise % 67.9 VİP, % 27.3 HKB geliştği, Trakeotomi olan hastaların %63.6 VİP, %27.3 HKB ilişkili olduğu ve transfüzyon kullanan hastaların % 56.7 VİP, % 26.7 HKP ile ilişki saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo-10. YBÜ yatışını takiben gelişen enfeksiyonun risk faktörleri ile olan arasında ilişkisi

Risk faktörleri	VİP	ÜSE	KİE	HKB	CAE	YDE	HKP
Mekanik ventilasyon	56.7%	2.8%	10,5%	15,3%	8,6%	1.9%	3,8%
Enteral beslenme	52,3%	6,2%	12,3%	20,0%	6,2%	1,5%	1,5%
H2 reseptör blok	50,5%	2,1%	12,6%	21,1%	9,5%	2,1%	2,1%
İdrar sondası	3,4%	65,5%	3,4%	27,6%			
Nazogastrik tüp	50,8%	3,2%	11,1%	17,5%	12,7%	1,6%	3,2%
Santral venöz katater	67,9%		3,6%	25,0%	3,6%		
Trakeotomi	63,6%			27,3%	9,1%		
Transfüzyon	56,7%		6,7%	26,7%	6,7%	3,3%	

4.4.Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Dirençleri

En sık izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildi. 2011-2014 yıllarında Acinetobacter baumannii direnç oranları amikasin %82.1, ampisilin %95.7, Aztreonam %71.4, Eritromisin %100, Gentamisin %81.8, İmipenem % 92, Klindamisin % 50, Levofloksasin % 84.8, Linezolid %16.7,

Meropenem %92.2, Metisilin %100, Moksifloksasin % 50, Penisilin %100, Piptazobaktam %94.4, Rifampin %66.7, Sefazolin % 87.5, Sefepim %91.5, Sefoksitin % 66.7, Sefotaksim %92.9, Seftazidim %96.3, Seftriakson %90.9, Sefuroksim % 50, Siprofloksasin % 93.6, Sulparazon % 43.8, Tetrasiklin % 82.4, Tikatsilin Klav % 100, TPMSMX % 68.1, Tobramisin % 100, Vankomisin % 0, colistin % 2.4, Daptomycin % 33.3, Doripenem % 100 olarak saptandı (Tablo 11).

Candida albicans direnç oranları amikasin % 25, Aztreonam % 100.4 olarak saptandı (Tablo 11).

Escherichia coli direnç oranları amikasin %11.1, Ampisilin %71.4, Aztreonam %90.9, Gentamisin %45.5, İmipenem %9.1, Levofloksasin %33.3, Meropenem % 9.1, Norfloksasin %50, Piptazobaktam %33.3, Sefazolin %100, Sefepim %90.9, Sefoksitin %50, Seftazidim %81.8, Seftriakson %100, Siprofloksasin %40 ,Sulparazon %50, Tetrasiklin %100, tikatsilin%100, TPMSMX %70 olarak saptandı (Tablo 11).

Klebsiella pneumoniae direnç oranları Amikasin %30.8, Ampisilin %100, Aztreonam % 76.9, Gentamisin % 44.4, İmipenem % 11.8, Levofloksasin % 25, Meropenem %16.7, Piptazobaktam %60, Sefazolin %76.9, Sefepim% 64.3, Sefoksitin %46.2, Sefotaksim %100, Seftazidim %70.6, seftriakson %80, Siprofloksasin %42.9, Sulparazon %66.7, Tikatsilin Klav % 90, TPMSMX % 46.2, colistin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

Pseudomonas aeruginosa direnç oranları, Amikasin %50, Ampisilin %100, Aztreonam %76.9, CAM %100, Eritromisin %100, Gentamisin %42.9, İmipenem %53.8, Levofloksasin %50, Meropenem %16.7, Piptazobaktam %53.3, Sefazolin %50,Sefepim %27.3, Sefoksitin %0,Sefotaksim %33.3, Seftadidim38.5, Siprofloksasin %41.7, Sulparazon %50, Tetrasiklin %66.7, TPM-SMX % 40, Colistin % 0 olarak saptandı (Tablo 11).

Staphylococcus aureus direnç oranları, Amikasin %66.7, Ampisilin %100, Eritromisin %50, Gentamisin %50, İmipenem %50, Klindamisin %20,

Levofloksasin %33.3, Linezolid %0, Meropenem %50, Metisilin %100, Moksifloksasin % 0, Penisilin % 100, Piperasilin % 100, Piptazobaktam %100, Rifampin %40, Sefazolin %80, Sefepim %100, Sefoksitin %100, Sefotaksim %100, Seftazidim %50, Seftriakson %100, Sefuroksim %100, Siprofloksasin %100, Tetrasiklin %50, TPM-SMX % 37.5, Vankomisin %0 ,Colistin %0, Daptomycin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

Staphylococcus epidermidis direnç oaranları, amikasin %0, Ampisilin %100, Aztreonam %0, Eritromisin %100, Gentamisin %33.3, İmipenem %0 , Klindamisin %100, Kloramfenikol %100, Levofloksasin %0, Linezolid %0, Meropenem %0, Metisilin %66.7, Penisilin %66.7, Rifampin %50, Sefepim %0, Seftazidim %0, Siprofloksasin %0, Teikoplanin %100, Tetrasiklin %66.7, TPMSMX %100, Vankomisin %0, Daptomycin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

E.faecalis direnç oaranları, amikasin %10, Ampisilin %54.4, Aztreonam % 100, Gentamisin %30, İmipenem %33.3, Levofloksasin %33.3, Linezolid %0, Meropenem %66.7, Moksifloksasin %0, Penisilin %33.3, Piperasilin %0, Piptazobaktam %33.3, Sefazolin %100, Sefepim %50, Sefoksitin %0, Sefotaksim % 100, Seftazidim %66.7, Siprofloksasin %66.7, Sulparazon %50, Teikoplanin %100, TPMSMX %100, Vankomisin %10,Colistin %0, Daptomycin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

S.haemolyticus direnç oaranları, amikasin %50, Ampisilin %100, Aztreonam %100, Gentamisin %100, İmipenem %50, Levofloksasin %100, Meropenem %0, Piptazobaktam %100, Sefazolin %100, Seftazidim %100, Seftriakson %100, Siprofloksasin %100, Tikatsilin Klav %100, TPMSMX %100, colistin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

G(-) basil direnç oaranları, amikasin %100, Aztreonam %100, Gentamisin % 100, İmipenem %0, Levofloksasin %0, Meropenem %0, Piptazobaktam %100, Sefepim %100, Seftazidim %100, Siprofloksasin %100, colistin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

G(+) kok direnç oranları, Amikasin %100, Gentamisin%100, Levofloksasin %100, Linezolid %0, Meropenem %100, Piptazobaktam %100, Sefepim %100, Siprofloksasin %100, colistin %0 olarak saptandı (Tablo 11).

S.hominis direnç oranları, Amikasin %55, Ampisilin %100, Eritromisin %50, Gentamisin %100, Klindamisin %50, Metisilin %100, Penisilin %100, Rifampin %100, Tetrasiklin %50, TPMSMX %0, Tobramisin %100, Vankomisin %0 olarak saptandı (Tablo 11).



