

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ALINAN ÖRNEKLERDEN İZOLE
EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARI VE DİRENÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aytekin KOÇYİĞİT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Nurhan BİLEN

ERZURUM - 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 16.03.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E. 1700082459 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Aytekin KOÇYİĞİT'in "Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan Alınan Örneklerden İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları ve Dirençlerinin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 21.03.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Murhan BİLEN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TABLolar DİZİNİ	ii
ONAY	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Görülen Enfeksiyonlar	4
2.2. En Sık Yoğun Bakım Enfeksiyonu Oluşturan Mikroorganizmalar	6
2.2.1. Nonfermantatif Mikroorganizmalar	6
2.2.2. Enterobacteriaceae spp.....	7
2.2.3. Staphylococcus spp.....	8
2.2.4. Enterococcus spp.....	9
2.3. Mikroorganizmalarda Direnç Gelişim Mekanizmaları.....	10
2.4. Mikroorganizmaların Kolonizasyonu ve Enfeksiyon Gelişimi	11
2.5. Yoğun Bakım Ünitelerinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlerle Oluşan Risk Faktörleri.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. İstatiksel Değerlendirme	17
4 BULGULAR.....	19
4.1. Oluşan Enfeksiyonların Dağılımı.....	22
4.2. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Mikroorganizmalar	23
4.3. Tespit Edilen Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Direnç Oranları	25
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, YBÜ'ye yatışındaki tanıları, kabul edildikleri klinikler	21
Tablo 2. Enfeksiyon gelişen hasta sayısı, enfeksiyon atak sayısı, yoğun bakım enfeksiyon hızı	22
Tablo 3. İnvaziv girişime bağlı enfeksiyonların dağılımı.....	22
Tablo 4. Oluşan Enfeksiyonların Dağılımı.....	23
Tablo 5. YBÜ'de üreyen mikroorganizmaların sistemlere göre dağılımı	25
Tablo 6. En sık üreyen M.O.'ların antibiyotik dirençleri yüzdesi, Her M.O. için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve drenç oranları.....	29

ONAY

“Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan Alınan Örneklerden İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları ve Dirençlerinin Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 04.07.2015 tarih ve 02 No’lu oturumunun 2 nolu kararına göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 13.04.2016 tarih 2 no’lu oturumunun 19 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.10.2016 tarih ve 6 no’lu oturumunun 8 no’lu kararı ile Yrd. Doç. Dr. Nurhan BİLEN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Aytekin KOÇYİĞİT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup onay verilmiştir.

KISALTMALAR

APACHE	: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
DM	: Diyabetes Mellitus
EMB	: Eozin Metilen Blue
EPIC	: Nokta Prevelans Çalışması
ESBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
HE	: Hastane Enfeksiyonu
HKB	: Hastane Kaynaklı Bakteriyemi
HKE	: Hastane Kaynaklı Enfeksiyon
HKP	: Hastane Kaynaklı Pnömoni
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KİE	: Katater İlişkili Enfeksiyon
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MRKNS	: Metisilin Drençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	: Metisilin Drençli Stafilokokus Aereus
MSKNS	: Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MSSA	: Metisilin Duyarlı Stafilokokus Aereus
MV	: Mekanik Ventilasyon
NİMV	: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
SENIC	: Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VİP	: Ventilasyon İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisin Drençli Enterokok

YB	: Yoğun Bakım
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YDE	: Yumuşak Doku Enfeksiyonu
YDGD	: Yüksek Düzey Gentamisin Drenci
YDSD	: Yüksek Düzey Streptomisin Drenci



ÖZET

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan Alınan Örneklerden İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları Ve Dirençlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden alınan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların tespit edilmesi antibiyotik duyarlılık ve direnç oranlarının belirlenmesidir. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine ait floranın tespit edilmesi ve bu flora için uygun zaman kaybetmeden kombine ampirik antibiyotik tedavisi başlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 1629 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan alınan çeşitli mikrobiyolojik kültür örneklerinde üreme tespit edilen 568 hasta çalışmaya alındı. Veriler hastane sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilecektir. Hastaların kültüründe üreme tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık ve direnç oranlarının hesaplanması planlandı. Verilerin analizinde IBM SPSS statics 24.0 istatistik programından yararlanılacaktır.

Bulgular: Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak takip edilen 1629 hasta dosyası retrospektif incelendi. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine kabul edildikten sonra alınan kültür örneğinde üreme olan 568 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 277'si (%48,7) kadın, 291'i (%51,3) erkekti. Yaş ortalaması $65,7 \pm 17,3$ olarak hesaplandı. En çok 194 (%34,1) hasta ile Acil Polikliniğinden direkt yoğun bakıma kabul edilmiştir. Yoğun bakıma en sık kabul edilme nedenleri 398 (%27,8) hasta kabulü ile solunum sıkıntısı olarak tespit edildi. Kabul edilen hastalarda en sık komorbid hastalık ise 351 (%35,6) oran ile malignite idi. Dahiliye yoğun bakım enfeksiyon atak sayısı 706 olarak tespit edildi. Dahiliye yoğun bakım enfeksiyon hızı ise %43,3 olarak hesaplandı. En sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlar içinde 224 (%31,7) atak sayısı ile hastane kaynaklı bakteriyemi (HKB) olarak tespit edildi. HKB'lerin en sık nedenleri gram(-) mikroorganizmalar olarak saptandı. Gram(-) enfeksiyon etkenlerinden ise *A.baumannii* tespit edildi. Gram(+) mikroorganizmalar içerisinde en sık *metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS)* enfeksiyon etkeni olarak tespit edildi. En çok izole edilen mikroorganizmalar; 230 adet *A.baumannii*, 202 adet *MRKNS*, 154 adet *non-albicans candida*, 99 adet *K.pneumoniae*, 92 adet *Enterococcus spp.*, 61 adet extended spectrum beta laktamase pozitif (ESBL+) *E.coli*, 53 adet extended spectrum beta laktamase negatif (ESBL-) *E.coli*, 51 adet *P.aeruginosa* olarak tespit edildi.

A.baumannii birçok antibiyotiğe dirençli olarak tespit edildi. Yüksek direnç oranları görülen antibiyotikler arasında %99,1 seftazidim, %98,5 sefazolin, %92,6 imipenem, %96,2 ciprofloksacin, %92,6 piperacillin+tazobactam, %5,3 tigesiklin, %0 colistin sayılabilir. Sonuç olarak sadece colistine %100 duyarlıdır.

MRKNS'de bazı direnç oranları; %98,1 penicillin, %96,6 sefoksitin, %85,6 eritromisin, %1,4 vancomisin, %1,4 linezolid örnek olarak sayılabilir.

K.pneumoniae'de bazı direnç oranları; %95,7 ampisilin, %91,7 seftazidim, %90,7 sefotaxim, %11,2 amikasin, %7,6 tigesiklin, %0 colistin olarak tespit edildi.

Entereococcus spp.'de direnç oranları; %100 imipenem, %88,8 klindamisin, %85,8 ampisilin, %6,2 teikoplanin, %1,1 vancomisin, %1,1 linezolid olarak bulundu.

E.coli (ESBL+)'de direnç oranları; %100 ampisilin, %96,6 sefepim, %98,1 sefotaxim, %36,7 gentamisin, %6,7 amikasin, %6,6 imipenem, %0 tigesiklin, %0 colistin olarak tespit edildi.

E.coli (ESBL-)'de bazı direnç oranları; %90,9 ampisilin, %62 ciprofloksacin, %45,4 sefazolin, %18,6 gentamisin, %11,5 imipenem, %0 amikasin, %0 tigesiklin, %0 colistin olarak tespit edildi.

P.aeruginosa'da bazı direnç oranları; %100 ampisilin, %100 sefazolin, %45,1 imipenem, %81,8 tigesiklin, %80 sefperazon+sulbactam, %10 amikasin, %0 colistin olarak görüldü.

Sonuç: Hastanede yatan hastaların yatış süreleri uzadıkça HKE gelişme riski artmaktadır. Özellikle dahiliye yoğun bakıma alınan hastaların genel durumlarının kötü olması ve komorbid hastalıklarının bulunması HKE gelişme riskini artırmaktadır. Hastane surveyans çalışmalarının çok sıkı takip edilmesi ve yıllık güncellenmesi önem arz etmektedir. Özellikle yoğun bakımda görülen mikroorganizmaların direnç oranları çok yüksek seyretmektedir. Kontaminasyonu önlemek için özellikle el yıkama alışkanlığı oluşturmak amaçlı eğitimler düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım, Yoğun Bakım Enfeksiyonları, Antibiyotik, Antibiyotik Dirençleri, Yoğun Bakım Mikroorganizmaları.

ABSTRACT

The Evulation of the Antibiotic Sensitivity and Resistance of the Microorganisms Which Were Isolated From the Examples of the Patients in the Intensive Care Unit of General Medicine

Purpose: The aim of this research is to detect the microorganisms from the cultures of the various clinical examples and to define the antibiotic sensitivity and resistance ratios of the patients followed in the atatürk university medical faculty intensive care unit of general medicine. It is aimed to detect the flora of intensive care unit of general medicine and to start the suitable combined ampirical antibiotic therapy as soon as possible.

Material and Method: In this study the files of 1629 patients were examined who were followed in the Ataturk University Medical Faculty intensive care unit of general medicine. 568 patients were taken into the study who have positive microbiological culture tests. Datas were collected from the hospital information system and the patients' files by retrospectively. The determination of antibiotic sensitivity and resistance ratio of the isolated microorganisms from the patients' cultures were planned. In the analysis of the data IBM SPSS statics 24.0 istatistic programme was used.

Findings: The 1629 patient files were examined retrospectively who were followed in the intensive care unit of general medicine. 568 patitents were taken into the study who have positive microbiological culture tests after they were accepted to the intensive care unit of general medicine. Of the patients' 277 (%48,7) were women, 291 (%51,3) were men.

The mean age was $65,7 \pm 17,3$. Most patients 194 (%34,1) were accepted directly from the emergency unit to the intensive care unit of general medicine.

The most acceptance reason of the intensive care unit was the respiratory problems 398 (%27,8). The most comorbidity was the malignancies with the 351 (%35,6) ratio.

The infection attack number was detected as 706 in intensive care care unit of general medicine. The infection speed was measured as %43,3. By the 224 (%31,7) attack numbers HAB was detected as the most seen HAI. The most seen reasons of HAI were

defined as gram(-) microorganisms. The most agent of gram(-) infection was defined as *A.baumannii*. The most seen agent of gram(+) infection was defined as *MRCNS*.

The most isolated microorganisms were; 230 *A.baumannii*, 202 *MRCNS*, 154 *non-albicans candida*, 99 *K.pneumoniae*, 92 *Enterococcus spp.*, 61 *E.coli (ESBL +)*, 53 *E.coli (ESBL-)*, 51 *P. aeroginoase*.

A.baumannii was detected as resistant to many antibiotics. Among the high resistance antibiotic ratios were; %99,1 ceftazidime, %98,5 cefazoline, % 92,6 imipenem, %96,2 ciprofloxacin, %92,6 piperacillin+tazobactam, %5,3 tigecycline, %0 colistin. As a result only colistin was %100 sensitive.

Some resistance ratios in *MRCNS* were; %98,1 penicillin, %96,6 ceftazidime, %85,6 erythromycin, %1,4 vancomycin, %1,4 linezolid.

Some resistance ratios in *K.pneumoniae* were; %95,7 ampicillin, %91,7 ceftazidime, %90,7 cefotaxime, %11,2 amikacin, %7,6 tigecycline, %0 colistin.

The resistance ratios in the *Enterococcus spp.* Were; %0 imipenem, %88,8 clindamycin, %85,8 ampicillin, %6,2 teicoplanin, %1,1 vancomycin, %1,1 linezolid.

The resistance ratios in the *E.coli (ESBL+)* were; %100 ampicillin, %96,6 cefepime, %98,6 cefotaxime, %36,7 gentamycin, %6,7 amikacin, %6,6 imipenem, %0 tigecycline, %0 colistin.

Some resistance ratios in the *E.coli (ESBL-)* were; %90,9 ampicillin, %62 ciprofloxacin, %45,4 cefazoline, %16,6 gentamycin, %11,5 imipenem, %0 amikacin, %0 tigecycline, %0 colistin.

Some resistance ratios in the *P.aeroginosae* were; %100 ampicillin, %100 cefazoline, %45,1 imipenem, %81,8 tigecycline, %80 ceftazidime+sulbactam, %10 amikacin, %0 colistin.

Results: If the patients' duration time in hospital elongates, the risk of HAI occurrence increases. The bad medical status and comorbid diseases of the patients in intensive care unit of general medicine increases the risk of the HAI occurrence.

The hospital surveyance works should be followed carefully and the annual updates should be done. Especially the resistance ratios of microorganisms in the intensive care unit are seen too high. In order to prevent the contamination the workshops should be organized to make handwashing habit.

Key Words: Intensive care, Intensive care unit infections, Antibiotics, Antibiotic resistnace, Intensive care unit microorganisms.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanelerde yatarak tedavi gören hastaların sadece %5-10'unun yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi görmelerine rağmen, tüm hastane enfeksiyonlarının (HE) %20-25'i bu birimlerde görülmektedir. Bu ünitelerin HE oranları, diğer cerrahi ya da medikal kliniklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir. HE'leri hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Özellikle YBÜ gibi yüksek riskli alanlarda yatan hasta grubunda ciddi tehdit oluşturmaktadır (1).

YBÜ'de tedavi edilen hastalar çoğunlukla, girişimsel işlemlerin uygulandığı, altta yatan hastalıklar nedeniyle uzun süre hastanede yatan ve genellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanan hastalardan oluşmaktadır. Enfeksiyöz etkenlere karşı dirençte büyük önemi olan fiziksel ve mekanik bariyerlerin girişimsel işlemler sırasında bütünlüğü bozulmaktadır (2).

YBÜ, organların işlevleri gereği klinik seyri ciddi olan hastaların takibe alındığı, santral venöz kateter, üriner kateter ve invazif yada non-invazif mekanik ventilasyon gibi girişimsel işlemlerin uygulandığı yerlerdir. Bu ünitelerde takip ve tedavi edilen hastalarda uygulanan bu girişimler, uzun süreli hastane yatışları, dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve zaman içinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha çok kullanılması gibi sebeplerden dolayı hastane enfeksiyonlarına YBÜ'de daha sık rastlanmaktadır (3).

Bakteriler, değişen antibiyotik tedavisine hızla adapte olarak yeni direnç mekanizmaları geliştirirler (4).

YBÜ'de gelişen hastane enfeksiyonları, zaman içinde sürekli değişen ve sürekli gözetim gerektiren dinamik bir süreçtir. Bu nedenle, bütün merkezlerin kendi hastane enfeksiyon oranlarını, etken mikroorganizmaları ve bunların direnç profillerini bilmesi, enfeksiyon kontrol çalışmalarının geliştirilmesine, doğru antibiyotik kullanımına ve sürekli yakından takip edilen bilinçli bir mücadeleye zemin hazırlayacaktır (3).