Tablo-11. 2011-2014 yılında üreyen etkenlerin antibiyotik dirençler

	A. baumannii	C. albicans	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	S. aureus	S. epidermidis	E. faecalis	S. haemolyticus	g(-) basil	gram (+) kok	s.hominis
Amikasin	82,1	25,	11,1	30,8	50	66,7	0	10	50	100	100	55
Ampisilin	95.7		71.4	100	100	100	100	54.4	100			100
Aztreonam	71.4	100	90.9	76.9	66.7		0	100	100	100		
Eritromisin	100				100	50	100					50
Gentamisin	81.8		45.5	44.4	42.9	50	33.3	30	100	100	100	100
İmipenem	92		9.1	11.8	53.8	50	0	33.3	50	0		
Klindamisin	50					20	100					50
Kloramfenikol							100					
Levofloksasin	84.8		33.3	25	50	33.3	0	33.3	100	0	100	
Linezolid	16.7					0	0	0			0	
Meropenem	92.2		9.1	16.7	16.7	50	0	66.7	0	0	100	
Metisilin	100					100	66.7					100
Moksifloksasin	50					0		0				
Norfloksasin			50									
Penisilin	100					100	66.7	33.3				100
Piperasilin						100		0				
Piptazobaktam	94.4		33.3	60	53.3	100		33.3	100	100	100	
Rifampin	66.7					40	50					100
Sefazolin	87.5		100	76.9	50	80		100	100			
Sefepim	91.5		90.9	64.3	27.3	100	0	50		100	100	
Sefoksitin	66.7		50	46.2	0	100		0				
Sefotaksim	92.9			100	33.3	100		100				
Seftazidim	96.3		81.8	70.6	38.5	50	0	66.7	100	100		
Seftriakson	90.9		100	80		100			100			
Sefuroksim	50					100						
Siprofloksasin	93.6		40	42.9	41.7	100	0	66.7	100	100	100	
Sulperazon	43.8		50	66.7	50			50				
Teikoplanin							100	100				
Tetrasiklin	82.4		100		66.7	50	66.7					50
CAM					100							
Tikatsilin Klav	100		100	90					100			
TPMSMX	68.1		70	46.2	40	37.5	100	100	100			0
Tobramisin	100											100
Vankomisin	0					0	0	10				0
colistin	2.4			0	0	0		0	0	0	0	
Daptomycin	33.3					0	0	0				
Doripenem	100											

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 2011 ve 2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak YB hizmeti verilen 48 saatten uzun süre izlenen yaklaşık 740 hastanın dosyaları yoğun bakım enfeksiyonu açısından retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya 128 hasta alındı. Hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda etken mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik direnç ve duyarlılıkları saptandı.

Bu retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre, 2011-2014 yılları arasında verilerine ulaşılan toplam 740 hastadan hastane enfeksiyonu gelişen 128 hastanın, demografik verileri bakımından fark olmamakla beraber enfeksiyon hızının % 17 olduğunu gösterdi. En sık rastlanan enfeksiyonların sırası ile VİP (%38.1), HKB (%24.7), KİE (%15.5), HKP (%6.2), CAE (% 6.2), ÜSE (%4.6), YDE (%4.6) olduğu saptandı.

Çalışmamızda ayrıca YBÜ’de dört yılda enfeksiyon etkeni olarak en sık gram-negatif bakterilerin izole edildiğini ve gram-negatif bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakterilerin *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* olduğunu gösterdi. Daha az sıklıkta rastlanan gram-pozitif bakteriler içerisinde en sık *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus* izole edildi.

Yoğun bakım ünitelerinde tıbbi teknoloji ve yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde, daha önce kaybedilebilecek pek çok hastanın yaşatılabilmesi mümkün olmuştur. Ancak tanı ve tedaviye yönelik olarak yapılan invaziv işlemler (mekanik ventilasyon, santral ve üriner katater, vasküler yollar, kardiyovasküler monitörizasyon v.b) hastaların altta yatan ağır hastalıkları ve uygulanan tedaviler (sedatifler, antiasitler, H2 reseptör antagonistleri immunsupresif tedaviler) hastaların savunma sisteminin zayıflamasına neden olmakta ve HKE gelişim riskini artırmaktadır (123). Ayrıca yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalar YBÜ’de

daha uzun süre kalmakta, bu ise hastaların mikroorganizmalarla kolonizasyon ve takiben enfeksiyon gelişim riskini artırmaktadır. Hastanenin diğer bölümlerinde ortalama %5 olan HKE oranı, YBÜ'lerinde yatan hastalarda %30- 2'ye 40 çıkmaktadır (123).

Çalışmamızda hastane enfeksiyonu gelişen 128 hastanın enfeksiyon hızı %17 olarak bulundu. Vançelik ve ark.nın Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaptıkları bir çalışmada toplam 39.054 hastada hastane enfeksiyonu hızı %1.8 olarak saptanmıştır. En yüksek enfeksiyon oranının ise %41 ile yoğun bakım ünitesinde görüldüğü bildirilmiştir (123). İnan ve ark.nın Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılan başka bir çalışmada ise HKE oranları %1.6 ve %47.4 arasında değişmekle birlikte en yüksek oranlar sırasıyla reanimasyon 1 (%44.6) ve reanimasyon 2 (%44.7) ünitelerinde saptanmıştır (124).

Hocaoğlu ve ark.nın Aralık 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmada ise enfeksiyon hızı %0.3 olarak saptanmıştır (125). Leblebicioğlu ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları Türkiye'deki çok merkezli bir çalışmada enfeksiyon hızı %38.3 olarak belirtilir iken (126), Çevik ve ark.'nın yine Türkiye'de yapılan yaptığı bir başka çalışmada enfeksiyon hızı %88.9 olduğu bildirildi (127). Yoloğlu ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada enfeksiyon hızı %33 (128), Durmaz ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada ise enfeksiyon hızı %12.5 olarak bildirildi (129). Avrupa'da (EPIC) çalışma grubunun 17 ülkede 1417 erişkin yoğun bakım ünitesinde 10.038 hastayı içeren nokta prevalans çalışmasında, hastaların %21'inde en az bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (130).

Dört yılın sonunda sahip olduğumuz enfeksiyon hızı bahsedilen yurtiçi çalışmaların bir kısmından düşük, bir kısmından da daha yüksek bir değerde yer almaktadır. Çalışmamızda %17 olarak hesaplandı. Bunun en önemli nedenlerinden biri YBÜ'ye alınan hastaların yüksek ölüm riski ile üniteye kabul edilen hastalardan oluşmasıdır. Bu hastalar hastanemizdeki yoğun bakım ihtiyacı en fazla olan hastalardan oluşan III. düzey YB gereksinimi olan karma yoğun bakım hastalarıdır. Ayrıca postoperatif olarak kabul edilen cerrahi hasta sayısının çokluğu, takip edilen

hastaların takibinde uygulanan invaziv işlem sıklığı da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın 87'si erkek (%68) ve 41'i kadın (%32) cinsiyet saptandı. Toplamda yaş ortalaması $41,2 \pm 21,7$ /yıl olarak bulundu. Erkek yaş ortalaması $43,1 \pm 21,8$ / yıl ve kadın yaş ortalaması $37,3 \pm 21,3$ /yıl bulundu. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tüm hastaların YBÜ'deki yatış günü ortalaması $60,8 \pm 56,7$ gün (min 2 - max 335 gün) olarak bulundu. Erkek hastaların $65,4 \pm 60,6$ gün, kadın hastaların ise $51,3 \pm 46,8$ gün idi. Hastaların cinsiyetlerine göre YBÜ yatış günü incelendiğinde; erkek hastaların kadın hastalara göre yatış günü istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,014$). Daha önce yapılan bir çok çalışmada HKE gelişimi ve yaş, yoğun bakımda yatış süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Leone ve ark.'nın 2003 yılında Fransa'da Marsilya yoğun bakım ve travma merkezinde yaptıkları hastane enfeksiyonu gelişiminde risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada yoğun bakım hastalarında yaşın ($6 \pm 19,8$ /yıl) ve hastanede yatış süresinin ($11 \pm 12,2$ /gün) enfeksiyon gelişimi açısından önemli olduğu tespit edilmiştir (131). Girou ve ark.'nın Hastanede enfeksiyon gelişimi ve risk faktörlerini inceleyen bir başka vaka kontrol çalışmasında uzamış yatış süresinin ($8,2 \pm 14,3$ /gün) enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır (132).