Hem ampirik hem de kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavisi için, tüm hastanelerde enfeksiyon etkenlerinin vücudun farklı bölgelerine göre duyarlılık paternleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda güncel tutulmalıdır (5).

Yapmış olduğumuz bu retrospektif çalışma; Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 2010-2017 yılları arasında yatarak tedavi edilen hastalardan alınan çeşitli örneklerden izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ve dirençlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde meydana gelen enfeksiyonlarda en sık hangi mikroorganizmaların olabileceği ve tedavi konusunda klinisyene ışık tutması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Hastane Enfeksiyonları (HE); herhangi bir enfeksiyon hastalığı kuluçka döneminde olmayan ve enfeksiyonu bulunmayan hastada, hastaneye yatışından itibaren 48-72 saat sonra veya taburcu olduktan 10 gün sonrasına kadar geçen süre içerisinde enfeksiyon oluşması anlamına gelmektedir (6).

Son dönemde enfeksiyon kontrol komitelerinin oluşturulması, bilinçli antibiyotik kullanımı ve alınması gereken önlemler konusunda bilinçlendirme eğitimlerinin yapılması nozokomiyal enfeksiyonlarla ilgili farkındalığa yol açmıştır (7).

Yoğun bakım ünitesinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar, hastalarda iyileşme sürecini zorlaştıran, mortalite ve morbidite artışına neden olan ciddi komplikasyondur. Bu hastaların yatış sırasında performansındaki ağır tabloya ek olarak, komorbiditeleri, yoğun bakım ünitesine yatışları öncesinde ya da sırasında geçirdikleri cerrahi girişimler, monitörizasyon ve tedavi maksatlı uygulanan invaziv girişimler hastaların enfeksiyonlara açık hale gelmesine neden olmaktadır. Böyle hastalar predispozan faktörlerin de etkisiyle sepsis ve organ yetmezliği gelişmesine yatkındırlar. Ayrıca, yoğun bakım ünitesinde çoğul antibiyotik direçli mikroorganizmalardan oluşan florası, bu enfeksiyonların tedavisinde sıkıntılar yaşanmasına neden olmaktadır (8).

Yoğun bakıma alınan hasta; yaşının 70'in üzerinde olması, şok veya koma hali, steroid kullanımı, kemoterapi uygulaması, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin 3 günden fazla olması, önceden aldıkları antibiyotik tedavileri, mekanik ventilasyonun 48 saatten uzun olması ve invaziv monitörizasyon uygulamaları, üriner kateterin değişimi 10 günden fazla olması, akut böbrek yetmezliği, kafa travması veya politravma, cerrahi müdahale geçirilmiş olması nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskini ciddi olarak artıran nedenlerdir (8).

Sinüzit, menenjit, endokardit, pnömoni (ventilatör ilişkili pnömoni), peritonit, üriner enfeksiyonlar (üriner katater ilişkili enfeksiyonlar), intravenöz veya arteriyel kateter ilişkili enfeksiyonlar, cerrahi geçiren hastalarda yara yeri enfeksiyonları yoğun bakım hastalarında sık rastlanan ve sepsis nedeni olan nozokomiyal enfeksiyon odakları olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Nozokomiyal bakteriyemi ataklarının %45'i yoğun bakım hastalarında görülmesi nedeniyle önemli tehdit oluşturmaktadır. YBÜ'de takip ve tedavisi yapılan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonların görülme riski diğer servislerde yatan hastalara göre 5-10 kat daha fazladır (2).

Yoğun bakım ünitelerinde oluşan hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli risk faktörleri; santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, üriner kateter ve mekanik ventilatör gibi işlemlerin uygulanmasıdır. Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar (özellikle travma ve koma), trakeostomi, Yüksek Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II: APACHE-II) skoru, nazogastrik sonda, komorbid hastalıkların aynı anda olması ve uzun süre hastanede yatarak tedavi almak gibi durumlar bulunmaktadır (9).

2.1. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Görülen Enfeksiyonlar

YBÜ'lerinde gelişen hastane enfeksiyonlarının etken mikroorganizmaları hastaneden hastaneye hatta aynı merkezde bulunan YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi kendi ünitesi içinde de zamanla değişime uğrayabilmektedir (10).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *enterokoklar* (VRE), E.coli (ESBL+), *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *P.aeruginosa* günümüzde bilinçsiz ve çok fazla antibiyotik kullanımının neden olduğu yoğun bakımlardaki HE'den sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (1, 10, 11).

HKE'nin büyük çoğunluğunu solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır (12). YBÜ'de gelişen pnömonilerin yaklaşık %90'ının mekanik ventilasyon (MV) desteği altında olan hastalarda görüldüğü bildirilmektedir (13).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); MV uygulanan hastalarda uygulamadan 48 saatten sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır (14). VİP, yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen HKE olup hastanede yatış süresinde uzamaya ve ölüm oranında artışlara neden olmaktadır (12, 14). Kırk sekiz saatten uzun süreli MV uygulanan hastaların %9,1-22,8'inde VİP geliştiği rapor edilmiştir (14).

VİP'ten sorumlu mikroorganizmalar erken başlangıçlı tipte (MV uygulanmasından sonra ilk 96 saat içerisinde gelişen) genellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, ve *Haemophilus influenzae* iken, geç başlangıçlı tipte (MV uygulanmasından 96 saatten sonra gelişen) ise *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Klebsiella spp.* ve *Acinetobacter baumannii* olarak bildirilmiştir (14).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda VİP etkeni olarak en sık *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae* gibi gram(-) bakterilerin ön planda olduğu, gram(+) bakteriler içerisinde ise en sık *Staphylococcus aureus*'un izole edildiği bildirilmiştir (14, 15). Bu çalışmaların bazılarında gram(-) bakteri olarak en sık *Acinetobacter baumannii* izole edilirken (1, 14, 15), bazılarında ise *Pseudomonas aeruginosa* ön planda tespit edilmektedir (1). Özellikle *Acinetobacter* suşlarının çoğu antibiyotiğe yıllara göre artan oranlarda direnç geliştirdiği saptanmıştır (14, 16).

Üriner kataterlerin yaygın olarak kullanılmasından, özellikle yoğun bakım hastalarında, üriner enfeksiyonların (%30-40) en sık gözlenen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında yer aldığı, üriner enfeksiyonların %80'nin nedeninin de üriner kateterizasyon olduğu vurgulanmaktadır (17).

Üriner enfeksiyonlar yoğun bakım hastalarında hastanede yatış süresinde ve ölüm oranlarında artışa önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Üriner kateterlerin yoğun bakım ünitelerinde diğer servislere göre daha sık uygulanması, daha uzun süre takılı kalması, morbidite ve mortaliteye neden olabilmesi gibi durumlardan dolayı üriner kateter bakımının önemini artırmaktadır (17).

Kan akımı enfeksiyonu hayatı tehdit edici enfeksiyonların başında gelir ve genellikle santral venöz kataterle ilişkilidir ancak akciğer, genitoüriner sistem ve abdomen gibi vücudun herhangi bir bölgesindeki gram(-) enfeksiyonla da ilişkili olabilir. Daha öncesinde hastaneye yatmış olmak katater ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının görülme riskini artırır. Kan dolaşımı enfeksiyonu olanların genelinde 90 gün içinde hastanede yatma öyküsü bulunduğu ve bunun mortaliteyi artırdığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (18).

Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, YBÜ'de yatan hastalarda meydana gelen ölümlerin en önemli nedenleri arasında sayılmaktadır. Yoğun bakım

ünitesinde gelişen hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler her hastanede farklı olabileceği gibi, aynı birimde de zaman içerisinde değişim gösterebilmektedir (19).

2.2. En Sık Yoğun Bakım Enfeksiyonu Oluşturan Mikroorganizmalar

Yoğun bakım enfeksiyonlarının incelendiği, 75 ülkeden 1.265 YBÜ'nün katıldığı bir nokta prevalans çalışmasında (EPIC-II) infekte hastalarda pozitif izolatların %62'sinin gram(-), %47'sinin gram(+) bakteriler ve %19'unun mantarlar olduğu gösterilmiştir (3, 12).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da gram(-) bakterilerin en sık etken olduğu bildirilirken (1, 3, 20), bazı merkezlerde ise gram(+) bakterilerin en sık etken olduğu raporlanmıştır (3). Bazı merkezlerde en sık saptanan etken *P.aeruginosa* (3, 21), bazı merkezlerde ise en sık *A.baumannii* izole edildiği (3, 22) gösterilmiştir.

2.2.1. Nonfermantatif Mikroorganizmalar

Nozokomiyal enfeksiyon meydana getiren nonfermantatif mikroorganizmalar içinde yer alan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türleri genellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu etkenlerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranda direnç gelişmekte ve tedavide kullanılan antibiyotik sayısı zaman içerisinde azalmaktadır (2).

Acinetobacter spp. özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon oluştururlar. Özellikle immünsüprese hastalarda VIP, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), endokardit, sepsis ve menenjit gibi ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. Çevrede yoğun ve uzun süre kalabildikleri için inatçı sağlık sorunlarına yol açan mikroorganizmalardır (16).

P.aeruginosa ve *A.baumannii* türlerinin çoğu antibiyotiğe dirençli suşlarında son yıllarda ciddi artışlar olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da 32 ülkenin 100 yoğun bakım ünitesinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının bildirildiği bir raporda, çoklu ilaç direnci oranının en yüksek Türkiye'de (%50) olduğu raporlanmıştır (2).

Çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal ajan, kolistin olarak raporlanmıştır (23, 24). Kolistin eski bir antibiyotik olmasına karşın, bazı ciddi yan etkilerinden dolayı (nefrotoksisite, nörotoksisite,

nöromüsküler blokaj) klinik kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Ancak gerekli durumlarda yan etkilerine rağmen, kullanılması zorunlu bir hal almaktadır (2, 24).

YBÜ'lerde sıklıkla izole edilen *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *S.maltophilia* gibi nonfermentatif gram(-) bakterilerin antibiyotiklere yüksek direnç oranlarının saptanması, bu etkenlere karşı uygun ampirik tedavi seçimi için aktif süzveyans ve hastane enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik tedbirlere dikkat edilmesinin önemini göstermektedir (2, 25).

2.2.2. Enterobacteriaceae spp.

Enterobacteriaceae spp. görülen direncin en önemli kaynağı (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*) β -laktamaz enzimlerine sahip olmalarıdır. β -laktamazlar; en çok gram(-) bakteriler tarafından sentezlenen ve β -laktam halkası taşıyan antibiyotiklere karşı dirence neden olan enzimler olarak tanımlanabilir. Günümüze kadar tanımlanmış 350 kadar β -laktamaz bulunmaktadır. Bazı mikroorganizmalar β -laktamazları doğal kromozomal bir enzim olarak salgımlarken, bazı bakteriler ise mikroorganizmalar arasında aktarılabilen plazmidler aracılığı ile salgılayabilmektedirler (26, 27).

Enterobacter'ler amp-C tipi (Tip-1) kromozomal β -laktamaz salgımlarlar (28).

E.coli ve *K.pneumoniae* ise ESBL olan, TEM ve SHV grubu enzimleri salgımlar ve ESBL salgımlayan tüm bakterilerde olduğu gibi penisilinlere, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam) dışındaki tüm sefalosporinlere ve aztreonama dirençli olarak kabul edilirler. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda ESBL pozitiflik oranları *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* için sırası ile %2-32, %34-48, %14-28 arasında olduğu bildirilmiştir (27).

Bu bakterilerde ESBL varlığı gösterildiğinde duyarlılık testlerinde III. kuşak sefalosporinlere duyarlı görünseler bile tedavide sefalosporinler tercih edilmemelidir. *ESBL(+)* *E.coli* ve *K.pneumonia* suşlarında kinolon direncine de sıklıkla rastlanmaktadır. Aşırı miktarda enzim sentezlendiğinde (β -laktam+ β -laktamaz) kombinasyonlarının bile etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle *ESBL(+)* *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında en güvenli seçenek karbapenemler olarak bilinmektedir. Tedavide antibiyotik seçerken bu direnç paternleri mutlaka dikkate alınmalı ve antibiyotik seçimi bu yönde olmalıdır (27, 29).

2.2.3. Staphylococcus spp.

Son yirmi yıl içerisinde hem toplum hemde hastane kökenli enfeksiyonların içerisinde en sık rastlanan etkenlerden biri olan *Stafilokokus aureus* (*S.aureus*) insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojen haline gelmiştir (30, 31).

Staphylococcus spp. insan vücudunda; deride, yaygın olarak aksilla, perianal, inguinal ve anterior bölümlerinde kolonize olmaktadır. *Staphylococcus aureus* insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanan, virülansı yüksek bir mikroorganizmadır. *Staphylococcus* enfeksiyonlarında ortak kaynak insandır. Enfeksiyon zincirinde vektörler nadiren rol oynayabilmektedir. İnkübasyon süresi 4-10 gün arasındır. Gram(+) bakterilere bağlı bakteriyemilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (YDE), cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artritis, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonların sebebidir (30).

Deri ve mukozaların normal florası olan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan *koagülaz negatif stafilokoklar* (KNS) günümüzde çok ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Özellikle *S.epidermidis* damar içi kateter, beyin omirilik sıvısı (BOS) implantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz implantları, damar greftleri ve protez kalp kapakları enfeksiyonlarının başlıca etkenidir (28, 30).

Antibiyotiklerin son 50 yıldaki keşfi ve gelişiminden sonra *S.aureus* enfeksiyonlarından mortalite oranı giderek azalmıştır, ancak üretilen tüm antimikrobiyal ajanlara karşı direnç ortaya çıkmıştır. Penisillinin keşfi ciddi enfeksiyonların tedavisine büyük katkısı olmuştur. Aynı yıllarda *S.aureus* tarafından üretilen ve β -laktamaz olarak adlandırılan bir enzim bulunmuştur. Bu enzim klinik yetersizliklerden sorumlu tutulmuştur. Penisilinaza dayanaklı semi-sentetik penisilin olan metisilinin 1960 yılında kullanıma girmesi ile birlikte bir yıl içerisinde *MRSA* suşları ortaya çıkmıştır (30, 32).

Kişiden kişiye temas yoluyla, özellikle sağlık çalışanlarının yıkanmamış elleri vasıtası ile taşınma birincil bulaş şeklidir. Taşıyıcı ya da enfekte hastalardan sağlık personelinin elleriyle bakteri yeni hastalara taşınmaktadır (30, 33, 34).