Meksika'da Rosales ve ark.'nın yoğun bakımlarda yaptıkları çok merkezli bir çalışmada elde edilen sonuçlar EPIC verileri paralelinde olup yaş ($62,4 \pm 17,8$ /yıl) ve yoğun bakımda yatış süresinin ($9 \pm 13,7$ /gün) hem hastane kaynaklı enfeksiyon gelişiminde hem de mortalite üzerinde anlamlı risk faktörleri olduğu saptanmıştır (133). Çalışmamızda enfeksiyon gelişmeyen hastalar dahil edilmedikleri için yaş ve yatış sürelerinin enfeksiyon gelişimi üzerine etkileri değerlendirilememiştir.

Yoğun bakımda enfeksiyon gelişimi mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. Çalışmamızda hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite %33.5 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon gelişiminin yoğun bakımlarda mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut olup Çevik ve ark.'nın Ankara Araştırma ve Eğitim Hastanesi nöroloji yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada enfeksiyon varlığının mortaliteyi 1.69 oranında arttırdığı saptanmıştır (127).

Enfeksiyon gelişimi açısından entübasyon önemli bir risk faktörüdür. Endotrakeal entübasyon konak savunma mekanizmalarını, öksürük ve mukosilyer aktiviteyi bozar. Özellikle mekanik ventilasyon sırasında ventilasyonla ilişkili pnömoni gelişiminde bu daha belirgindir. Yoloğlu ve ark.'nın İnönü Üniversitesi'nde 2003 yılında dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde 454 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 149 hastada 218 hastane kaynaklı enfeksiyon saptanmış ve enfeksiyon gelişiminde risk faktörleri olarak entübasyon varlığı başta olmak üzere total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, enfeksiyon gelişimi öncesi antibiyotik kullanımı, nazogastrik sonda ve santral venöz kateter varlığı belirlenmiştir (128).

Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastalarda mekanik ventilasyon kullanan hastaların %56.7'i VIP ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski artmakta ve %2 -70'e ulaşmaktadır. Mekanik ventilasyon tek başına risk faktörü olsa da süresi esas problemdir (135). Torres ve ark. yoğun bakım ünitesinde yatan mekanik ventilasyondaki bir hastada VIP gelişme oranının günlük %1-3 arasında değiştiğini saptamışlar ve solunum cihazlarının 30 günden uzun süreli uygulanması ile enfeksiyon oranının %66.8'e yükseldiğini göstermişlerdir (136).

Çalışmamızda santral venöz katater olanlarda ise %67.9 VIP, %27.3 HKB geliştiği tespit edilmiştir. Akalın ve ark.'nın İntravasküler cihazlar ile ilişkili enfeksiyonların çoğunluğunun santral venöz katetere bağlı olduğu ve sepsis gelişme riskinin ise periferik intravenöz katetere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (137). HKB için risk faktörleri arasında vasküler kateterizasyon ve kateterin uygulandığı bölge bulunmakta, geçirgen olmayan ve 48 saatten az sürede değişen pansuman örtüleri de enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (138).

Batı Avrupa’da 17 ülkede erişkin yoğun bakımlarda eş zamanlı nokta prevalans olarak düzenlenen EPIC çalışmasında enfeksiyon gelişimi için tespit edilen risk faktörlerinden biri hastalara uygulanan girişimsel işlemlerdir. Bu çalışmada hastane enfeksiyonu gelişimi için belirlenen risk faktörleri; uzamış yatış süresi, travma varlığı, ülser profilaksisinin yanı sıra mekanik ventilasyon, santral venöz, pulmoner arter ve üriner kateter varlığı ve uygulanması gibi girişimsel işlemlerin fazlalığıdır (139). Mümkün olan en az sayıda girişim yapılması enfeksiyon kontrolü için kliniğimizde önemli bir adım olabilir.

Avrupa’da YBÜ kaynaklı enfeksiyon prevalansını araştıran bir araştırmada, çalışmaya katılan toplam 1417 YBÜ’de; hastaların %20.6’sında YBÜ kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiş ve sıklık sırasına göre pnömoni %46.9, diğer alt solunum yolu enfeksiyonları %17.6, üriner sistem enfeksiyonu %17.6, hastane kaynaklı bakteriyemi ise %12 sıklıkta bulunmuştur (140). Buke ve ark.nın Ülkemizde yapılan bir çalışmada iç hastalıkları YBÜ’de yatan hastalarda YBÜ kaynaklı HKE sıklığını %21 olarak saptamış, bunlar içinde sıklık sırasına göre %34 KİE, %24 pnömoni, %13 ÜSE, %13 yumuşak doku enfeksiyonu, %7 diğer kateter enfeksiyonları, %7 peritonit saptanmıştır (141).

Meriç ve ark.’nın YBÜ kaynaklı enfeksiyonlarını araştırdıkları bir çalışmada YBÜ’de edinilen enfeksiyon dansite hızını 1000 hasta gününde 56.2, enfeksiyon sıklığı olarak pnömoni % 3 .4, HKB %18.2 sıklıkta saptanmıştır (134).

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen HKE pnömonidir (142). EPIC çalışmasında, yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonların %46.9’u pnömoni idi. HKP gelişimi için en önemli risk faktörü mekanik ventilator ve entübasyondur (143). Bu nedenle HKP’lerin önemli kısmını ventilatör ilişkili pnömoni oluşturmaktadır. Alp ve ark.’nın yaptığı çalışmada, Erciyes Üniversitesi YBÜ’lerinde takip edilen hastalarda gelişen HKP’lerin %76’sını VİP oluşturmaktaydı (142).

İnan ve ark. yaptıkları çalışmada YBÜ’lerinde en sık hastane enfeksiyonu olarak kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni saptanmıştır (144). Çelebi ve ark.’nın Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi’nde 2004-2005 yıllarında yaptığı çalışmada YBÜ’de ilk sırada HKP, ardından ÜSE ve HKB görülmüştür (145).

Türkiye’de yapılan 133 YBÜ’nin katıldığı çalışmada, HKB (%34), ÜSE (%33.3) ve pnömoni (%24.9) saptanmıştır. Çalışmamızda ise VIP en sık görülen HKE idi. HKB 2011-2014 yılları arasında ikinci enfeksiyon olarak gözlendi. Katater ilişkili enfeksiyonlarda yoğun bakımdaki hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu enfeksiyonların önlenmesinde optimal yaklaşımların neler olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Marschall 2003-2003 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, katater enfeksiyonlarının önlenmesi için bir protokol uygulanmış ve epizotların 1000 hasta günü için %7.8’den %3.9’a düştüğü saptanmıştır (146).

Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları zaman içinde ve hastaneler arasında, hatta aynı hastanede YBÜ’leri arasında farklılık gösterebilmektedir (147). Rosenthal ve ark.nın HKE tedavisinde başarılı olabilmek ve alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemlerini belirlemek için YBÜ enfeksiyonlarını, etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını sürekli olarak takip etmek gerekir. *Pseudomonas aeruginosa*, *S.aureus*, *A.baumanii*, *E.coli* veya *Klebsiella* spp. ülkemizde en sık YBÜ enfeksiyon etkenleridir (148). Dikici ve ark.’nın yapmış oldukları çalışmada izole edilen etkenlerin %64.2’si gram-negatif bakteri, %27.3’ ü gram-pozitif bakteri ve %8’u *Candida* spp. idi (149). En sık izole edilen üç etken sırasıyla *A.baumanii*, *S.aureus* ve *E.coli* iken, üç yıllık sürede her yıl *A.baumanii* ilk sırada yer almıştır. Erdinç ve ark.’nın yaptıkları çalışmada en sık izole edilen mikroorganizmaların *E.coli*, *K.Pneumoniae*, *Enterococcus* spp. ve *S.aureus* olduğunu bildirmiştir (150).

Çalışmamızda üreyen etkenler sıklık sırasına göre en sık izole edilen mikroorganizmalar *A.baumanii* (%40.5), *Klebsiella pneumoniae* (%11), *Pseudomonas aeruginosa* (%10.4), *Escherichia coli* (%8.1), *Enterococcus faecalis*(%8.1), *Candida albicans* (%6.9), *Staphylococcus epidermid* (%4.6), *Staphylococcus aureus* (% 4.6), Gram (+) kok (%1.7), *Staphylococcus hominis* (%1.7), *S.haemolyticus* (% 1.2), Gram(-) basil (%1.2) şeklinde oldu.

Etken mikroorganizmalar sistem enfeksiyonlarına göre de değişmektedir. VIP ve ÜSE’da sıklıkla gram-negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter* spp.,

P.aeruginosa, *K.pneumoniae* ve *E.coli* etken olarak izole edilir iken, kan dolaşımı ve cerrahi alan enfeksiyonlarında gram-pozitif bakteriler, KNS, *S.aureus* ve *Enterococcus* türleri etken olarak görülmektedir (147). Gürbüz ve ark.nın Pamukkale Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada 2007-2008 yılları arası dönemde VIP'de en sık etken *A.baumannii* ve *Pseudomonas spp.*, bakteriyemilerde en sık koagülaz negatif stafilokoklar ve *S.aureus* olarak saptanmıştır (151). Namıduru ve ark.'nın VIP hastalarda yapmış oldukları çalışmada *S.aureus* (%30) ile birlikte *P.aeruginosa* (%33.9) etken olarak üretilmiştir (152). Sevinç ve ark.'nın çalışmasında ise HKP'lerde en sık %36 *P.aeruginosa*, %22.8 *Acinetobacter* ve 3.sıklıkta %16.8 *S.aureus* üretilmiştir (153). Uzel ve ark nın Türkiye'de yapılan bir çalışmada VIP'li hastalarda %36 oranında *P.aeruginosa*, ikinci sıklıkta ise %19 oranında *S.aureus* etken olarak izole edilmiştir (154).

Çalışmamızda sistem enfeksiyonları sırasıyla sıralama VIP %38.1, HKB %24.7, KİE %15.5, CAE %6.2, HKP %62.2, YDE %4.6, ÜSE %4.6 iken; etken mikroorganizmalar VIP'de *Acinetabacter baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* en sık etken saptanmıştır. HKB'de *E.feacalis*, *A.baumannii* en sık etken olarak izole edilmiştir. KİE'da en sık etken *Candida albicans*, *A.Baumannii*, *E.Coli* saptanmıştır. CAE'da *P. Aeruginosa*, *A.Baumannii*, *E.Coli* en sık etken saptanmıştır. HKP'de en sık etken *A.baumannii* ve *K. Pneumoniae* izole edilmiştir. YDE'da en sık etken *P. Aeruginosa* ve *E.coli* bulunmuştur. ÜSE'da *A.baumannii* ve *E. Coli* en sık etken saptanmıştır.

Ülkemizden ve yurt dışından bildirilen pek çok yayında, hastane kaynaklı bakteriyemilerde gram-pozitif mikroorganizmaların ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir. Edvards ve ark.'nın Primer bakteriyemilerden ise en sık sorumlu ajan KNS'dir (155). Yurtsever ve ark.'nın 2004 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları ve 4186 kan kültürünü içeren çalışmalarında en sık üreyen mikroorganizmalar %71 oran ile gram-pozitif, %27.1 ile gram-negatif ve %1.8 ile *Candida* olmuştur. Gram-pozitif mikroorganizmalar üreme sıklığına göre %49.6 KNS, %15 *S.aureus* olarak saptanmıştır (156). Çalışmamızda en sık HKB etkenleri *E.faecalis* %23.9 ve *A.baumannii* %19.6 olark bulunmuştur.

Yoğun bakım ünitelerindeki ÜSE’de en sık izole edilen patojenler E.coli ve Candida türleridir (157). İnan ve ark.nın Akdeniz Üni. Tıp Fakültesi Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarında patojen olarak ilk sırayı Candida’nın aldığı bunu sırasıyla E.coli ve Klebsiella’nın izlediği bildirilmiştir (124). Şerefhanoglu ve ark.’nın genel yoğun bakım ünitesinde yaptıkları ve 31 hastayı dahil %14 ile Klebsiella spp. ve %11’lik oran ile Pseudomonas spp. üçüncü sırada yer almıştır (158). Çalışmamızda en sık ÜSE etkenleri E.coli %33.3, A.baumannii % 33.3, Candida albicans %11.1, Klebsiella pneumoniae %11.1, P.aeruginosa %11.1 ile olarak bulunmuştur.

NNIS verilerine göre son on yıl içinde cerrahi alandan en sık izole edilen patojenler; S.aureus, KNS, Enterococcuslar ve E.coli’dir (159). Bu çalışmada ise en sık etkenler P. Aeruginosa %37.5, A. Baumannii %2.5, E. Coli %2.5 ve Candida albicans %12.5 idi.

Yoğun bakım ünitelerinde HKE’den sorumlu birçok patojen izole edilmiştir. Bu patojenlerde en önemli sorun antibiyotik direnci ve yıllar içinde bu direncin artmasıdır. Dirençli suşların hastane ortamında kolonizasyonu ve sağlık çalışanları tarafından yapılan çapraz kontaminasyon sorunu giderek artmaktadır. Antibiyotik direnci hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler için önemli bir sorundur. İnan ve ark.’nın 199 -1999 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinden en sık izole edilen patojenler olan P.aeruginosa ve Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıklarında, yıllar içinde tüm antibiyotiklere karşı duyarlılıkta belirgin bir azalma olduğunu saptamışlardır (160).

Enterococcus spp. için glikopeptid direnci, tedavi seçeneklerini neredeyse kaldıran bir durumdur. VRE ilk kez 1988 yılında Fransa, İngiltere’den bildirilmiş, daha sonra pek çok ülkede saptanmıştır. Çetinkaya ve ark.nın Yıllar içinde VRE hızla artış göstermiştir (161). CDC’ye bağlı NNIS’ye bildirilen yoğun bakım ünitesi VRE enfeksiyonu 1989’da %0.4 iken 1993’te 13.6 çıkmış yani 34 kat kadar artış göstermiştir. Ülkemizde vankomisin dirençli ilk Enterococcus faecium suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi’nden bildirilmiş ve bunu diğer hastaneler izlemiştir. Ülkemiz hastanelerinde aşırı antibiyotik tüketimi, hastane kaynaklı VRE

enfeksiyonlarının yakın gelecekte önemli boyutlara ulaşabileceğini göstermektedir (162).