Esas taşıyıcılık; burun deliklerinin ön kısmında kolonize olan *S.aureus*'un burundan ellere (oto-enfeksiyon) taşınması ile meydana gelmektedir. Kişilerin elleri ile burunun iç

kısmına teması ile mikroorganizmanın taşınması sağlanmış olur. *Staphylococcus aureus* antibiyotiklere karşı çoğul direnç gösterse de dezenfektan ve antiseptiklere duyarlıdır. Kuarterner amonyum klorür bileşikleri ile dezenfekte edilebilmektedir, ayrıca alkol ve iyot bileşikleri gibi antiseptiklere de oldukça duyarlıdır (30).

2.2.4. Enterococcus spp.

Enterococcus spp. genellikle hastane ortamında immun süprese hastaların endojen florasından kaynaklanan bakteriyemi, endokardit, peritonit, menenjit, neonatal sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal veya pelvik enfeksiyonlar gibi çeşitli enfeksiyonlar oluşturabilmektedir (35).

Üriner sistem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en sık ikinci nedeni olan *Enterococcus*, son 10 yılda bakteriyemilerin en sık üçüncü nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (35).

Enterococcus spp. bir çok antimikrobiyal ajana karşı intrinsik dirence sahip olmaları ve bazı türlerine etkili az sayıdaki antibiyotiğe çoklu direnç göstermeleri tedaviyi zorlaştırmaktadır (1, 22). Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı görülen direnç, β -laktamlar ile arasındaki sinerjistik etkinin ortadan kalkmasına yol açması nedeniyle tedavide olumsuzluklar meydana gelmektedir (1, 35). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında çeşitli çalışmalarda yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) %8-65, yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) ise %18-57 arasında değişen oranlarda gösterilmiştir (1, 22).

Dünya genelinde, *Enterokok* suşlarının antibiyotik direncindeki artış, bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır (35, 36). β -laktamlar, aminoglikozidler, trimetoprim+sülfametoksazol ve linkozamidlere karşı intrensek dirence sahip olmaları, glikopeptidleri tedavi için önemli bir seçenek haline getirmektedir (35). Günümüzde glikopeptit dirençli suşlarla oluşan enfeksiyonlar henüz ciddi bir sorun oluşturmamaktadır. Bununla birlikte uygun antibiyotik kullanım politikalarının doğru uygulanmaması nedeniyle bu suşlara bağlı enfeksiyonlar problem oluşturmaya başlayacaktır (35, 37). Türkiye’de 1990’lı yılların sonundan itibaren vankomisine dirençli enterokok izolatları birçok merkezden bildirilmiştir (35).

2.3. Mikroorganizmalarda Direnç Gelişim Mekanizmaları

Antibiyotik tedavisinde; ulusal ve uluslararası kılavuzlar, lokal veriler, mikrobik etkenler, direnç profilleri ve antibiyotik kullanım prensipleri açısından önemlidir (38). Uygun ve yeterli antibiyotik kullanımı için lokal antibiyotik direnç profilinin bilinmesi hem ampirik antimikrobiyal tedavinin seçimi hem de direnç oranlarını azaltmak için gerekmektedir (39).

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklere direnç artışına, geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerin (üçüncü kuşak sefalosporinler, antipsödomonal penisilinler, karbapenemler yada kinolonlar gibi) tek başlarına aşırı kullanımları önemli katkıya neden olmuştur. Önceden çok kez antimikrobik tedavi uygulanmış olması, giderek daha dirençli bakterilerin oluşmasına dolayısıyla yeni gelişen daha dirençli hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır (40). Etken olan patojenlerin dirençli olduğu ajanlarla tedavi edilmeye çalışılmasının gram(-) bakteriyemiye ve hastane kaynaklı pnömonili hastalarda mortaliteyi artıran, diğer faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (41).

Antibiyotik direnci; β -laktamaz ya da aminoglikozidleri değiştirici enzim oluşturma, hedef bölgenin değişikliğe uğraması, geçirgenlikte değişiklikler, antibiyotiğin aktif olarak dışarı atılması ve plazmidler ile kromozomların aracılık ettiği mekanizmalar ile ortaya çıkabilmektedir (42). Global bir sorun haline dönüşen direnç, gram(-) bakterilerde özellikle ESBL varlığı ile öne çıkmaktadır. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda baskın olarak bulunabilen bu enzimlerin yaygınlığı ve hızla yayılımı tüm dünyada önemli bir sorun oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde rasyonel olmayan antibiyotik kullanımı ve kişisel hijyen kurallarına uyulmaması nedeniyle direnç sorunu hızla artış göstermektedir (42). Bakteriler arasında ESBL kodlayan plazmidlerin kolayca geçiş yapabilmesi ve bu suşların ileriki dönemde çoğul direnç genlerine sahip plazmitleri biriktirmesi sonucunda hastane kaynaklı enfeksiyonların direncinde ESBL(+) türleri büyük önem arz etmektedir (43). ESBL üreten suşlar başta seftazidim olmak üzere geriye kalan tüm üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençlidirler. Bu suşlar değişik mekanizmalarla piperasilin, mezlosilin, kinolon ve aminoglikozidlere karşı da direnç geliştirebilmektedirler. Ancak genellikle karbapenem türevlerine duyarlıdırlar (43). *Klebsiella* ve *Escherichia coli* suşları ESBL üreten en önemli suşlardır. Hastane kaynaklı klinik örneklerden üretilen bu bakterilerde ESBL üretiminin kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir (44). E-test, başta *Klebsiella* ve *E.coli* olmak

üzere gram(-) enterik bakterilerde ESBL belirlemesi için de kabul edilebilir standart bir testtir (45).

Gram(-) bakteri suşlarının ESBL oranı Türkiye’de son 5 yıl içerisinde artmıştır. Daha önce Çelen ve ark.’nın yapmış oldukları çalışmada hastane kaynaklı gram(-) mikroorganizmalarda ESBL üretme oranı %31 olarak tespit edilmiştir (46).

Gerek ampirik gerekse kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavisi için, her hastanede, enfeksiyon etkenlerinin farklı vücut bölgelerine göre duyarlılık paternleri düzenli olarak güncellenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda düzenlenmelidir (16).

2.4. Mikroorganizmaların Kolonizasyonu ve Enfeksiyon Gelişimi

HKE gelişmesi için temel öge, bozulmuş konak savunması ve potansiyel olarak patojen bakterilerle kolonizasyon oluşmasıdır. Bu faktörler birbirlerinden bağımsız olarak gelişmiş olsada enfeksiyon gelişimi için her ikisinin birlikteliği önemlidir. Bakterilerle kolonizasyon hastanede kalma süresine yüksek oranda bağlıdır, immün sistemi baskılayan çeşitli durumlarda kritik hastalarda sık görülmektedir. Antibiyotik kullanımı normal florayı baskılayarak patojen bakterilerle endojen kolonizasyona neden olmaktadır. Normal flora üzerine olan baskı, antibiyotik kullanım süresine ve hangi antibiyotiklerin kullanıldığına bağlı olarak değişim göstermektedir (47).

Hastane kaynaklı kolonizasyon için orofarenks, gastrointestinal ve üriner sistem rezervuar görevi görmektedir. Bu bölgelerin *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Candida* türleri ile kolonizasyonu oldukça sık görülmektedir. Adezin reseptör etkileşimi belli bir yüzeyde üzerinde bulunan bakterileri, oluşan kolonizasyonu açıklar ve aynı zamanda dirençli nozokomiyal patojenler için önemli bir basamağı oluşturur. HKE gelişiminde kolonizasyonun artışına ya da konak savunma sisteminin bozulmasına neden olan faktörler; altta yatan hastalıklar, akut hastalık süreci, invaziv girişimler ve tedavi metodları olarak sıralanabilir. Ekzojen kolonizasyon ile meydana gelen enfeksiyonlar çapraz bulaşma ya da çevreden bulaşma yoluyla oluşur. Çapraz bulaşmada enfeksiyon kaynakları, çevredeki diğer hastalar, hasta ziyaretçileri ve hastane personelinden oluşmaktadır. Hastanede yatmakta olan hastalar, sıklıkla sağlık personelinin elleri aracılığıyla, genellikle antibiyotiklere dirençli olan ve toplumda daha az sıklıkta rastlanan mikroorganizmalar ile kolonize ya da enfekte olurlar. Sağlık personeli, nadiren bazı patojenler için rezervuar görevi görmektedir. Bu

durumun iyi tanımlanan bir örneği; nazofaringeal ve burun mukozasında *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı iyi bir örnektir. Özellikle doğum, prematürite ve cerrahi servislerdeki enfeksiyonlarda bu bulaş yolu oldukça önem arz etmektedir (48).

Yine ellerin gram(-) basillerle kronik kolonizasyonu da sağlık personelinin hastaya bulaşa neden olmaktadır. Çevreden bulaşma ise hastanede kullanılan eşyalarla, uygulanan tıbbi araçlarla, hava, su, yiyecek ve içeceklerle gerçekleşmektedir. Çapraz kontaminasyon riskini etkileyen diğer faktörler; invaziv aletlerin dezenfeksiyon düzeyi, ünitelerdeki hasta sayısının yoğunluğu ve başka birimlerden dirençli bakteriler ile enfekte veya kolonize hastaların yoğun bakıma kabul edilmesidir (49).

Kolonizasyonun enfeksiyon gelişimindeki rolünün en belirgin olduğu ve en çok incelendiği alan HKP üzerinedir. Çalışmalarda hastaneye yatan hastaların nazofarenkslerinin gram(-) basillerle kolonizasyona eğilimli olduğu ve bu kolonize hastaların HKP açısından riskli olduğu belirtilmiştir. Önceki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda stres ülser profilaksisi amacıyla uygulanan histamin reseptör blokerleri ve antiasitler ile gastrik içeriğin alkalizasyonunun gram(-) basillerle mide ve nazofarenks kolonizasyonunu artırdığı gösterilmiştir (49). Oysa daha güncel olan araştırmalardan Cook ve ark.'nın gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada, mekanik olarak ventile edilen 1.200 hastada gastrointestinal kanama profilaksisi amacıyla ranitidine ve sukralfat uygulamaları için karşılaştırma yapılmıştır. Ranitidin uygulanan hastalarda daha az klinik olarak anlamlı gastrointestinal kanama görüldüğü, bunun yanısıra ventilatörle ilişkili pnömoni gelişme oranları, YBÜ'de kalma süreleri ve mortalite oranları açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (50).

Havalandırma sistemlerinin *Aspergillus* türleri ile sıcak su ve soğutucu sistemlerin *Legionella* türleri ile kontaminasyonu sonucu hastalarda HKE'ler oluşabilmektedir. Zemin ve duvar yüzeyleri genel olarak hastalar için bir kaynak oluşturmamakla birlikte *MRSA*, *VRE* ve *Clostridium difficile* bu bölgelerde uzun süre yaşayabildiği bilinmektedir ve sağlık personelinin elleri ile bulaşa neden olabilmektedir. Dezenfektan ve antiseptik solüsyonlar bile mikroorganizmalar için bir kaynak oluşturabilir. Benzalkolyum klorid ve iyotlu bileşikler *Burkholderia cepacia* ile kontaminasyonu belirtilmiştir (50).

1950'lerden beri hastanelerde enfeksiyonların önlenmesi için sürveyans ve kontrol önlemleri uygulanmakta olup halen devam etmektedir. 1970'lerde SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) projesi ile sürveyans ile uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin birlikte uygulandığında HKE'lerin %32 oranında azaltıldığı sonucuna varılmıştır. YBÜ'lerindeki mikroorganizma ve direnç profili her hastanede farklılık gösterir, bu yüzden erken dönemde kültür sonuçları çıkmadan etkin ampirik antibiyoterapinin başlanabilmesi için her hastanenin kendi ünitelerine ait florayı belirleyen sürveyans çalışmalarını yürütmesi son derecede önemlidir (49).

2.5. Yoğun Bakım Ünitelerinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlerle Oluşan Risk Faktörleri

Uygulanan tedavi ve invaziv girişimler hastaları enfeksiyona duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. İnvaziv girişimler; intravenöz ve intraarteriyel kateter uygulamaları, endotrakeal entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon ve çeşitli cerrahi girişimlerden oluşmaktadır (51). NNIS sisteminin 498.998 hastada yaptığı bir çalışmada hastane kaynaklı pnömonilerin (HKP) %83'ünün mekanik ventilasyon ile, hastane kaynaklı ÜSE'lerin %97'sinin üriner kateterlerle, HKB'lerin %87'sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Yine NNIS sisteminin 1992-97 yılları arasında koroner YBÜ'lerde yaptıkları bir çalışmada da ÜSE'lerin %93'ü üriner kateter, pnömonilerin %82'si mekanik ventilasyon, primer HKB'lerin de %82'sinin santral venöz kateter kullanımıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (52).

Enteral beslenme, eksiksiz yeterli beslenmenin sağlanması için ve gerekli immün yanıtın oluşmasının sağlanması açısından önemlidir. Ancak nazogastrik sonda uygulaması başta HKP olmak üzere nozokomiyal sinüzit gelişimi nedenleri arasında sayılabilir (47).

Vital fonksiyonların izlemi ve yetmezliğe giren organların desteklenmesi için yapılan invaziv girişimler o bölgedeki lokal savunmanın bozulmasına ve mikroorganizmaların vücuda direkt girişine neden olmaktadır. Bazen de organların normal direnaji bozulur ve enfeksiyon meydana gelebilir. Her ne şekilde olursa olsun enstrümantasyon hastane kaynaklı patojenlerin kolonizasyonuna neden olmaktadır (50).

Çok çeşitli tedavi stratejileri artmış HKE riskiyle birlikte yürütülmelidir. Cook ve ark.'nın 1.014 mekanik olarak ventile hastada yaptıkları çalışmada paralitik ajan verilmesinin HKP için bağımsız predispozan faktör olduğunu bildirmişlerdir (50). Benzer şekilde sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, antiasitler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları da HKE için risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (50).

Birçok yayında YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak görülmektedir (53). NNIS'in 164.672 hastada yaptığı bir çalışmada 628.742 hasta gününde 16.304 HKE kaydedilmiş ve enfeksiyon oranı ile ortalama YBÜ'de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (54).