Çalışmamızda; izole edilen gram-negatif bakterilerden *P.aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu antibiyotik Sefoksitin %100, Colistin %100, Meropenem % 83.3, Sefepim % 72.7, Sefotaksim % 66.7, Seftadidim 61.5, TPMSMX % 60, Gentamisin % 57.1, Siprofloksasin % 53.3, Amikasin % 50, Sulparazon % 50, Sefazolin %50, Levofloksasin % 50, İmipenem % 46.2, olarak saptandı ve direnç oranının en fazla olduğu antibiyotikler ampisilin, eritromisin %100 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir.

Gür ve ark.nın Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada *Pseudomonas* türleri çalışılan antibiyotiklere oldukça dirençli bulunmuş, en etkili antibiyotik siprofloksasin (%84.2) ve tikarsilin-klavulonik asit (%50) kombinasyonudur (162). Aksaray ve ark.nın Yine Türkiye'de yapılan bir başka çok merkezli çalışmada amikasin, imipenem, piperasilin-tazobaktam *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili antibiyotik olduğu, sefepim, seftazidim ve siprofloksasinin ise %43 duyarlılık oranı olduğu bildirilmiştir (163). Ancak, çalışmamızda *Pseudomonas* türlerine en etkili antibiyotik sefoksitin, colistin olarak saptanmış olup ampisilin, eritromisin belirgin bir direnç gelişimi söz konusudur.

Çalışmamızda en sık enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Acinetobacter baumannii* ülkemizde ve dünyada antibiyotiklere hızla direnç kazanması nedeniyle önemli bir sorun haline gelmiş gram negatif kokobasildir (2). 1990 yılından itibaren yapılmış çalışmalarda direnç oranlarının giderek arttığı, rutinde sık kullanılan penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi pek çok antibiyotiğe yüksek oranda direnç geliştiği görülmektedir (164). Çalışmamızda üreyen *A.baumannii* suşlarına en etkili antibiyotikler kolistin (%97.6) olarak saptandı. Çalışmamızda da saptandığı gibi farklı araştırmacılar *A.baumannii* izolatlarına kolistin en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu bildirmişlerdir (165). Günümüzde kolistin nefrotoksisite, nörotoksisite, nöromusküler blokaj gibi ciddi yan etkileinden dolayı klinik kullanımı sorunlu bir antibiyotiktir (166).

Çalışmamızda %92 oranında saptanan imipenem direnci ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarla benzer ancak daha yüksek orana sahiptir. Balcı ve ark.nın *A.baumanii*'de imipenem direncini %49 (167), Özdemir ve ark.nın %70 (168), Kurtoğlu ve ark.nın %83 (164) olarak saptamışlardır. Güriz ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter* spp. izolatında imipeneme direnç bulunmazken (169), Rhomberg ve ark.nın 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir (170). *A.baumanii* suşlarına en etkin antibiyotiklerden biri olan imipeneme direnç oranlarının bu denli yüksek olması YBÜ enfeksiyonlarında tedavi oranını düşürmektedir.

Güney ve ark.nın meropenem direnci *A.baumanii* için %44 olarak saptanmıştır (171). Çalışmamızda bu direnç, %92.2 olmak üzere daha yüksek orandadır. Landman ve ark.nın Aminoglikozidlerden amikaside, aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha nadir direnç gelişmektedir (172). Özdem ve ark.nın %37 oranında amikasin direnci bildirilmiştir (173). Çalışmamızda % 82.1 oranda bir direnç gelişimi söz konusudur.

Özdem ve ark.'nın çalışmasında hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E.coli* kökenlerinde en fazla direncin sefoksitine (%21), *K.pneumoniae* kökenlerinde ise seftazidime (%13) karşı olduğu bildirilmiştir (173). Çalışmamızda izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında en yüksek oranda Ampisilin %100, Sefotaksim %100, Tikatsilin Klav %90, seftriakson %80, Aztreonam %76.9, Sefazolin %76.9, Seftazidim %70.6 olarak saptandı.

Avrupa ülkelerinde *E.coli* direncinin araştırıldığı bir çalışmada, 3.Kuşak sefalosporin direnci %40, aminoglikozid direnci %20-38, aminopenisilin direnci %70 üzerinde saptanmıştır (174). Ülkemizde YBÜ'lerinde yapılan çalışmalarda *E.coli*'nin seftazidime direnç oranları yüksek oranda rapor edilmiştir. Türkiye'de siprofloksasin direnci %18.8-33 arasında değişmektedir (121). Çalışmamızda *E.coli* için en dirençli antibiyotik sefazolin, seftriakson, tetrasiklin, %100 gibi yüksek bir oranda direnç gelişimi gözlenmiştir.

S.aureus insan bakteriyel patojenlerinin en virulan olanlarından biridir. Çeşitli çalışmalarda endokardit, yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve pnömoninin nedeni olarak bu organizma belirtilmiştir (175). S.aureus için metisilin direnci tüm dünyada major problemdir. Avrupada'ki birçok YBÜ'de metisilin direnci %50'nin üzerindedir ve en yüksek direnç güney Avrupa ülkelerinde görülmüştür. Çalışmamızda S.aureus %100 direnç gelişenler ampisilin, metisilin, penisilin, piperasilin, piptazobaktam, sefepim, sefoksitin, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim ve siprofloksasin olarak saptandı.



6.SONUÇLAR

Hastane enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyene yol gösterecek olan hastane enfeksiyonu sürveyansının tüm hastanelerde yapılması, her hastanenin kendi bakteri florasını tanıması ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerini belirlemesi gerekir. Hastanelerin bakteri florasını ve antibiyotik paternlerini tanıması uygun antibiyotik kullanım politikasının oluşturulmasında ve hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Yoğun bakım hastaları hastane kaynaklı enfeksiyon gelişim riskine ve yüksek mortalite oranına sahip olup enfeksiyon gelişiminden bağımsız olarak invaziv işlemlerin ve yoğun tedavi girişimlerinin yapıldığı hasta grubunu oluşturur. Enfeksiyon gelişiminde risk faktörleri üzerine çalışmaların her hastanede yapılması ve hangi faktörlerin ön planda olduğunun farkına varılması, merkezlere özgü enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitemizde hastane kaynaklı enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar, antibiyotik direnç ve duyarlılıkları tespit edilmiştir. Tüm merkezlerde olması gerektiği gibi yoğun bakım ünitemizde de enfeksiyon sürveyans çalışmaları titizlikle yapılmalı, sonuçlar doğrultusunda yeni ve etkin enfeksiyon kontrol politikaları multidisipliner bir ekip yönetiminde oluşturulmalıdır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III.Basamak Yoğun Bakım  nitesi'ndeki hastalarda gelişen hastane enfeksiyonları, etken patojenler, antibiyotik dirençleri ve duyarlılıklarının saptanmasını amaçladığımız bu çalışmamızda;

1. Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın 87'si erkek (%68) ve 41'i kadın (%32) cinsiyet idi. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