YBÜ'de kalış süresinin uzun olması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ'de kazanılmış enfeksiyon da hastanede kalış süresini uzunluğuna katkı sağlamaktadır. Appलगren ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada YBÜ'de gelişen enfeksiyonun YBÜ'de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne kadar uzattığı bilgisine ulaşılmıştır (55). Bir başka çalışmada da YBÜ enfeksiyonlarının ortalama yatış süresini 6,4 gün uzattığı tespit edilmiştir (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Kliniğinde ocak 2010-aralık 2016 tarihleri arasında yatarak III. basamak YB hizmeti verilen 1629 hastanın dosyaları yoğun bakım enfeksiyonu açısından retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Yoğun Bakım Kliniğinin 7 yatağı tam donanımlı, 2 yatağı izolasyon amacıyla kullanılmaktadır. Toplam 9 yatak ile hizmet vermektedir. Yoğun bakım kliniği kapalı bir YBÜ olup, dahiliye klinikleri ve diğer kliniklerde yatarak tedavi görmekte olan yetişkin hastaların kabul edildiği YBÜ olarak hizmet vermektedir. Buna ek olarak acil polikliniğinden yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar kabul edilmiştir. Yoğun bakımdaki takip ve tedavileri sırasında hastaların antibiyoterapi gereklilikleri enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilerek ampirik ve sonuçlar doğrultusunda başlanmaktadır. Bu çalışmada hastane enfeksiyonu olarak kabul edilen hastaların laboratuvar ve klinik bulgulara dayanılarak konulan HKE'ları incelenmiştir.

Hastaların kabulünde; yaş, cinsiyet, YBÜ'ye kabul edildikleri klinik, diğer YBÜ'lerden alınanlarda YBÜ'de kalış süreleri ve kullanmış oldukları antibiyotik tedavileri, YBÜ'ye kabul edilme nedenleri, kronik ve ek hastalıkları (diyabetes mellitus: DM, kronik böbrek yetersizliği: KBY, kronik obstrüktif akciğer hastalığı: KOAH, koroner arter hastalığı: KAH, konjestif kalp yetersizliği: KKY, malignite, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, karaciğer yetersizliği) kayıtlardan incelenmiştir. Ayrıca hastane ve YB'de kalış süreleri, mortalite oranları, entübasyon, ventilasyon desteği ve süreleri, venöz kateter, üriner kateter varlığı ve süreleri, ve yoğun bakımdan çıkış şekli (taburcu, exitus, sevk) hasta takip dosyalarından ulaşıldı.

Hastalar yoğun bakımda takipleri sırasında alınan derin trakeal aspirat ya da balgam, idrar örneği, ayrıca sürveyans için aksilla, rektum, göbek ve burundan alınan sürüntü örneklerinin sonuçları incelenmiştir. Takipleri sırasında beden sıcaklığı 38,3 °C olan hastaların en az iki kan kültürü, kateter enfeksiyonu düşünülenlerde biri periferik ve diğeri santral kateterden olmak üzere en az iki kan kültürlerinin sonuçları incelendi. İdrar kültürü için idrar örneği yeni takılan sondadan alındığı sonucu değerlendirildi. Antibiyotik değişiklikleri klinik, kültür ve labarotuvlar sonuçlarına göre yapıldığı tespit edildi. Böylelikle klinik enfeksiyon bulguları ile birlikte değerlendirilerek hastaların üniteye kabul edildiklerinde mevcut olan enfeksiyon ya da kolonizasyon durumları ve üniteye kolonize

oldukları mikroorganizmalar tespit edilmeye çalışılmıştır. Çoğunlukla antibiyogram sonucuna kadar hastanın mevcut antibiyoterapisine devam edildiği ya da enfeksiyon geliştiği düşünülen hastalarda potansiyel kaynak dikkate alınarak ampirik antibiyotik tedavisi başlandığı yada değiştirildiği tespit edildi. Antibiyotik ilavesi ya da değişimi düşünülen durumlarda gerekli kültür örneğinin alınmasından sonra antibiyotik değişimleri yada eklenmesi yapılmış olduğu görüldü.

Kültürlerde etken mikroorganizma üremesi olmayan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi. Hasta verilerine hastane veri tabanı ve yoğun bakım ünitesi sürveyans verilerinden ulaşıldı. Bu verilerden Dahiliye Yoğun Bakım Kliniği'nin; YB enfeksiyon hızı, enfeksiyonun sistemlere göre dağılımı, invaziv alet girişimi ile ilgili enfeksiyon hızı, enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri ve duyarlılıkları elde edildi.

Enfeksiyon hızı; (enfeksiyon sayısı/yatan hasta sayısı) x 100 formülü ile hesaplanarak elde edildi. İnvaziv alet kullanımı ile ilişkili enfeksiyon hızı ise; (Atak sayısı/Hasta günü) x 1.000 formülü ile hesaplandı (56).

Hastane kaynaklı enfeksiyonların tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) kriterleri ve yakın zaman önce yayınlanan bir uzlaşi konferansı HKE kriterleri dorultusunda konulduğu tespit edildi (3, 57). VIP tanısı için enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda önce derin trakeal aspiratın mikroskopik analizi yapıldığı bilgisine ulaşıldı. Gram boyalı preparatX100 büyütmede değerlendirildiğinde 2 epitel hücresi olan örnekler, üst solunum yolu örneği olarak kabul edilerek değerlendirilmeye dahil edilmedi. Gram boyalı preparatınX100 büyütmesinde makrofaj ve 2 nötrofil içermesi enfeksiyon lehine değerlendirilen örneklerin kültürü çalışılmış olduğu görüldü. İdrar yolları enfeksiyonunun klinik bulguları varlığında, idrarda lökosit esteraz 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 değerlendirilmiş olduğu görüldü. Santral venöz kateter ucunun kantitatif kültüründe ≥ 1.000 kob olması kateter enfeksiyonu, başka bir kaynak yokluğunda kateterden ve periferik venden alınan kanda aynı mikroorganizma üremesi halinde (aynı tür ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip), kateterden alınan kanda periferik kana göre 2 saatten daha kısa sürede mikroorganizma üremesi kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

lehine değerlendirildiği görüldü. Enfeksiyonun klinik bulgularının olması ve enfeksiyonlar için yukarda sayılan pozitif mikrobiyolojik kültür HKE tanısı için yeterli kabul edildiği tespit edildi. Aksi durumlar kolonizasyon lehine düşünülmüş. Yeni antibiyotik tedavisi başlamadan önce mutlaka kültür için çeşitli örnekler alındığı tespit edildi.

Kültür ve antibiyogram hastanemizin merkez bakteriyoloji laboratuvarında çalışılmış. Endikasyon olduğunda alınan kan kültürleri BACTEC 9120 otomatize kan kültür sistemi ile değerlendirilmiş. 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 yapıp çalışılmış. Yirmidört 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 değerlendirilmiş. Besiyeri Mueller Hinton Agar ile yapıldı. Ekim için 0,5 Mc Farland standardında hazırlanan inokulumdan steril eküvyon kullanılarak Mueller Hinton Agara ekilmiş. Ekim sonrası agarlara yarım saati geçmeyecek bir zaman içerisinde antibiyotik diskleri uygulanmış. Sonuçlar 24 saat sonra değerlendirilmiş. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık analizinde kullanılacak antibiyotikler CLSI önerilerine göre tercih edildiği tespit edildi.

Endotrakeal örnekler için hazırlanan direkt preparatlar ışık mikroskopisi ile X100 büyütmede değerlendirmeye alınmış. Ardından örnekler çukolata agar (% CO₂'de inkübasyon için), EMB agar, Sabouraud-dekstroza 0,001 ml'lik öze ile ekim işlemi yapılmış. 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 edildiği bilgisine ulaşıldı.

3.1. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 24.0 programında yapılmıştır. 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 değerlendirmeye alınmıştır.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılarak yapılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirmesi yapılmıştır.



4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde ocak 2010-aralık 2017 tarihleri arasında takip edilen 1629 hasta dosyası incelendi. Alınan çeşitli kültürlerinde mikroorganizma üremesi tespit edilen 568 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınanların 277'si (%48,7) kadın ve 291'i (%51,3) erkek idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $65,7 \pm 17,3$ olarak tespit edildi. Hastane Dahiliye Yoğun Bakım enfeksiyon hızı %43,3 olarak hesaplandı.

Çalışmamıza alınan hastalarda toplam 985 adet komorbid hastalık tespit edildi. Bu hastalıklar içinde 351 (%35,6) hastada görülen malignite en sık tespit edilen komorbid hastalıktı. Bunu 177 (%17,9) hasta ile DM, 149 (%15,1) hasta ile HT, 133 (%13,5) hasta ile KBY takip etmiştir. Hastaların dahiliye yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri klinikler incelendiğinde ise; en sık 194 (%34,1) hasta ile Acil Polikliniğinden direkt olarak Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilmiştir. Hasta kabul edilen diğer klinikler ise 143 (%25,1) hasta ile medikal onkoloji kliniği, 87 (%15,3) hasta ile Hematoloji kliniği, 57 (%10,03) hasta ile Nefroloji kliniği, 52 (%9,1) hasta ile Gastroenteroloji kliniği, 17 (%2,9) hasta ile Endokrinoloji kliniği, 9'ar (%1,5) hasta ile Genel Dahiliye Kliniği ve diğer klinikler şeklinde sıralanmaktadır.

Hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ortalama $21,8 \pm 17,4$ /gün olarak hesaplandı. En uzun takip edilen hastanın yatış süresi 132 gün olarak tespit edildi.

Hastaların yoğun bakımda takibe alınmalarındaki en sık nedenler sırasıyla; 398 (%27,8) hasta solunum sıkıntısı, 248 (%17,3) hasta yakın hemodinamik bozukluklar, 210 (%14,6) hasta CPAP veya entübasyon endikasyonlarının olması nedeniyle kabul edilmiştir (Tablo 1).

Direkt olarak Acil Polikliniğinden Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 194 hastanın 181'ine (%93,2) ampirik olarak antibiyotik başlanmıştır. Diğer kliniklerden kabul edilen 374 hastanın 362'si (%96,7) antibiyotik tedavisi almaktaydı. Geriye kalan 12 (%3,3) hastayada Yoğun Bakım Ünitesinde ampirik olarak antibiyotik başlanmıştır. Yoğun Bakım Ünitesine kabulünden sonra alınan çeşitli kültür örneklerinde mikroorganizma üremesi tespit edilen 568 hastanın; kültür sonucu beklenmeden 31'inde (%5,4) ampirik olarak antibiyotik değişimi, 25'ine (%4,4) ampirik olarak antibiyotik eklenmesi, 321'ine (%56,5)

kültür sonucuna göre antibiyotik değişimi, 191'ine (%33,6) kültür sonucuna göre antibiyotik eklenmesi yapılmıştır.

Kültürlerinde mikroorganizma üremesi pozitif olan 568 hastanın; 23'ünün (%4,1) eve taburcu edildiği, 58'i (%10,2) diğer kliniklere devir edildiği, 487'si (%85,7) exitus olduğu görüldü.



Tablo 1. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, YBÜ'ye yatışındaki tanıları, kabul edildikleri klinikler

	Sayı	Yüzde (%)
Demografik Veriler		
Kadın	277	48,7
Erkek	291	51,3
Yaş (Ort. Yıl)	65,7 ± 17,3	
Komorbidite		
Malignite	351	35,6
DM	177	17,9
HT	149	15,1
KBY	133	13,5
KOAH	64	6,4
KAH	61	6,1
KKY	50	5,07
YBÜ'ye Yatışındaki Tanıları		
Solunum Sıkıntısı	398	27,8
Yakın Hemodinami Takibi	248	17,3
NİMV / Entübasyon	210	14,6
Pnömoni	162	11,3
Ciddi Sepsis	100	6,9
Febril Nötropeni	71	4,9
Karaciğer Yetersizliği	67	4,6
KPR	57	3,9
ARDS	44	3,07
ÖVK / GİS Kanama	34	2,3
DKA / HHK	30	2,09
Pulmoner Emboli	9	0,6
Kabul Edilen Klinikler		
Direkt Yoğun Bakıma	194	34,1
Medikal Onkoloji	143	25,1
Hematoloji	87	15,3
Nefroloji	57	10,03
Gastroenteroloji	52	9,1
Endokrinoloji	17	2,9
Genel Dahiliye	9	1,5
Diğer	9	1,5

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, DM: Diyabetes Mellitus, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KPR: Kardiyopulmoner Resüstasyon, ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu, MV: Mekanik Ventilasyon, NİMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, ÖVK: Özefagus Varis Kanaması, DKA: Diyabetik Ketoasidoz, HHK: Hiperglisemik Hiperosmolar Koma, GİS: Gastrointestinal Sistem

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatan 1629 hasta ele alındığında bunların 568 (%34,8) tanesinde enfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir. Yoğun bakım enfeksiyon hızı ise %43,3 olarak hesaplandı. Toplamda enfeksiyon atak sayısı ise 706 olarak tespit edildi.

Tablo 2. Enfeksiyon gelişen hasta sayısı, enfeksiyon atak sayısı, yoğun bakım enfeksiyon hızı

Yatan Hasta Sayısı	Enfeksiyon Gelişen Hasta Sayısı	Enfeksiyon Atak Sayısı	Toplam Yoğun Bakım Günü	Yoğun Bakım Enfeksiyon Hızı (%)
1629	568	706	25244	43,3

Alınan çeşitli klinik örneklerde mikroorganizma tespit edilen 568 hastadan 452'sinde (%79,5) non-invaziv mekanik ventilatör (NİMV) ve invaziv mekanik ventilasyon kullanılmıştır. VİP hızı 1.000 ventilatör günü başına %15,1 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan 568 hastadan 172'sinde (%30,2) santral venöz katater kullanılmış ve katater ilişkili enfeksiyon (KİE) enfeksiyon hızı 1.000 katater günü başına %22,5 olarak hesaplanmıştır. Yine 568 hastadan 542'sinde (%95,4) üriner katater kullanılmış olup 1.000 üriner katater günü başına enfeksiyon hızı %11,4 olarak hesaplandı.

Tablo 3. İnvaziv girişime bağlı enfeksiyonların dağılımı

MV günü	VİP hızı	VİP atak sayısı	SVK günü	KİE hızı	SVK atak sayısı	ÜK günü	ÜSE hızı	ÜK atak sayısı
6522	15,1	98	4515	22,5	102	15817	11,4	181

MV: Mekanik ventilasyon, VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, SVK: Santral venöz kateter, KİE: Katater ilişkili enfeksiyon, ÜK: Üriner katater, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu

4.1. Oluşan Enfeksiyonların Dağılımı

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde gelişen hastane enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde 568 hastada, 706 enfeksiyon atağı görüldü. Bunlardan 224'ü (%31,7) HKB, 181'i (%25,6) ÜSE, 102'si (%14,4) KİE, 98'si (%13,8) VİP, 53'si (%7,5) HKP, 48'si (%6,7) YDE olarak tespit edildi. HKE gelişim epizotları sistemlere göre dağılımı incelendiğinde HKB'nin en sık izlenen sistem enfeksiyonu olduğu sonucu elde edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Oluşan Enfeksiyonların Dağılımı

Hastane Enfeksiyonları	Sayı	Yüzde(%)
HKB	224	31,7
ÜSE	181	25,6
KİE	102	14,4
VİP	98	13,8
HKP	53	7,5
YDE	48	6,7

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, HKP: Hastane kaynaklı pnömoni, KİE: Katater ilişkili enfeksiyon, HKB: Hastane kaynaklı bakteriyemi, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, YDE: Yumuşak doku enfeksiyonu.

4.2. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Mikroorganizmalar

Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinde alınan çeşitli örneklerden enfeksiyon etkeni olarak en sık gram(-) bakteriler izole edildi. Gram(-) bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* olarak tespit edildi. Yapmış olduğumuz çalışmada gram(+) ajanlar ikinci sıklıkta izole edildi. Gram(+) mikroorganizmalar içerisinde sıklık sırasına göre; en sık *metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS)*, *Enterococcus spp.*, *metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilococcus (MSKNS)* izole edildi. Toplam 105 *Enterococcus spp.* izole edildi, bunlardan 92 adedi enfeksiyon sebebi olarak kabul edildi ve 27'si (%29,3) vankomisin direncinin mevcut olduğu görüldü.

Bu çalışmada 363 adet kültür sonucu hastane kaynaklı bakteriyemi (HKB) olarak değerlendirildi (Tablo 5). Bu HKB etkeni olan mikroorganizmalardan en sık izole edilenler; 94'ü (%25,8) *A.baumannii*, 80'i (%22,03) *MRKNS*, 39'u (%10,7) *Klebsiella pneumoniae*, 32'si (%8,8) *non-candida albicans*, 30'u (%8,2) *Enterococcus spp.* ve 25'i (%6,8) *P.aeruginosa* olarak tespit edildi.

Hastalardan alınan 177 adet kültür sonucun ise katater ilişkili enfeksiyon (KİE) olarak kabul edilmiş ve etken izole edilen patojen mikroorganizmalar Tablo 5'te liste halinde verildi. Kültürlerden elde edilen mikroorganizmaların; 79'u (%44,6) *MRKNS*, 26'sı (%14,6) *MSKNS*, 22'i (%12,4) *Enterococcus spp.*, 17'si (%9,6) *non-candida albicans* ve 10'u (%5,6) *A.baumannii* olarak saptanmıştır.

Hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre 160 tanesi VİP olarak değerlendirilmiş olup tedavisi bu yönde düzenlemiştir (Tablo 5). Bu kültürlerden elde edilen etken

mikroorganizmaların; 76'sı (%47,5) *A.baumannii*, 37'si (%23,1) *K.pneumoniae*, 15'i (%9,3) *MRKNS* ve 14'ü (%8,7) *P. aeruginosa* olarak bulundu.

Hastalardan alınan çeşitli örneklerden 94 adet kültür sonucu yumuşak doku enfeksiyonu (YDE) olarak değerlendirildi (Tablo 5). Kültürlerden elde edilen mikroorganizmaların; 24'ü (%25,5) *MRKNS*, 13'ü (%13,8) *A.baumannii*, 12'si (%12,7) *metisilin duyarlı S.aureus* (MSSA) ve 7'si (%7,4) *Enterococcus spp.* olarak tespit edildi.

Hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre 305 adet kültür sonucu ÜSE olarak kabul edilip tedavisi düzenlenmiş olduğu tespit edildi. (Tablo 5). Kültürlerden elde edilen hastalık etkenlerinden; 99'u (%32,4) *non-candida albicans*, 40'ı (%13,1) *ESBL(+)* *E.coli*, 37'si (%12,1) *A.baumannii*, 34'ü (%11,1) *ESBL(-)* *E.coli*, 33'ü (%10,8) *Enterococcus spp.* ve 16'sı (%5,2) *K.pneumoniae* mikroorganizmalarına bağlı geliştiği saptandı.

Tablo 5. YBÜ’de üreyen mikroorganizmaların sistemlere göre dağılımı

Üreyen Etken M.O.	VİP		HKB		KİE		ÜSE		YDE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
A.baumannii	76	47,5	94	25,8	10	5,6	37	12,1	13	13,8
C.albicans	0	0	11	3,03	4	2,2	6	1,9	2	2,1
Non-candida albicans	0	0	32	8,8	17	9,6	99	32,4	6	6,3
Citrobacter diversus	0	0	0	0	0	0	2	0,6	1	1,06
Citrobacter freundii	0	0	2	0,5	0	0	5	1,6	0	0
E.coli (ESBL+)	3	1,8	11	3,03	2	1,1	40	13,1	5	5,3
E.coli (ESBL-)	3	1,8	8	2,2	2	1,1	34	11,1	6	6,3
Elizabethkingia meningoseptica	0	0	3	0,8	0	0	0	0	0	0
Enterococcus spp.	0	0	30	8,2	22	12,4	33	10,8	7	7,4
Enterobacter aerogenes	0	0	5	1,3	2	1,1	15	4,9	0	0
Enterobacter cloacae	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	37	23,1	39	10,7	2	1,1	16	5,2	5	5,3
MRKNS	15	9,3	80	22,03	79	44,6	4	1,3	24	25,5
MRSA	2	1,2	5	1,3	6	3,3	1	0,3	0	0
MSKNS	3	1,8	12	3,3	26	14,6	3	0,9	6	6,3
MSSA	3	1,8	3	0,8	5	2,8	2	0,6	12	12,7
Stenotrophomonas maltophilia	4	2,5	2	0,5	0	0	0	0	0	0
P.aeruginosa	14	8,7	25	6,8	0	0	7	2,2	5	5,3
Proteus mirabilis	0	0	0	0	0	0	1	0,3	0	0
Proteus vulgaris	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2,1

MO: Mikroorganizma, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif Staphylococcus, MRSA: Metisilin dirençli S.aureus, MSKNS: Metisilin duyarlı koagülaz negatif Staphylococcus, ESBL: Extended spectrum beta laktamaz, MSSA: Metisilin duyarlı S.aureus

4.3. Tespit Edilen Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Direnç Oranları

Alınan çeşitli örneklerden en çok izole edilen mikroorganizmaların çalışılan antibiyogram sayıları ve antibiyotik dirençleri değerlendirildi.

A.baumannii’de direnç oranları; gentamisin için 207 adet antibiyogramdan %61,3, ampisilin için 88 adet antibiyogramdan %97,7, ampisilin+sulbaktam için 175 adet antibiyogramdan %86,2, siprofloksasin için 216 adet antibiyogramdan %96,2, seftriakson için 135 adet antibiyogramdan %97,1, imipenem için 230 adet antibiyogramdan %92,6, piperasilin+tazobaktam için 230 adet antibiyogramdan %92,6, netilmisin için 115 adet

antibiyogramdan %46,1, seftazidim için 230 adet antibiyogramdan %99,1, sefoperazon+sulbaktam için 129 adet antibiyogramdan %73,6, amikasin için 230 adet antibiyogramdan %72,6, sefazolin için 70 adet antibiyogramdan %98,5, sefotaksim için 137 adet antibiyogramdan %97,1, sefepim için 230 adet antibiyogramdan %98,2, trimetoprim+sulfametoksazol için 230 adet antibiyogramdan %50,4, tobramisin için 113 adet antibiyogramdan %37,1, tigesiklin için 187 adet antibiyogramdan %5,3 oranında drenç olduğu tespit edildi. Kolistin için çalışılan 195 adet antibiyogram sonucunda ise %0 direnç tespit edildi (Tablo 6).

ESBL(+) *E.coli* için direnç oranları; gentamisin için 49 adet antibiyogramdan %36,7, siprofloksasin için 51 adet antibiyogramdan %80,3, imipenem için 60 adet antibiyogramdan %6,6, piperasilin+tazobaktam için 61 adet antibiyogramdan %39,3, netilmisin için 9 adet antibiyogramdan %33,3, seftazidim için 59 adet antibiyogramdan %96,6, trimetoprim+sulfametoksazole için 55 adet antibiyogramdan %60, amikasin için 59 adet antibiyogramdan %6,7, sefotaksim için 53 adet antibiyogramdan %98,1, ampisilin için 45 adet antibiyogramdan %100, sefepim için 60 adet antibiyogramdan %96,6, ertapenem için 34 adet antibiyogramdan %5,8, meropenem için 16 adet antibiyogramdan %6,2 oranında drenç olduğu görüldü. Tigesiklin için 15 adet antibiyogram ve colistin için 8 adet antibiyogram çalışılmış olup %0 direnç tespit edildi (Tablo 6).

ESBL(-) *E.coli* için direnç oranları; gentamisin için 43 adet antibiyogramdan %18,6, siprofloksasin için 50 adet antibiyogramdan %62, imipenem için 52 adet antibiyogramdan %11,5, piperasilin+tazobaktam için 51 adet antibiyogramdan %27,4, netilmisin için 8 adet antibiyogramdan %12,5, sefazolin için 33 adet antibiyogramdan %45,4, trimetoprim+sulfametoksazol için 53 adet antibiyogramdan %67,9, seftazidim için 48 adet antibiyogramdan %37,5, ampisilin için 33 adet antibiyogramdan %90,9, ampisilin+sulbaktam için 37 adet antibiyogramdan %62,1, ertapenem için 28 adet antibiyogramdan %21,4 oranında drenç olduğu tespit edildi. Tigesiklin için 12 adet antibiyogram, colistin için 12 adet antibiyogram ve amikasin için 51 adet antibiyogram çalışılmış olup %0 direnç tespit edildi (Tablo 6).

Enterococcus spp.'de direnç oranları; ampisilin için 92 adet antibiyogramdan %85,8, gentamisin için 84 adet antibiyogramdan %29,7, levofloksasin için 92 adet

antibiyogramdan %78,2, teikoplanin için 16 adet antibiyogramdan %6,2, klindamisin için 9 adet antibiyogramdan %88,8, vankomisin için 92 adet antibiyogramdan %1,1, linezolid için 92 adet antibiyogramdan %1,1, streptomisin için 92 adet antibiyogramdan %26,1, penisillin için 76 adet antibiyogramdan %76,3, tetrasiklin için 33 adet antibiyogramdan %33,3 oranında direnç görüldü. Tigesiklin için 9 adet antibiyogram çalışılmış ve %0 direnç tespit edildi (Tablo 6).

Klebsiella spp.'de direnç oranları; gentamisin için 85 adet antibiyogramdan %42,3, amoksisilin+klavulanat için 11 adet antibiyogramdan %72,7, siprofloksasin için 96 adet antibiyogramdan %84,3, sefotaksim için 65 adet antibiyogramdan %90,7, imipenem için 99 adet antibiyogramdan %42,4, piperasilin+tazobaktam için 99 adet antibiyogramdan %79,7, sefaperazon+sulbaktam için 20 adet antibiyogramdan %65, aztreonam için 11 adet antibiyogramdan %72,7, netilmisin için 27 adet antibiyogramdan %33,3, seftazidim için 97 adet antibiyogramdan %91,7, trimetoprim+sulfametoksazol için 93 adet antibiyogramdan %82,7, amikasin için 98 adet antibiyogramdan %11,2, ampisilin için 70 adet antibiyogramdan %95,7, ertapenem için 56 adet antibiyogramdan %67,8, tigesiklin için 39 adet antibiyogramdan %7,6 oranlarında direnç geliştiği tespit edildi. Colistin için 38 adet antibiyogram çalışılmış olup %0 direnç tespit edildi (Tablo 6).

MRKNS'de direnç oranları; klindamisin için 202 adet antibiyogramdan %62,8, gentamisin için 187 adet antibiyogramdan %48,1, levofloksasin için 41 adet antibiyogramdan %65,8, siprofloksasin için 202 adet antibiyogramdan %78,2, tetrasiklin için 202 adet antibiyogramdan %38,1, sefaksitin için 202 adet antibiyogramdan %96,6, teikoplanin için 63 adet antibiyogramdan %15,8, penisilin için 202 adet antibiyogramdan %98,1, eritromisin için 202 adet antibiyogramdan %85,6, trimetoprim+sulfametaksol için 129 adet antibiyogramdan %54,2, vankomisin için 202 adet antibiyogramdan %1,4, linezolid için 202 adet antibiyogramdan %1,4 oranlarında direnç tespit edildi (Tablo 6).

P.aeruginosa'da direnç oranları; netilmisin için 8 adet antibiyogramdan %12,5, piperacillin+tazobactam için 51 adet antibiyogramdan %33,3, tigesiklin için 11 adet antibiyogramdan %81,8, gentamisin için 41 adet antibiyogramdan %34,1, siprofloksasin için 48 adet antibiyogramdan %41,6, levofloksasin için 9 adet antibiyogramdan %66,6, imipenem için 51 adet antibiyogramdan %45,1, seftazidim için 51 adet

antibiyogramdan %50,9, sefoperazon+sulbaktam için 10 adet antibiyogramdan %80, meropenem için 13 adet antibiyogramdan %69,2, amikasin için 50 adet antibiyogramdan %10 oranlarında direnç, tespit edildi. Ancak colistin için 14 adet antibiyogram çalışıldı ve direnç tespit edilmedi (Tablo 6).

Candida albicans'da direnç oranları; kapsofungin için 16 adet antibiyogramdan %12,5, flukonazol için 23 adet antibiyogramdan %8,6 oranlarında direnç görüldü. Ancak Amfoterisin-B için 23 adet antibiyogram, flusitozin için 21 adet antibiyogram, vorikanazol için 21 adet antibiyogram ve micofungin için 2 adet antibiyogram çalışıldı bunlara karşı direnç saptanmadı.