2. Hastaların cinsiyetlerine göre YBÜ yatış günü incelendiğinde; erkek hastaların kadın hastalara göre yatış günü daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. Yoğun bakım ünitemizdeki enfeksiyon hızı % 17 saptanmıştır.
4. Yoğun bakıma yatış nedenleri incelendiğinde; en sık nedenler arasında % 39,1'i Multi Travma ve % 27,3 solunum yetmezliği tanısı yer almaktaydı.
5. En uzun süre yatan hasta grubu ise serebrovasküler hastalık tanısıyla yatırılan hastalardı ($118,3 \pm 90,1$ gün). HELLP sendromu tanısıyla kabul edilen hastaların ise $36,1 \pm 26,1$ gün ile en kısa yatan hasta grubu olduğunu gördük.
6. Hastaların yoğun bakımdan çıkış durumuna bakıldığında; 128 hastanın 72'sinin şifa ile evine taburcu edildiği, 13 hastanın haliyle ilgili kliniği transfer edildiği ve 43 hastanın hayatını kaybettiği görüldü. Erkek hastaların % 50,6'sinin kadın hastaların ise % 68,3'ünün şifa ile evine taburcu edildiği bulundu. Hastaların cinsiyetlerine göre hasta çıkış dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
7. Yoğun bakım yatışını takiben gelişen enfeksiyonun risk faktörleri ile incelediğimizde Mekanik ventilasyon kullanan hastaların %56.7'i VİP ile ilişkili, idrar sonda kullanan hastaların % 65.5 ÜSE ile ilişkili olduğu, Nazogastrik tüp olanların % 50.8 VİP geliştiğini, Santral venöz katater olanlarda ise % 67.9 VİP, % 27.3 HKB geliştiği, Trakeotomi olan hastaların % 63.6 VİP ilişkili olduğu ve transfüzyon kullanan hastaların % 56.7 VİP, % 26.7 HKP ile ilişki saptanmıştır.
8. 2011-2014 yılları arasında görülen sırasıyla en sık üç enfeksiyon; ventilatör ilişkili pnömoni, hastane kaynaklı bakteriyemi ve katater ilişkili enfeksiyondur.
9. Çalışmamızda en sık izole edilen ilk üç etken mikroorganizma; A.baumannii, K.pneumoniae ve P. aeruginosa olmuştur.

10. *A.baumannii*'nin en yüksek direncin (%100) görüldüğü antibiyotikler eritromisin, metisilin, penisilin, tobramisin, tikatsilin klav ve doripenem karşı olmuştur. En düşük direnç % 0 vankomisin ve % 2.4 colistine karşı olmuştur.

11. *K.pneumoniae* en yüksek direnç (%100) ampisilin ve sefotaksime karşı olmuştur.En düşük direnç % 0 colistin ve % 11.8 imipeneme karşı olmuştur.

12. *P.aeruginosa* için en yüksek direnç (%100) ampisilin, ve eritromisin karşı olmuştur. En düşük direnci (%0) sefoksitin ve colistine karşı olmuştur.

13. *E.coli* ise en yüksek direnç oranı %100 ile sefazolin, tetrasiklin, seftriakson ve tikatsiline karşı olmuştur. En düşük direnç % 9.1 imipenem, meropenem ve %11.1 amikasin karşı olmuştur.

14. *E.fecalis* suşlarının en yüksek direnç (%100) oranları aztreonam, sefazolin, sefotaksim, teikoplanin ve TPM-SMX direnci bulunmuştur. En düşük oranı (% 0) linezolid, moksifloksasin, piperasilin, sefoksitin, colistin, daptomycin, %10 ile amikasin ve vankomisine karşı olmuştur.

15. *S.aureus* ise en yüksek direnç (%100) ampisilin, metisilin, penisilin, piperasilin, piptazobaktam, sefepim, sefoksitin, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim ve siprofloksasin karşı olmuştur. En düşük direnç (%0) linezolid, moksifloksasin, vankomisin, colistin ve daptomycine karşı olmuştur.

16. *S.epidermidis* en yüksek direnç (%100) oranları ampisilin eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, teikoplanin ve TPM-SMX karşı olmuştur. En düşük direnç (%0) amikasin, aztreonam, imipenem, levofloksasin, linezolid, meropenem, sefepim, seftazidim, siprofloksasin ve vankomisine karşı olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Spencer RC, Prevalence studies in nosocomial infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1992; 11: 95-98.
2. Gündeş S, Vahaboğlu H. Acinetobacter türleri ve Acinetobacter ile gelişen enfeksiyonlar. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2003; 6: 147-56.
3. Pittet D, Tarara D, Richard P. Nosocomial Bloodstream Infection in Critically Ill Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs and Attributable Mortality. *Jama* 1994; 27: 1598-01.
4. Pollock, Evelyn MD, Lee MD, et al. Use of the Pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Critical care medicine* 1991; 19: 160-5.
5. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive care medicine* 2003; 29: 1482-8.
6. Vallés J, Mariscal D, Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2005; 23: 30-36.
7. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Archives of internal medicine* 1988; 148: 1161-8.
8. Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, et al. Multiple nosocomial infections an incidence study. *American journal of epidemiology* 1989; 130: 769-80.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 2009; 302: 2323-9.
10. Biswal S, Mishra P, Malhotra S, et al. Drug utilization pattern in the intensive care unit of a tertiary care hospital. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46: 945-51.
11. Ok G, Gazi H, Tok D, et al. Surveillance of Nosocomial Infections in Celal Bayar University Anesthesiology Intensive Care Unit.

12. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 1992; 41: 783.
13. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40: 219-23.
14. Eggimann P, Didier P. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120: 2059-93.
15. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama* 1995; 274: 639-644.
16. Janis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *The American journal of medicine* 1991; 91: S185-91.
17. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) report. Data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997: A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25: 477-87.
18. Lee MK, Chiu CS, Chow VC, et al. Prevalence of hospital infection and antibiotic use at a university medical center in Hong Kong. *Journal of Hospital Infection* 2007; 65: 341-7.
19. Sancak B, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri hastalarında metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı kolonizasyon ve enfeksiyon. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1999; 33: 266-7.
20. Fawley WN, Parnell P, Hall J, et al. Surveillance for mupirocin resistance following introduction of routine peri-operative prophylaxis with nasal mupirocin. *Journal of Hospital Infection* 2006; 62: 327-32.
21. Öztoprak N, Çevik MA, Akıncı E. ve ark. Yoğun bakım ünitesinde gelişennazal metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ve risk faktörleri. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2005; 9: 95-100.

22. Corea E, Silva T, Perera J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka. *Journal of Hospital Infection* 2003; 55: 145-8.
23. Marshall C, Harrington G, Wolfe R, et al. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large intensive care unit. *Infection Control* 2003; 24:322-6.
24. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004; 48: 275-80.
25. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (Including *Staphylococcal Toxic Shock*) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 2321-51.
26. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgraduate medical journal* 2002; 78: 385-92.
27. CDC HICPAC. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. 2006.
28. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 520-32.
29. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114: 107-12.
30. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 686-07.
31. Yurtsever GS, Şener AG, Pehlivan M, et al. izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonu. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2006; 10: 178-81.
32. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is price to pay. *Critical Care* 2008; 12: 1-7.
33. Töreci K. *Pseudomonas* Cinsindeki Bakterilerin Tanısı. *Klinik Dergisi* 1989; 2: 100-119.

34. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clinical Infectious Diseases*, 2006; 43: S43-8.
35. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Current opinion in infectious diseases* 2005; 18: 306-13.
36. Paterson DL. Serious infections in the intensive care unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: S41-2.
37. Akova M. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları. *Flora* 1997; 1:61-5.
38. Murray CK, Hospenthal DR. *Acinetobacter* infection in the ICU. *Critical care clinics*, 2008; 24: 237-48.
39. Bahar H, Esen N, Söyletir G, et al. *Acinetobacter* ve Diğer nonfermentatif basiller Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1618-23.
40. Agodil A, Zarrilli R, Barchitta M, Anzaldi A, Di Popolo A, Mattaliano A, Ghiraldi E, Travalì S. Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clinical microbiology and infection* 2006; 12: 241-7.
41. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ and the French and Portuguese ICU Study Groups. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *Jama* 1999; 281: 67-71.
42. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *Jama* 2003; 289: 885-8.
43. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases* 2006; 43: p. S62-9.
44. Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends in microbiology* 2006; 14: 413-20.
45. Uzun Ö. Kanser hastalarında görülen fungal enfeksiyonlar. *Flora* 1998; 3: 14-24.

46. Beck-Saque CM, Jarvis WR. National nosocomial infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *The Journal of infectious diseases* 1993; 1247-51.
47. Hosoglu S. Yogun bakım ortamında yeni ve yeniden önem kazanan mikroorganizmalar: Yeni ve yeniden sorun olan mantarlar. *Yoğun Bakım Derg* 2002; 2: 50-4.
48. Doebbeling BN, Hollis RJ, Isenberg HD, Wenzel RP, Pfaller MA. Restriction fragment analysis of a *Candida tropicalis* outbreak of sternal wound infections. *Journal of clinical microbiology* 1991; 29: 268-70.
49. Isenberg HD, Tucci V, Cintron F, Singer C, Weinstein GS, Tyras DH. Single-source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. *Journal of clinical microbiology* 1989; 27: 2426-8.
50. Ener B. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak mantarlar. Ustaçelebi ş (ed.) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*(içinde), Günes Kitabevi Ankara 1999: 1123-7.
51. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infectious disease clinics of North America*, 1997; 11: 479-96.
52. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clinical microbiology reviews* 1993; 6: 428-42.
53. Bergen GA, Toney JF. Infection versus colonization in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 17-33.
54. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Annals of Internal Medicine*, 2002; 136: 834-44.
55. Bergen GA, Toney JF. Colonization vs infection in the critical care unit. In: Cunha BA (ed). *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. New York: Marcel Dekker, Inc 1998: 17-33.

56. Safdar N, Maki DG, Crnich CJ. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care* 2005; 50: 725-41.
57. Pittet D, Harbarth SJ. The intensive care unit: Part A. HAI Epidemiology, risk factors, surveillance, engineering and administrative infection control practice, and impact. In: Jarvis WR (ed.) *Hospital Infections*. 5th eds, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2007: 373-95.
58. Johanson WG, Pierce AK, Sanford J. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. *New England Journal of Medicine*, 1969; 281: 1137-40.
59. Schimpff SC, Miller RM, Polkavetz S, et al. Infection in the severely traumatized patient. *Ann Surg* 1974; 179: 352-57.
60. Atherton ST, White D. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *The Lancet* 1978; 312: 968-69.
61. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: a prospective study based on genomic DNA analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997; 156: 1647-55.
62. Dent A, Toltzis P. Descriptive and molecular epidemiology of Gram-negative bacilli infections in the neonatal intensive care unit. *Current opinion in infectious diseases*, 2003; 16: 279-83.
63. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clinical infectious diseases* 2004; 39: 219-26.
64. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infection Control* 2005; 26: 575-9.
65. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *CHEST Journal* 1994; 105: 878-84.

66. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 158: 1839-47.
67. Bergmans DC, Bonten NJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 164: 382-88.
68. Grundmann H, Barwolff S, Tami A, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Critical care medicine* 2005; 33: 946-51.
69. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Surgical site infections guideline. www.rcog.org.uk. 2008: p. 30-32.
70. Richard MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical care medicine* 1999; 27: 887-92.
71. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in coronary care units in the United States. *The American journal of cardiology* 1998; 82: 789-93.
72. Biberoğlu K. Yoğun bakım infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora Dergisi* 1997; 2: 79-84.
73. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet* 2003; 361: 2068-77.
74. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Annals of internal medicine* 1998; 129: 433-40.
75. Chandrasekar PH, Krause JA, Mathews MF. Nosocomial infections among patients in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med* 1986; 14: 508-10.
76. Appelgren P, Hellström I, Weitzberg E, et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2001; 45: 710-19.

77. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, et al. Yoğun bakım infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2000; 5: 229-37.
78. Haley R W, Hightower A W, Khabbaz R F, et al. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in U.S.A hospitals. *Ann Intern Med* 1982; 97: 297-08.
79. Archer G L, Climo M W. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38: 2231-7.
80. Allen K D, Anson J J, Parsons L A, et al. Staf carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the home environment, a case report. *J. Host. Infect* 1997; 35: 307-11.
81. Cox R A, Conquest C. Strategies for the management of healthcare staff colonized with epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection* 1997; 35: 117-27.
82. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 11th informational supplement M100-S11; Villanova, Pa, 2001.
83. Moranan MC, Moreria B, Boyle S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-49.
84. Carbon C. MRSA and MRSE: is there an answer. *Clinical Microbiology and Infection*, 2000; 6: 17-22.
85. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. The Gram positive cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococci-Like" Bacteria. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Lippincott 1997:577-629
86. Facklam RR, Sahm DF. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Sixth edition. ASM Press. Washington 1995: 308-15.
87. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *The American journal of medicine* 1991; 91: S72-75.

88. Erbek S, Özakın C, Gedikoğlu S. Enterokok suşlarında saptanan yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direnci. *Hastane Enfeksiyon Derg* 2002; 6: 142-9.
89. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, et al. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *Ankem Derg* 2004; 18: 49-52.
90. Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. *Aproved Standart M2-A6 Vol: 18 No:1*, 1998.
91. Murray BE, Vancomycin-resistant enterococcal infections. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 710-21.
92. Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1697-704.
93. Töreci K. *Escherichia* türleri. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds, *enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, cilt 2, 2. baskı Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 1564-74.
94. Erdem B “*Enterobacteriaceae*” Prof. Dr. şemsettin Ustaçelebi, *Temel ve Klinik mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi 1999; 1: 471-515.
95. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* : Our worst nightmare? *Clin infect Dis* 2002; 34: 634-40.
96. Gür D. Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). *Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri enfeksiyonları*. Ankara 2004: 69-83.
97. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 223-32.
98. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical Research* 2001; 18: 1391-9.
99. Gür D. Hastane enfeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1997; 1: 38-45.
100. Ulusoy S. *Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi (Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi)*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2005.

101. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, J Hosp Infect 2009; 73: 345-54.
102. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, Lancet Infect Dis 2008; 8: 159-66.
103. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in the CTX-M era: a new clinical challenge, Clin Infect Dis 2006; 43: 1407-14.
104. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care hospital, J Microbiol Immunol Infect 2007; 40: 45-9.
105. Erdem B. Pseudomonaslar, “Ustaçelebi ę, Mutlu G, imir T(eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji” kitabında s.551-8, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
106. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002, Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 431-6.
107. Bonten M, Weinstein R. Transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units don’t go near the water, Crit Care Med 2002; 108. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 5th ed. p.357-67, Elsevier, Philadelphia (2005).
108. Bonten M, Weinstein R. Transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units don’t go near the water, Crit Care Med 2002; 30(10):2384-5.
109. Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. Pseudomonas ve Acinetobacter suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması, enfeksiyon Derg 2005; 19: 101-5.
110. Vahapoğlu H, Akhan SÇ: Pseudomonas aeruginosa ve diğer Pseudomonas türleri, “Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, 3. baskı” kitabında s. 2175-86, Nobel Tıp Kitabevleri, istanbul (2008).