Tablo 6. En sık üreyen M.O.'ların antibiyotik dirençleri yüzdesi, Her M.O. için çalışılan toplam antibiyogram testi sayısı ve drenç oranları

	A.baumannii		E.coli (ESBL+)		E.coli (ESBL-)		Enterococcus spp.		K.pneumoniae (ESBL+)		MRKNS		P.aeruginosa	
	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R	T.Sayı	%R
Amikasin	230	72,6	59	6,7	51	0	-	-	98	11,2	1	0	50	10
Gentamisin	207	61,3	49	36,7	43	18,6	84	29,7	85	42,3	187	48,1	41	34,1
Netilmisin	115	46,1	9	33,3	8	12,5	-	-	27	33,3	-	-	8	12,5
Tobramisin	113	37,1	12	58,3	16	31,2	-	-	26	46,1	71	49,2	14	42,8
Sefazolin	70	98,5	42	97,6	33	45,4	-	-	49	87,7	-	-	34	100
Sefuroxim	112	98,2	53	98,1	43	39,5	-	-	73	91,7	-	-	43	95,3
Sefoksitin	87	98,8	44	43,1	31	32,2	-	-	65	78,4	202	96,6	42	97,6
Seftriaxon	135	97,1	48	97,9	42	30,9	-	-	71	87,3	-	-	40	85
Sefotaksim	137	97,1	51	98,1	45	33,3	-	-	65	90,7	-	-	41	73,1
Seftazidim	230	99,1	59	96,6	48	37,5	1	100	97	91,7	-	-	51	50,9
TMP+SMZ	230	50,4	55	60	53	67,9	10	60	93	82,7	129	54,2	50	90
Imipenem	230	92,6	60	6,6	52	11,5	5	100	99	42,4	3	100	51	45,1
Meropenem	165	98,7	16	6,2	20	15	-	-	43	69,7	-	-	13	69,2
Penisilin	-	-	-	-	-	-	76	76,3	-	-	202	98,1	-	-
Sefepim	230	98,2	60	96,6	52	32,6	-	-	89	83,1	-	-	51	43,1
Ampisilin	88	97,7	45	100	33	90,9	92	85,8	70	95,7	1	100	41	100
Piperacilin	186	97,8	46	95,6	39	66,6	-	-	87	94,2	-	-	49	36,7
Ciprofloxacin	216	96,2	51	80,3	50	62	15	66,6	96	84,3	202	78,2	48	41,6
Tetrasiklin	142	78,8	12	75	7	71,4	33	33,3	27	62,9	202	38,1	6	83,3
Streptomisin	-	-	-	-	-	-	92	26,1	-	-	-	-	-	-
Levofloxacin	140	94,2	15	86,6	11	63,6	92	78,2	29	82,7	41	65,8	9	66,6
Sef+Sul	129	73,6	14	28,5	16	25	-	-	20	65	-	-	10	80
Pip+Tazo	230	92,6	61	39,3	51	27,4	-	-	99	79,7	-	-	51	33,3
Amp+Sul	175	86,2	50	78	37	62,1	-	-	80	92,5	-	-	47	97,8
Tigesiklin	187	5,3	15	0	12	0	9	0	39	7,6	7	0	11	81,8
Colistin	195	0	8	0	12	0	-	-	38	0	-	-	14	0
Amok+Klav	20	100	7	57,1	4	50	-	-	11	72,7	-	-	1	100
Aztreonam	28	100	-	-	4	50	-	-	11	72,7	-	-	-	-
Ofloxacin	14	85,7	1	100	2	50	1	0	-	-	34	61,7	1	100
Ertapenem	27	96,2	34	5,8	28	21,4	-	-	56	67,8	-	-	12	100
Sefperazon	10	90	1	100	5	40	-	-	-	-	-	-	-	-
Teikoplanin	2	50	-	-	-	-	16	6,2	-	-	63	15,8	-	-
Vankomisin	2	100	-	-	-	-	92	1,1	-	-	202	1,4	-	-
Klindamisin	2	100	-	-	1	0	9	88,8	-	-	202	62,8	-	-
Eritromisin	1	100	-	-	2	50	22	77,2	1	100	202	85,6	-	-
Rifampisin	1	100	-	-	-	-	10	90	-	-	5	60	-	-
Linezolid	2	100	-	-	1	0	92	1,1	-	-	202	1,4	-	-
Moxifloxacin	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	-	-
Cefadroxil	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-
Cefaclor	5	80	2	100	9	55,5	-	-	1	0	-	-	-	-
Ticarcilin/CA	7	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etambutol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomisin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	100	-	-
kloramfenikol	-	-	-	-	-	-	5	0	-	-	-	-	-	-
Fucidic asid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	60	-	-

MO: Mikroorganizma, %R: Direnç yüzdesi, T.Sayı: Toplam çalışılan antibiyogram sayısı, Amp+Sul: Ampisilin+Sulbaktam, Amok+Klav: Amoksisilin+Klavulanat, Pip+Tazo: Piperasilin+Tazobaktam, TMP+SMZ: Trimetoprim+Sulfametoksazol, Sef+Sul: Sefaperazon+Sulbaktam

5. TARTIŞMA

Retrospektif olarak planlanıp yapılan çalışmada Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak takip ve tedavisi yapılan hastaların çeşitli klinik örneklerinden alınan kültür sonucunda tespit edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı olan dirençleri değerlendirilmiştir. Toplamda 1629 hasta dosyasına ulaşılmış olup 568 hasta yoğun bakıma yatışından sonra alınan çeşitli kültür sonuçlarında üreme tespit edilmiş olup çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 277'si (%48,7) kadın, 291'i (%51,3) erkek ve yaş ortalaması ise $65,7 \pm 17,3$ olarak tespit edildi. Yoğun bakım enfeksiyon hızı %43,3 olarak tespit edildi. En sık gelişen enfeksiyonlar sıralanacak olursa ilk sırada 224 (%31,7) enfeksiyon atağı ile HKB başta gelmektedir. Diğerleri ise 181 (%25,6) atak ile ÜSE, 102 (%14,4) atak ile KİE, 98 (%13,8) atak ile VİP, 53 (%7,5) atak ile HKP, 48 (%6,7) atak ile YDE şeklinde sıralanmaktadır. Topamda en sık yoğun bakım enfeksiyonuna neden olan gram(-) mikroorganizmalar olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya göre izole edilen en sık mikroorganizma *A.baumannii*'dir. Gram(+) mikroorganizmalardan ise *MRKNS* en sık tespit edilen enfeksiyon etkenidir.

Gelişen tıbbi teknolojininde etkisiyle yoğun bakım ünitelerinde verilen hizmetlerin gelişmeler sayesinde, daha önceki yıllarda kaybedilebilecek durumdaki çoğu hastanın yaşatılabilmesi gündeme gelmiştir. Ancak tanı ve tedaviye yönelik olarak yapılan invaziv işlemler (mekanik ventilasyon, santral ve üriner katater, vasküler kataterler, 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 riskinin fazlasıyla artmasına neden olmaktadır (58). Ayrıca yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalar YBÜ'de daha uzun süre kalmakta, bu ise hastaların mikroorganizmalarla kolonizasyon ve takiben enfeksiyon gelişim riskini oldukça artırmaktadır. Hastanenin diğer bölümlerinde ortalama %5 olan HKE oranı, YBÜ'lerde yatan hastalarda %30-52'ye kadar yüksek değerlere ulaşabildiği raporlanmıştır (58).

Çalışmalarda primer bakteriyemilerde %27-87 gibi değişik oranlarda santral venöz kataterler sorumlu olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (58).

Yapılan çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Kliniğinde 48 saatten uzun süre yatan, yoğun bakım enfeksiyonu gelişen ve enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların izole edildiği 568 hasta çalışmaya alındı. Yoğun Bakım enfeksiyonu gelişen hastalarda çeşitli klinik örneklerden üretilen etken mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik direnç ve duyarlılıkları tespit edildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada toplam 39.054 hastada hastane enfeksiyonu hızı %1,8 olarak tespit edilmiştir. En yüksek enfeksiyon oranının ise %41 ile yoğun bakım ünitelerinde tespit edildiği bildirilmiştir (58). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılan diğer bir çalışmada ise HKE oranları %1,6-47,4 arasında değişmekle birlikte en yüksek oranlar sırasıyla anestezi ve reanimasyon-1 (%44,6) ve reanimasyon-2 (%44,7) ünitelerinde görüldüğü bildirilmiştir (59). Türkiye'de; Çevik ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada enfeksiyon hızı %88,9 olduğu bildirilmiştir (60). Yoloğlu ve ark.'nın yaptığı aynı tür başka bir çalışmada enfeksiyon hızı %33 (61), Durmaz ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada ise enfeksiyon hızı %12,5 olarak raporlanmıştır (62). Avrupa'da (EPIC) çalışma grubunun 17 ülkede 1.417 erişkin yoğun bakım ünitesinde 10.038 hastayı içeren nokta prevalans çalışmasında, hastaların %21'inde en az bir enfeksiyon geliştiği sonucuna varılmıştır (63).

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinin 2010-2017 tarihleri arasındaki tespit edilen hastane enfeksiyonu hızı bazı yurtiçi çalışmaları ile uyumlu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, yoğun bakım enfeksiyon hızı %43,3 olarak hesaplanmıştır. Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların enfeksiyon oranlarının yüksek bulunmasının en önemli nedenlerinden biri YBÜ'ye alınan hastaların çoğunun malignitesinin olması ve kemoterapi sonrasında nötropenik dönemlerinin olması olabileceği düşünülmüştür. Bu hastaların çoğunluğu yüksek ölüm riski olan son dönem malignite tanıları olan hastalardan oluşmaktadır. Bu tür hastalar ek morbidite ve girişimsel işlemlerin yüksek olduğu hasta grubu olarak değerlendirilebilir. Hastaların takibinde uygulanan invaziv işlem sıklığı da enfeksiyon gelişmesinde yüksek bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $65,7 \pm 17,3$ olması, girişimsel işlemler sonucunda oluşan konak savunmasındaki bozukluklar, ek komorbiditelerinin bulunması hastaların enfeksiyona daha da duyarlı hale gelmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

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 ($6\pm19,8$ /yıl) ve hastanede yatış süresinin ($11\pm12,2$ /gün) enfeksiyon gelişimi açısından önemli olduğu tespit edilmiştir (64). Hastanede enfeksiyon gelişimi ve risk faktörlerini inceleyen Girou ve ark.'nın yaptığı bir başka vaka kontrol çalışmasında uzamış yatış süresinin ($8,2\pm14,3$ /gün) enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olduğu sonucuna varılmıştır (65).

Literatürde genellikle hastane bakteriyemilerinde en sık etken gram(+) mikroorganizmalar, primer bakteriyemilerde KNS suşları ve özellikle *S.aureus* olarak bildirilmiştir (58).

Meriç ve ark. altta yatan hastalıkların bulunmasını enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörü olarak bulmamışlar, ancak ikiden fazla altta yatan hastalığın olması mortalite yönünden anlamlı bulunmuştur (66). Yapmış olduğumuz çalışmada en sık komorbid hastalıklar malignite, HT, DM ve KBY olarak tespit edildi. Yoğun bakım enfeksiyonu gelişmeyen diğer hastalar çalışmaya alınmadığı için risk analizi yapılamadı. Yapılan başka bir çalışmada multivaryant analizde mortalite için etkili bulunan risk faktörleri 60 yaş üstü olma, yüksek APACHE-II skoru, entübasyon ve santral venöz kataterizasyon; enfeksiyon gelişiminde etkili risk faktörleri ise YBÜ'de yedi günden uzun süre kalma, sedasyon uygulanması, cerrahi girişim öyküsü ve solunum yetmezliği olarak bildirilmiştir (67).

APACHE-II skoru, hastanın genel durumu, yaşı ve oniki fizyolojik ölçümün hastaneye kabulünü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skorunu dikkate alır. Bu üç gruptaki skorların toplanması total APACHE-II skorunu verir. Toplam skor mortalite oranı ile paralellik göstermektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda yüksek APACHE-II skorunun enfeksiyon gelişimi için de risk faktörü olduğu bilinmektedir (67). Yapmış olduğumuz çalışmada, yatan hastaların APACHE-II skorlarına ulaşamadığı için hesaplanamamıştır.

Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon gelişimi mortaliteye katkısı büyüktür. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan hastane enfeksiyonu gelişen hasta grubunda mortalite %85,7 olarak tespit edildi. 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 (60).

Hastane enfeksiyonu gelişen hastada ortalama entübasyon günü $17,6 \pm 11,8$ /gün olarak tespit edildi. Enfeksiyon gelişimi açısından entübasyon önemli bir risk faktörüdür. Endotrakeal entübasyon konak savunma mekanizmalarını, öksürük ve mukosiliyer 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 raporlanmıştır (61).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski artmakta ve %25-70'e ulaşmaktadır. Mekanik ventilasyon tek başına risk faktörü olsa da önemli olan süresinin uzun olmasıdır (68). Torres ve ark. yoğun bakım ünitesinde yatan mekanik ventilasyondaki bir hastada VİP gelişme oranının günlük %1-3 arasında değiştiğini göstermişler ve solunum cihazlarının 30 günden daha uzun süreyle uygulanmasından kaynaklanan enfeksiyon oranının %66,8'e yükseldiğini tespit etmişlerdir (69).

Hastane enfeksiyonu gelişen hasta grubunda da santral venöz katater kullanım süresi enfeksiyon gelişme riskinde artışa neden olmaktadır. İntravasküler cihazlar ile ilişkili enfeksiyonların çoğunluğunun santral venöz katetere bağlı olduğu ve sepsis gelişme riskinin ise periferik intravenöz katetere göre daha yüksek olduğu sonucuna bildirilmiştir (70). 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 hazırladığı raporlanmıştır (71).

Batı Avrupa'da 17 ülkede erişkin yoğun bakımlarda eş zamanlı nokta prevelans 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 yoğun olarak uygulanmış olduğu tespit edilmiştir (72). Yoğun bakım kliniğinde yatan hastalara minimum olacak şekilde girişimsel işlemlerin uygulanması enfeksiyondan korunmak için önem arz etmektedir. Aynı zamanda el hijyeni kurallarına uyulması HKE'lerin önlenmesinde çok etkili olacağı düşünülmektedir.

Avrupa'da YBÜ kaynaklı enfeksiyon prevalansını araştıran bir araştırmada, çalışmaya katılan toplam 1.417 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 (73). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Büke ve ark. İç 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 olarak tespit etmişlerdir (74).

Meriç ve ark.'nın YBÜ kaynaklı enfeksiyonlarını araştırdıkları bir çalışmada YBÜ'de edinilen enfeksiyon dansite hızını 1.000 hasta gününde %56,2, enfeksiyon sıklığı olarak pnömoni %35,4, HKB %18,2 sıklıkta saptanmıştır (66).

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen HKE pnömonidir (75). EPIC çalışmasında, yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonların %46,9'u pnömoni idi. HKP gelişimi için en önemli risk faktörü non invaziv mekanik ventilator ve endotrakeal entübasyon olduğu bildirilmiştir (48). Bu nedenle HKP'lerin önemli kısmını ventilatör ilişkili pnömoni olarak karşımıza çıkmaktadır. Alp ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Erciyes Üniversitesi YBÜ'lerinde takip edilen hastalarda gelişen HKP'lerin %76'sını VIP oluşturduğunu bildirmişlerdir (75). İnan ve ark. yaptıkları çalışmada YBÜ'lerinde en sık hastane enfeksiyonu olarak kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni olduğunu tespit etmişlerdir (59). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi'nde 2004-2005 yıllarında Çelebi ve ark.'nın yaptığı çalışmada YBÜ'de ilk sırada HKP, ardından ÜSE ve HKB tespit edilmiştir (76). Türkiye'de yapılan 133 YBÜ'nin katıldığı başka bir çalışmada, HKB (%34), ÜSE (%33,3) ve pnömoni (%24,9) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da enfeksiyonların sıralaması ise 224 (%31,7) enfeksiyon sayısı ile HKB en sık görülen HKE olarak tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta ise 181 (%25,6) enfeksiyon ile ÜSE 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 1.000 hasta günü için %7,8'den %3,9'a düştüğü bildirilmiştir (77). Hastalara uygulanan girişimsel işlemlerin normal sınırlarda yapılması ve %100 sterilizasyon kurallarına dikkat edilmesi durumunda HKE'lerin önlenmesinde önemli rol oynayacaktır.

Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları zaman içerisinde ve hastaneler arasında, hatta aynı hastanede YBÜ'leri arasında farklılık arz etmektedir (78). HKE tedavisinde başarılı olabilmek ve alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemlerini belirlemek için YBÜ enfeksiyonlarını, etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını güncellemek gerekmektedir.

Pseudomonas aeruginosa, *S.aureus*, *A.baumannii*, *E.coli* veya *Klebsiella spp.* ülkemizde en sık YBÜ enfeksiyon etkenleri olarak tespit edildiği raporlanmıştır (78). Dikici ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada izole edilen etkenlerin %64,2'si gram(-) bakteri, %27,3' ü gram(+) bakteri ve %8,9'u *Candida spp.* şeklindedir (79). En sık izole edilen üç etken sırasıyla *A.baumannii*, *S.aureus* ve *E.coli* iken , üç yıllık sürede her yıl *A.baumannii* 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 (80). Çalışmamızda alınan çeşitli kültürlerden izole edilen hastalık etkenleri *A.baumannii*, *non-candida albicans*, *MRKNS*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* (ESBL+), *E.coli* (ESBL-) ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak karşımıza çıkmaktadır.

Etken mikroorganizmalar sistem enfeksiyonlarına göre de değişmektedir. VIP ve ÜSE'da sıklıkla gram(-) bakteriler, özellikle *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli* etken olarak izole edilir iken , kan dolaşımı ve cerrahi alan enfeksiyonlarında gram(+) bakteriler, *KNS* ve *Enterococcus* türleri etken olarak karşılaşıldığı bildirilmiştir (16). 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 tespit edildiği bildirilmiştir (81). Namıduru ve ark.'nın VIP hastalarda yapmış oldukları çalışmada *S.aureus* (%30) ile birlikte *P.aeruginosa* (%33,9) etken olarak izole edilmiştir (82). Aydemir ve ark.'nın çalışmasında da bahsedildiği gibi; Sevinç ve ark.'nın çalışmasında ise HKP'lerde en sık %36 *P.aeruginosa*, %22,8 *Acinetobacter* ve 3.sıklıkta %16,8 *S.aureus* izole edilmiştir (83). Türkiye'de yapılan diğer bir

çalışmada VİP'li hastalarda %36 oranında *P.aeruginosa*, ikinci sıklıkta ise %19 oranında *S.aureus* etken olarak üremesi olmuştur (84).

Çalışmamızda sistemler bazında enfeksiyonlar değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre (%31,7) HKB, (25,6) ÜSE, (%14,4) KİE, (%13,8) VİP, (%7,5) HKP, (%6,7) YDE olarak tespit edilmiştir. Mikroorganizmaların en sık oluşturduğu üç enfeksiyona bakacak olursak; VİP'de *Acinetabacter baumannii*, *ESBL(+)* *K.pneumoniae*, *MRKNS*'dir. HKB'de *Acinetabacter baumannii*, *MRKNS*, *ESBL(+)* *K.pneumoniae*'dir. KİE'de *MRKNS*, *MSKNS*, *Enterococcus spp.*, *non-candida albicans* etken olarak saptanmıştır.

Ülkemizden ve yurt dışından bildirilen pek çok yayında, hastane kaynaklı bakteriyemilerde gram(+) mikroorganizmaların ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir. Primer bakteriyemilerden ise en sık sorumlu ajan KNS bildirilmiştir (51). Yurtsever ve ark.'nın 2004 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları ve 4.186 kan kültürünü içeren çalışmalarında en sık üreyen mikroorganizmalar %71 oran ile gram(+), %27,1 ile gram(-) ve %1,8 ile *Candida* olmuştur. Gram(+) mikroorganizmalar üreme sıklığına göre %49,6 *KNS*, %15 *S.aureus* olmuştur (85). Çalışmamızda en sık HKB etkenleri *A.baumannii*, *MRKNS*, *Enterococcus spp.* olarak karşımıza çıkmıştır.

Yoğun bakım ünitelerindeki ÜSE'de en sık izole edilen patojenler *E.coli* ve *Candida* türleridir (1). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarında patojen olarak ilk sırayı *Candida*'nın aldığı bunu sırasıyla *E.coli* ve *Klebsiella*'nın olduğu bildirilmiştir (59). Şerefhanoglu ve ark.'nın genel yoğun bakım ünitesinde yaptıkları ve 31 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında en sık etken %38'lik oran ile *E.coli* olurken, ikinci sırada %14 ile *Klebsiella spp.* ve %11'lik oran ile *Pseudomonas spp.* üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (86). Çalışmamızda yoğun bakım ÜSE'na en sık etkenler sırasıyla *non-candida albicans*, (*ESBL+*) *E.coli*, *A.baumannii*, (*ESBL-*) *E.coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde HKE'den sorumlu birçok patojen izole edilmektedir. 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(+) hem de gram(-) bakteriler için önemli bir sorundur. Arda ve ark.'nın 1995-1999 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 olduğu tespit edildiği bildirilmiştir (59).

Son yıllarda giderek artan oranlarda kan dolaşımı enfeksiyonlarında karşımıza çıkan koagülaz negatif stafilokoklar, genel olarak hem metisilin hem de glikopeptid, özellikle teikoplanin direncinin daha sık rastlandığı mikroorganizmalar olduğu bildirilmektedir (86). Çalışmamızda saptanan koagülaz negatif stafilokokların %75,9'i metisilin direncine sahip iken vankomisin direnci %1,7, teikoplanin direnci %15,8 olarak saptanmıştır. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 279 koagülaz negatif izolatin %70,1'i metisiline, %3,5'u vankomisine ve %9,3'ü teikoplanine dirençli olarak tespit etmişlerdir (87).

Enterococcus spp. için glikopeptid direnci, tedavi seçeneklerini daraltan bir durumdur. VRE ilk kez 1988 yılında Fransa, İngiltere'den bildirilmiş, daha sonra pek çok ülkede saptanmıştır. Yıllar içinde VRE hızla artış göstermiştir (88). 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 (59).

Türkiye'de dokuz merkezin katıldığı bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram(-) bakterilerden en sık *Pseudomonas* spp., *K.pneumoniae*, *E.Coli* izole edilmiş ve sekiz merkezde imipenem in vitro en etkili antibiyotik, bir merkezde ise en etkili ajan amikasin olduğu bildirilmiştir (59). Diğer bir çok merkezli çalışmada ise aerobik gram(-) bakterilerden en sık *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *E.coli* ve *Klebsiella* spp. izole edilmiştir (89). İzolatlara in vitro en etkili antibiyotik olarak (%74,6) imipenem bulunmuştur. Nispeten duyarlı olan antibiyotiklerin amikasin, siprofloksasin ve sefepim olduğu ve bu antibiyotiklere ise yaklaşık %40 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda; çeşitli kültürlerden izole edilen gram(-) bakterilerden *P.aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu antibiyotikler colistin, amikasin, netilmisin, piperasilin+tazobactam olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda *Pseudomonas aeruginosa* için direnç oranının en fazla olduğu antibiyotikler sırasıyla sefazolin (%100), ertapenem (%100), ampisilin (%100), ampisilin+sulbactam

(%97,8), sefoksitin (%97,6) olarak tespit edilmiştir. 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 (59). 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 (89). Ancak, çalışmamızda *Pseudomonas* türlerine en etkili antibiyotik colistin ve amikasin olarak belirlendi. Ancak sefazolin, ertapenem, ampisilin gibi antibiyotikler için 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(-) kokobasil olarak tanımlanmaktadır (90). 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 yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır (91). Çalışmamızda çeşitli kültürlerden izole edilen *A.baumannii* suşlarına en etkili antibiyotikler sırasıyla kolistin (%100), tigesiklin (%94,7), tobramisin (%62,9), netilmisin (%53,92), tmp+smz (%49,4) olarak hesaplanmıştır. Direnç yönüyle çalışılan antibiyotiklerden Amoksisilin+klavunat ve Aztreonam için (%100), sefoksitin (%98,8), meropenem (%98,7), ciprofloksacin (%96,2) olarak tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da saptandığı gibi farklı araştırmacılar da *A.baumannii* izolatlarına kolistin’in en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu vurgulamışlardır (92). Günümüzde kolistin’in nefrotoksisite, nörotoksisite, nöromusküler blokaj gibi ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı sırasında dikkatli olunmalı ve yakın takip edilmelidir (93).

Bu çalışmada tespit edilen %90,4’lük imipenem direnci ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarla benzer ancak daha yüksek orandadır. *A.baumannii*’ de imipenem direncini Balcı ve ark. (94) %49, Özdemir ve ark. (95) %70, Kurtoglu ve ark. (91) %83 olarak bulmuşlardır. Güriz ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter spp.* izolatında imipeneme direnç bulunmazken (96), 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir (91). Zaman içerisinde imipenem’e karşı gelişen yüksek orandaki direnç YBÜ enfeksiyonlarında tedavi oranını zorlaştırmaktadır.

Amerika’da meropenem direnci *A.baumannii* için %44 olarak saptanmıştır (97). Çalışmamızda bu direnç, %98,7 olarak tespit edilmiştir. Aminoglikozidlerden amikaside, aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha nadir direnç gelişmektedir (98). Amerika’da %37 oranında amikasin direnci bildirilmiştir (98). Çalışmamızda, amikasinin direnci %72,1 olarak bulunmuştur. Ancak, çalışılan diğer antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarına bakıldığında amikasin düşük düzeyde de olsa kullanılabilir bir antibiyotik olarak yer aldığı söylenebilir.

Sefaperazon+sulbaktam, özellikle *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına karşın yıllar içinde farklı bakterilerde bu ilaca direnç kazanmıştır (5). *A.baumannii* suşlarında Kuşçu ve ark. (99) %71, Özdemir ve ark. (95) %60, Özdem ve ark. (5) %38 oranında dirençli suşlar rapor etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada sefaperazon+sulbaktam’a %73,6 oranında direnç gelişimi tespit edilmiştir.

Kullanımı kolay ve toksisitesinin düşük olması nedeniyle sık tercih edilen siprofloksasine karşı direnç tespitinde %96,2 olarak bulunmuştur. *A.baumannii* enfeksiyonlarında direnç oranlarının yüksek olması (%86-91) siprofloksasin direncinin gittikçe arttığını ve artık kinolonların bu enfeksiyonlarda iyi bir seçenek olamayacağını göstermektedir (5).

Hastane enfeksiyonlarında ESBL taşıyan patojenlerle oluşan enfeksiyonlar, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç göstermeleri nedeniyle sorun yaratmaktadır. Özellikle hastane kaynaklı *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında ESBL oranları daha yüksek saptanmaktadır (100). 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 (5). Yaptığımız çalışma sonucunda izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında en yüksek %95,7 oranında ampisilin direnci saptanırken, ikinci sırankta ise %94,2 oran ile piperacillin direnci mevcuttu, seftazidim direnci ise %91,7 gibi yüksek bir oranda saptandı. Avrupa ülkelerinde *E.coli* direncinin araştırıldığı bir çalışmada, 3.Kuşak sefalosporin direnci %40, aminoglikozid direnci %20-38, aminopenisilin direnci %70 üzerinde saptanmıştır (101). Ülkemizde YBÜ’lerinde yapılan çalışmalarda *E.coli*’nin seftazidime direnç oranları yüksek oranda rapor edilmiştir. Türkiye’de siprofloksasin direnci %18,8-33 arasında değişmektedir (100). Çalışmamızda antibiyogram sonuçları tespit edilen ESBL pozitif ve ESBL negatif *E.coli* suşlarına göre ayrı

ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada *ESBL(+)* *E.coli* için en dirençli antibiyotik ampisilin (%100) olarak bulunmuştur. *ESBL(-)* *E.coli* suşları için ampisilin'e % 100 gibi yüksek bir oranda direnç gelişimi gözlenmiştir. Her iki *E.coli* için ampisilin direnci %100 olarak tespit edilmiştir.

Gram(+) bakterilerden *KNS* düşük virulansa sahip bir bakteri olmasına karşın son 20 yılda hastane kaynaklı enfeksiyonların yaygın sebebi olarak artmaktadır. *KNS*'nin oksasilin (metisilin) dirençli suşları tüm dünyada endemik olarak yaygındır (102). Oksasilin dirençli *KNS*'ler antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençlidir. SENTRY çalışmasının Avrupa merkezlerinden toplanan 2.068 *KNS* suşunun sadece dokuz tanesinde (%0,4) teikoplanin direnci saptanırken suşların hiçbirinde vankomisin direnci saptanmamıştır (103). Çalışmamızda *KNS* izole edilen suşların büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve yüksek oranda metisilin direncine sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRKNS suşlarında direnç gelişimi en yüksek oranla (%100) ampisilin ve imipenem olmuştur. En duyarlı olduğu antibiyotikler ise %98,4 oranla linezolid ve %98,3 oran ile vancomisin olarak tespit edildi.

S.aureus insan bakteriyel patojenlerinin en virulan olanlarından biridir. Çeşitli çalışmalarda endokardit, yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve pnömoninin nedeni olarak bu organizma belirtilmiştir (103). *S.aureus* için metisilin direnci tüm dünyada major problemdir. Avrupada'ki birçok YBÜ'de metisilin direnci tespit edilmiştir ve en yüksek direnç güney Avrupa ülkelerinde görülmüştür. Çalışmamızda 14 adet MRSA suşu üretilmiştir. Bu suşlarda ise en yüksek oranda penisillin, sefoksitin, ciprofloksacin direnci saptanırken, en yüksek duyarlılık oranı ise linezolid, vancomisin olarak tespit edildi.

YBÜ'lerde metisilin direncinin yüksek olması nedeniyle glikopeptidlerin yaygın kullanımı, VRE ve vankomisin dirençli stafilocok için risk oluşturmaktadır (104). *Enterococcus* türleri vankomisin direnci ilk olarak 1988 yılında tanımlanmış ve daha dirençli suşlar tüm dünyada yaygın hale gelmiştir. Aralık 2000'de NNIS'a bildirilen yoğun bakım *enterokok* izolatlarının %26,3'ü vankomisin dirençli bulunmuştur (105). Çalışmamızda saptanan VRE suşlarının ise %99,1'i linezolide duyarlı iken, %98,1 oran ile vancomisine ve %72,92 oran ile streptomisine duyarlı olarak tespit edildi.

6. SONUÇ

Hastane enfeksiyonlarının kontrol ve tedavisinde klinisyene yol gösterecek olan hastane enfeksiyonu sürveyansının tüm hastanelerde titizlikle yapılması, her hastanenin kendi bakteri florasını tanıması ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi büyük avantaj sağlar. Hastanelerin bakteri florasını ve antibiyotik direnç paternlerini tanıması uygun antibiyotik kullanım politikasının oluşturulmasında ve hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde daha akılcı bir yol izlenmesini sağlayacaktır.

Yoğun bakım hastaları hastane kaynaklı enfeksiyon gelişim riskine ve yüksek mortalite oranına sahip olan bölümlerdir. Enfeksiyon gelişiminden bağımsız olarak invaziv işlemlerin ve yoğun tedavi girişimlerinin yapıldığı hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Enfeksiyon gelişiminde risk faktörleri üzerine çalışmaların her hastanede düzenli olarak yapılması ve hangi mikroorganizmaların ön planda olduğunun daha önceden bilinmesi, merkezlere özgü hastane enfeksiyonlarının kontrol önlemlerinin alınmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni 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 tarafından oluşturulmalıdır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, III.Basamak Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki hastalarda gelişen hastane enfeksiyonları, etken patojenler, antibiyotik dirençleri ve duyarlılıklarının saptanmasını amaçladığımız bu çalışmamızda;

- Çalışmaya çeşitli kültür sonucunda mikroorganizma izole edilen; 291'i erkek (%51,3), 277'ü ise kadın (%48,7) olmak üzere toplam 568 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

- Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde enfeksiyon hızı %43,3 olarak saptanmıştır.

- Çalışmada tespit edilen en sık üç enfeksiyon sırasıyla; hastane kaynaklı bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, katater ilişkili enfeksiyon olarak sıralanmıştır.

- En sık izole edilen ilk üç etken mikroorganizma; A.baumannii, MRKNS, non-candida albicans olmuştur.

- Klebsiella suşlarında en yüksek direnç %95,7 oran ile ampisilin ve %94,2 oran ile piperacillin direncidir.

- P.aeruginosa için en düşük direnç %0 ile colistin ve %10 ile amikasinine karşı iken, %100 direnç ile sefazolin, ampisilin, ertapenem en yüksek direnç oranları tespit edilmiştir.

- A.baumannii'nin kolistin duyarlılığı %100 olarak bulunmuş olup, en yüksek direncin görüldüğü antibiyotikler %100 direnç ile aztreonam, amoksisilin+klavunat olarak tespit edilmiştir.

- MRKNS'de ise en yüksek direnç oranı %100 ile ampisilin ve imipenem karşı tespit edilmiştir.

- Çalışmamızda saptanan VRE suşlarının ise %99,1'i linezolidde duyarlı iken, %98,1 oran ile vancomisine ve %72,92 oran ile de streptomisine duyarlı olduğu tespit edildi.

Gerek ampirik gerekse kanıta dayalı etkin antibiyotik tedavisi için, her hastanede, enfeksiyon etkenlerinin farklı vücut bölgelerine göre duyarlılık paternleri düzenli olarak güncellenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda planlanmalıdır.

Tedavide antibiyotik seçerken mikroorganizmaların direnç paternleri mutlaka dikkate alınmalı ve antibiyotik seçimi bu doğrultuda tercih edilmelidir.

YBÜ'lerindeki mikroorganizma ve direnç profili her hastanede farklılık gösterir, bu yüzden erken dönemde kültür sonuçları çıkmadan etkin ampirik antibiyoterapinin başlanabilmesi için her hastanenin kendi ünitelerine ait florayı belirleyen surveyans çalışmalarını yürütmesi son derecede önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2012;26(1):1-9.
2. Çaycı YT, Bıyık İ, Birinci A. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45(4):170-174.
3. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Aydın B, ve ark. Kayseri eğitim ve araştırma hastanesi dahiliye yoğun bakım ünitesinde 2013 yılında gelişen hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2014;28(3):86-93.
4. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 2006;20(3):165-70.
5. Özdem B, Gürel FÇ, Çelikkale N, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):526-34.
6. Aytaç N, Naharcı H, Öztunç G. Adanada eğitim araştırma hastanelerinin yoğun bakım hemşirelerinde hastane enfeksiyonları bilgi düzeyi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9(3):9-15.
7. Öztürk R. Türkiye’de enfeksiyon kontrolü ile ilgili son gelişmeler. *ANKEM Derg* 2011;25:9-16.
8. Açikel A, Keleş GT. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı. *CBU-SBED* 2016;3(4):494-496.
9. Erbay H, Yalcin 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(9):1482-8.
10. Yılmaz N, Köse Ş, Neval A, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *Ankem Derg* 2010;24(1):12-9.

11. Çıralıgil P. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal direnç sorunu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2016;46(3):97-104.
12. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. Jama 2009;302(21):2323-9.
13. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American journal of respiratory and critical care medicine 2005;171(4):388.
14. Palabıyık O, Öğütlü A, Toptaş Y. Yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni ve etken mikroorganizmalar: iki yıllık retrospektif analiz. J Turk Soc Intens Care 2016;14:80-5.
15. Tomak Y, Ertürk A, Şen A, ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni hızları ve etken mikroorganizmaların dağılımı. ŞEEAH Tıp Bülteni 2012;46:115-9.
16. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2007;14(2):69-73.
17. Köse Y, Leblebici Y, Akdere SS, ve ark. Bir kamu hastanesinde çalışan hemşirelerin kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi hakkındaki bilgi durumları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2016;50(1):70-9.
18. Öztürk R, Kınıklı S. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda güncel durum. Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi 2015;7(1):34-42.
19. Balin ŞÖ, Denk A. Harput devlet hastanesi yoğun bakım ünitesinde 2013-2014 yılı invaziv alet ilişkili hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2016;21(1):24-8.
20. Güzel A, Aktas G, Çelen MK, ve ark. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Dicle Tıp Dergisi 2009;36(4):252-7.
21. Ak O, Batırel A, Ozer S, Colakoglu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. Medical Science Monitor 2011;17(5):29-34.

22. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikro-organizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 2006;20(1):37-40.
23. Harun A. Klinik örneklerden izole edilen pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41(3):107-110.
24. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, ve ark. Yoğun Bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen pseudomonas aeruginosa ve acinetobacter baumannii suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem Derg* 2012;26(2):55-60.
25. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U, ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi* 2011;18(1):27-32.
26. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews* 2001;14(4):933-51.
27. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5(2):17-21.
28. Vahaboğlu H. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Türkiye Klinikleri Journal Of Pharmacology Special Topics* 2004;2(2):92-6.
29. Eliopoulos GM, Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32(7):1085-9.
30. Akyol AD. Yoğun bakımda stafilokok enfeksiyonları ve kontrol önlemleri. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2006;10(1):26-35.
31. Gündüz T, Akgül S, Yılmaz S. Hemodiyaliz hastalarında ve çalışanlarında nazal Staphylococcus Aureus taşıyıcılığı. *Med J Kocatepe* 2005;6(1):13-5.
32. Hardy K, Hawkey P, Gao F, Oppenheim B. Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the critically ill. *British journal of anaesthesia* 2004;92(1):121-30.
33. Özyürek P, Bulantekin Ö. Hemşire ve hemşirelik bölümü öğrencilerinin MRSA'lı hastaya klinik yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Medical Journal of Kocatepe* 2008;9:21-32.

34. Poyraz Ö, Öztop Y, Özyazıcı S. Kronik hastalığı olanlarda Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı ve antibakteriyellere duyarlılığın araştırılması. CÜ Tıp Fak Derg 2000;22(4):201-6.
35. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik direnci. Sakarya Tıp Dergisi 2013;3(2):76-9.
36. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. Microbiology 2009;155(6):1749-57.
37. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. Ankem Derg 2006;20(3):145-7.
38. Spencer R. Epidemiology of infection in ICUs. Intensive Care Medicine 1994;20(4):2-6.
39. Control CD. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. MMWR Morbidity and mortality weekly report 1992;41(42):783.
40. Reed RL. Antibiotic choices in surgical intensive care unit patients. The Surgical clinics of North America 1991;71(4):765-89.
41. Öktem S, Özol D, Toros A, ve ark. Hastane kökenli ağır pnömonilerde prognostik faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:194-9.
42. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. American journal of infection control 1992;20(5):271-4.
43. Mayhall CG. Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. Emerging infectious diseases 2001;7(2):200-4.
44. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Intubated, Intensive Care Unit Patients 1, 2. American Review of Respiratory Disease 1987;135(2):426-32.
45. Livingstone D, Gill M, Wise R. Mechanisms of resistance to the carbapenems. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1995;35(1):1-5.
46. Çelen MK, Ayaz C, Geyik MF, ve ark. Hastane kökenli Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankem Derg 2006;20(3):148-51.

47. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. The lancet 2003;361(9374):2068-77.
48. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji: özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları, (uygulama konuları ile). Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları 2000;293-5.
49. Livrelli V, De Champs C, Di Martino P, et al. Adhesive properties and antibiotic resistance of Klebsiella, Enterobacter, and Serratia clinical isolates involved in nosocomial infections. Journal of clinical microbiology 1996;34(8):1963-9.
50. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Annals of internal medicine 1998;129(6):433-40.
51. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infection Control & Hospital Epidemiology 2000;21(08):510-5.
52. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. Nosocomial infections in coronary care units in the United States. The American journal of cardiology 1998;82(6):789-93.
53. Pişkin N, Tütüncü E, Aydemir H, ve ark. Reanimasyon yoğun bakım ünitemizde görülen nozokomiyal enfeksiyonlar ve enfeksiyon risk faktörleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2006;10:236-43.
54. Jarvis 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(3):185-91.
55. 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(6):710-9.
56. Çukurova Z, Durdu B, Hergünel O, et al. Yoğun bakım kliniğinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları surveyansı. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2012;32(2):438-43.
57. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane Kaynaklı Escherichia coli ve Klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Derg 2008;22(4):188-92.

58. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, ve ark. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı sonuçları. TSK Koruyucu Hekimlik Bült 2006;5(3):159-65.
59. İnan D, Saba R, Keskin S, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(2):129-35.
60. Cevik M, Yilmaz G, Erdinc F, et al. Relationship between nosocomial infection and mortality in a neurology intensive care unit in Turkey. Journal of Hospital Infection 2005;59(4):324-30.
61. Yologlu S, Durmaz B, Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units. The new microbiologica 2003;26(3):299-303.
62. Durmaz B, Durmaz R, Otlu B, Sönmez E. Nosocomial infections in a new medical center, Turkey. Infection Control & Hospital Epidemiology 2000;21(08):534-6.
63. Esen S, Leblebicioglu H, Group S. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scandinavian journal of infectious diseases 2004;36(2):144-8.
64. Leone M, Albanese J, Garnier F, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. Intensive care medicine 2003;29(7):1077-80.
65. 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. American journal of respiratory and critical care medicine 1998;157(4):1151-8.
66. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Japanese journal of infectious diseases 2005;58(5):297.
67. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine 1985;13(10):818-29.
68. Artigas AT, Dronda SB, Valles EC, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. Critical care medicine 2001;29(2):304-9.
69. Torres A, El-Ebiary M, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. Clinics in chest medicine 1999;20(2):287-301.

70. Akalın H. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları: Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji. Hastane Enfeksiyon Dergisi 2001;5(1):5-17.
71. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. Jama 1993;270(16):1965-70.
72. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. Critical care medicine 1994;22(1):55-60.
73. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine 1993;328(24):1740-6.
74. Büke Ç, Sipahi Or, Taşbakan M, ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde gelişen enfeksiyonların değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection) 2005;19(1):67-73.
75. Alp E, Güven M, Yıldız O, ve ark. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. Annals of clinical microbiology and antimicrobials 2004;3(1):17.
76. Çelebi G, Pişkin N, Aydemir H, ve ark. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi'nde hastane enfeksiyonları surveyansı. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2006;10:182-90.
77. Küçükateş E, Kocazeybek B. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001;31(1):19-22.
78. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. Annals of internal medicine 2006;145(8):582-91.
79. Dikici N, Korkmaz F, Dağlı Ş, ve ark. Konya Numune Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastane Enfeksiyonları: Üç Yıllık Deneyim. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009;23(4):163-167.
80. Erdinc F, Yetkin M, Hatipoglu CA, et al. Five-year surveillance of nosocomial infections in Ankara Training and Research Hospital. Journal of Hospital infection 2006;64(4):391-6.

81. Gürbüz A, Sungurtekin H, Gürbüz M, Kaleli İ. Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen hastane enfeksiyonları. Türk Yoğun Bakım Derg 2010;8(1):6-12.
82. Namiduru M, Güngör G, Karaoğlu I, Dikensoy Ö. Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. Journal of international medical research 2004;32(1):78-83.
83. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, ve ark. Yoğun Bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2016;1(4):1-8.
84. Kılıç D, Kuzucu Ç, Erdinç FŞ, ve ark. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen gram-negatif aerob basillerin antibiyotik duyarlılıkları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2001.
85. Yurtsever S, Baran N, Afşar İ, ve ark. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. Klimik Derg 2006;19(2):56-9.
86. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H. Bloodstream infections caused by ESBL-producing E. coli and K. pneumoniae: risk factors for multidrug-resistance. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2009;13(6):403-7.
87. Duygu E, Doğanay M. Nozokomiyal Kan dolaşımı enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection 2003;2(2):126-31.
88. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: epidemiyoloji ve kontrol. Flora 2000;5:24-33.
89. Ersoy Y, Fırat M, Kuzucu Ç, ve ark. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hastane Enfeksiyonları+. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2003;10(3).
90. Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. Turkish Journal Of Clinics And Laboratory 2015;6(1):24-9.
91. Kurtoğlu MG, Ayşegül O, Meral K, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen acinetobacter baumannii suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). Ankem Derg 2011;25(1):35-41.

92. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter Baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 2007;21(4):193-6.
93. Mansur A, Ay S, Ersoy Y. Nozokomiyal *Pseudomonas Aeruginosa* izolatlarında antibiyotik duyarlılık oranları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2013;20(2):138-142.
94. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, ve ark. Nozokomiyal *Acinetobacter Baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg* 2010;24(1):28-33.
95. Özdemir H, Kendirli T, Ergün H, et al. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics* 2011;53(3):255.
96. Güriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 1999;33(4):289-96.
97. 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). *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2009;65(4):414-26.
98. Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007;60(1):78-82.
99. Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klimik Derg* 2009;22(2):48-51.
100. Yücesoy M, Yulu N, Kocagöz S, et al. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. *Journal of chemotherapy* 2000;12(4):294-8.
101. EARSS annual report 2007. Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment 2008.
102. Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the united states, canada, latin america, europe, and the western pacific region for

the sentry antimicrobial surveillance program, 1997–1999. Clinical Infectious Diseases 2001;32(2):114-32.

103. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, et al. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals. Emerging infectious diseases 1999;5(1):9.
104. Akın A, Esmaoğlu Çoruh A, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Derg 2011;33(1):7-16.
105. Garner J, Jarvis W, Emori T, et al. CDC definitions for nosocomial infections 1988. Zeitschrift fur arztliche Fortbildung 1991;85(17):818-27.