111. Yorgancıgil B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları, Turgut Özal Tıp Merkezi Derg 1999;6:176-82.
112. Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algün Ü, et al. Pseudomonas aeruginosa suşlarının antimikrobiklere direnci, infeksiyon Derg 2005; 19: 353-6.
113. Allen DM, Hartman BJ. Acinetobacter species, “Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed.” kitabında s.2339-44, Churcill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
114. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, et al. Nozokomiyal Acinetobacter infeksiyonları, Flora 1999; 4: 170-6.
115. Saltoğlu N. Acinetobacter baumannii infeksiyonları ve tedavisi, XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve infeksiyon Hastalıkları Kongresi kitabında s.204-7, Antalya (2007).
116. Borgmann S, Wolz C, Gröbner S ve ark. Metallo- β -lactamase Expressing Multi-Resistant Acinetobacter baumani transmitted in the operation area. Journal of Hospital Infection 2004; 57: 308-15.
117. Ersavaş H. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul ilaca dirençli Acinetobacter baumannii suşlarına in vitro etkileri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta (2009).
118. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 321-33.
119. Akalın H. Kolistin, ANKEM Derg 2007; 2: 26-8.
120. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU, Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 366-9.
121. Yücesoy M, Yulig N, Kocagöz S. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. Journal of Chemotherapy 2000; 12: 294-8.
122. Güzel TÖ, Tozlu KD, Dizbay M, et al. Hastane kaynaklı Escherichia coli ve Klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Dergisi 2008; 22: 188-92.

123. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, et al. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı and sonuçları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006; 5-9
124. İnan D, Saba R, Keskin S, et al. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. Yoğun Bakım Derg 2002; 2: 129-35.
125. Hocaoglu Ünlü S: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonlarının İrdelenmesi. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji A.D 200 (yayınlanmamış), 40-2.
126. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S. Device-associated hospital- acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consotium (INCC). J Hosp Infect 2007; 65: 251-7.
127. Cevik MA, Yılmaz GR, Erdiñç FS, et al. Relationship between nosocomial infection and mortality in o neurology intensive care unit in Turkey. J Hospital Infection 2005; 59: 324-30.
128. Yoloğlu S, Durmaz B, Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units. Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya Turkey. New Microbiol 2003; 26: 299-03.
129. Durmaz B, Durmaz R, Otlı B, et al. Nosokomial infections in a new medical center, Turkey. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 534-6.
130. Spencer RC. Epidemiolgy of infection in ICUs. Intensive Care medicine 1994; 20: 2-6.
131. Leone M, Albanese J, Garnier F, Sapin C, Barrau K, Bimar MC. Risk factors of nosocomial catheter associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. Intensive Care Med 2003; 29: 23-41.
132. Girou E, Stephan F, Novara A, et al. Risk factors and outcome of nosocomial infections: Results of a matched case control study of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1151-8.
133. Rosales L, Molinar Ramos F, Dominguez-Cherit G, et al. Prevalance of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. Crit Care Med 2000; 28: 1316-21.

134. Meriç M, Willke A, Çağlayan Ç, et al. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2005; 58: 297-302.
135. Toejada AA, Bello DS, Chacon VE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2001; 29: 304-9.
136. Torres A, ElEbiary M, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 287-301.
137. Akalın H. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları: Risk faktörleri ve Epidemiyoloji. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2001; : 5-16.
138. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965-70.
139. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 55-60.
140. Barcellina F, Gasco E, Rello J, et al. Antibacterial treatment of intensive mechanical ventilation associated pneumonia. *Drugs Aging* 2000; 18: 189.
141. Büke. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Enfeksiyonların Değerlendirilmesi. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2005; 19: 62-73.
142. Alp E, Güven M, Yıldız O, et al. Incidence, risk factors, and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units ; a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 13: 17.
143. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003 ;29: 1482-8.
144. Inan D, Saba R, Keski S. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde hastane enfeksiyonları surveyansı: Alet kullanım ve alet ilişkili enfeksiyon oranları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2004; 8: 50-6.
145. Çelebi G, Pişkin N, Aydemir H. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi'nde hastane enfeksiyonları surveyansı. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2006; 10: 182-90.

146. Marschall J. Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 2008; 36: 172-77.
147. Küçükateş E, Kocazeybek B. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001; 31: 19-22.
148. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 17: 582-91.
149. Dikici N, Korkmaz F, Dalı. Konya Numune Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen Hastane infeksiyonları: 3 yıllık Deneyim. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2009; 23: 163-7.
150. Erdinc FS, Yetkin MA, Ataman Hatipoglu C, et al. Five-year surveillance of nosocomial infections in Ankara Training and Research Hospital. *J Hosp Infect* 2006; 64: 391-6.
151. Gürbüz A, Sungurtekin H, Gürbüz M, et al. Anestezi yo un bakım ünitesinde görülen hastane enfeksiyonları. *J Turk Soc Int Care Med* 2010; 8: 6-12.
152. Namıduru M, Güngör G, Karaoğlu I, et al. Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *Journal of International Medical Research* 2004; 32: 78-83.
153. Sevinç C, Uysal Ü, Kılınç O. Clinical and bacteriological features of hospital acquired pneumoniae. *ERS Annual Congress abstract Book* 2001.
154. Uzel S, Çağatay A, Özsüt H. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik* 1999; 12: 60-4.
155. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92.
156. Yurtsever SG, Baran N, Afşar İ, et al. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klinik Derg* 2006;19: 56-9.

157. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15: 281-5.
158. Şerefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, et al. Genel yoğun bakım ünitesinde görülen semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarının etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 2007; 20: 88-91.
159. Dizbay ve ark. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde 2006-2007 Yıllarında Saptanan İnvaziv Araç İlişkili Enfeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 140-5.
160. İnan A. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı: Alet Kullanım ve Alet İlişkili Enfeksiyon Oranları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2004; 2: 50-6.
161. Çetinkaya Y. Vankomisin Dirençli Entcrokoklar: Epidemiyoloji ve Kontrol. *Flora* 2000; 5: 24-33.
162. Gür D, Ünal S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıkları *Flora* 1996; 3: 153-9.
163. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E. Surveillance of Antimicrobial Resistance Among Gram-negative Isolates from Intensive Care Units in Eight and. Hospitals in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
164. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, et al. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25: 35-41.
165. Ulusoy S, Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2006; 20: 117-9.
166. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, et al. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2009; 23: 177-81.
167. Eser ÖK, Kocagöz S, Ergin A, et al. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni gram negatif basillerin değerlendirilmesi. *and İ.D.* 75-80.

168. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, et al. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM 2009; 23: 127-32.
169. Güriz H, Aysev D, Yavuzemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinebacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyoloji Bulvarı 1999; 33:289-96.
170. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10 year experience in the United States (1999-2008). Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 65: 414-26.
171. Güney M, Bedir O, Kılıç A, et al. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Dergisi 2011; 53: 199-22.
172. Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumonia* in Brooklyn. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 78-82.
173. Özdem B, Gürelık FÇ, Çelıkbilek N, et al. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin direnç profilleri. Mikrobiyoloji Bulvarı 2011; 4 : 26-34.
174. EARSS Annual Report 2007:146-7
175. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moidudin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis 1995; 5: 9-17