

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ
HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÖRÜLEN
DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİYEL
ENFEKSİYONLARIN SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERCAN ŞAHUTOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin CÖMERT

İZMİR-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen'e,

Tez çalışmam sırasında sonsuz katkılarından ve fikirlerinden yararlandığım, tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran değerli hocam İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bilgin Cömert'e,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zeynep Gülay'a,

Bilgi ve mesleksel becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı öğretim üyesi Yar. Doç. Dr. Yusuf Savran'a,

Deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalımızda görevli hocalarıma,

Ve bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan ve sevgilerini hep hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Sercan ŞAHUTOĞLU

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	II
ÖZET	III
SUMMARY	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ	35
KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR

MDR	: Çoklu İlaç Dirençli (Multidrug-resistant)
XDR	: Yaygın İlaç Dirençli (Extensively drug-resistant)
PDR	: Tüm İlaç Dirençli (Pandrug-resistant)
MHT	: Modifiye Hodge testi
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GNB	: Gram negatif bakteri
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
TPN	: Total parenteral nutrisyon
SVK	: Santral venöz kateter
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NFB	: Nonfermentatif bakteri
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ÖZET

ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÖRÜLEN DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr.Sercan ŞAHUTOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR

dr.sercansahutoglu@hotmail.com

Amaç: Yoğun bakım ünitelerindeki kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %25'i gram negatif bakterilerden kaynaklanır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda son yıllarda gram negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ile *Klebsiella pneumoniae* ciddi direnç geliştirme özellikleri nedeniyle öne çıkmakta ve daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla ekonomik yük, artmış ölüm sayılarına neden olmaktadır. Bu çalışmada iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda direnç gelişimine neden olan risk faktörlerinin tespit edilerek, bu risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımının sağlanması amaçlandı.

Yöntem: 01.09.2013-30.09.2014 arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üstü, belirtilen süre içerisinde 24 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesine yatmış, tüm hastalar alındı. Kayıtlarına ulaşılabilen 280 hastanın dosya, laboratuvar testleri, kan, idrar ve trakeal sekret kültürleri retrospektif olarak incelendi. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hastalardaki risk faktörleri değerlendirildi.

Bulgular: 280 hastanın retrospektif incelemesinde hastaların 152'si erkek, 128'i kadındı. Dirençli GNB üremesi olan hasta sayısı 80, üreme olmayan hasta sayısı 200'dü. Değerlendirilen dirençli GNB üremesi olan hastalar içerisinde *A.baumannii* üremesi birinci sırada, *K.pneumoniae* ikinci sırada, *P.aeruginosa* üçüncü sırada saptandı. *A.baumannii* üremesi olan hastalarda hiç duyarlı *A.baumannii* suşuna rastlanmadı. Üreyen tüm *A.baumannii*' lerin kolistine duyarlı olduğu saptandı. GNB üremesi olan hastalarda dirençli GNB üremesi için APACHE II skoru ($p < 0,008$), ventilatör gün sayısı ($p < 0,001$), yoğun bakımda yatış süresi ($p < 0,001$) ve hastane gün sayısı ($p < 0,001$) bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Mekanik ventilasyon uygulanması ($p < 0,005$) ve santral venöz kateter

kullanılmasının ($p < 0,02$) dirençli GNB üremesini arttırdığı ve dirençli GNB üremesinin ölüm oranını arttırdığı tespit edildi. Santral venöz kateter kullanımı ($p < 0,02$) ve yoğun bakım yatış süresinin ($p < 0,001$) dirençli *A.baumannii* üremesi için, bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi. Uzun mekanik ventilasyon günü, hastane gün sayısı ve YBÜ yatış süresinin uzun olması dirençli *K.pneumoniae* ve dirençli *P.aeruginosa* üremesini arttıran ortak risk faktörleri oldukları tespit edildi. Farklı olarak TPN kullanımının dirençli *K.pneumoniae* üremesini arttırdığı tespit edildi. Ölüm oranlarına bakıldığında en yüksek ölüm nedeni olan dirençli GNB olarak, *K.pneumoniae* saptandı.

Sonuç: YBÜ'lerinde, ameliyathane ve pansuman odaları gibi invaziv girişimlerin yapıldığı birimlerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması, santral venöz kateter gibi aletlerin olabildiğince uygun endikasyonlarla kullanılması, gereksiz kullanımdan kaçınılması, uzun hastane yatışlarından ve uzun YBÜ yatışlarından olabildiğince kaçınılması, mekanik ventilatörle takip edilen hastaların mümkün olan en kısa sürede weaning'e hazırlanması, hasta ile temas eden hastane personelinin el hijyeni kurallarına uyması, mümkün oldukça parenteral beslenme ürünlerinin kullanılmaması, kullanılması gerekiyorsa mümkün olan en kısa zamanda enteral beslenme ürünlerine geçişin sağlanması gerekmektedir. Direnç gelişimini önlemek için de her şeyden önce hastanede yatan hastalara doğru endikasyon, doğru zaman ve doğru sürede antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler:Dirençli gram negatif bakteriler,ilaç direnci,yoğun bakım

SUMMARY

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF RESISTANT GRAM NEGATIVE INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNIT

Purpose: Gram-negative bacteria (GNB) are associated with approximately 25% of BSIs in intensive care units (ICU). The most common GNB isolated in hospital-acquired BSIs are *P.aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *K.pneumoniae*, and *Enterobacter species* and result in prolonged hospitalization, higher economic burden, and increased mortality. We performed a retrospective cohort study to evaluate the epidemiology of resistant GNB (*P aeruginosa*, *A baumannii*, and *K pneumoniae*), bacteriologic and clinical outcome of infections, all-cause mortality, and risk factors associated with adverse outcome in critically ill adult patients of a medical ICU.

Methods: Patients were identified by electronic search of the hospital laboratory database (blood, tracheal aspiration and urine cultures positive for resistant GNB). All adult patients hospitalized in the ICU at Dokuz Eylül University Hospital, from September 2013 to October 2014, who developed infection because of MDR GNB (during ICU hospitalization) were enrolled. Patients who died in the ICU during the first 24 hours were excluded.

Results: A total of 80 patients with infection because of MDR GNB was identified and were matched for the case-control study with 200 controls. The number of patients who infected with resistant GNB was 80, the number of patients noninfected with resistant GNB was 200. In evaluated patients, *A.baumannii*, *K.pneumoniae* and *P.aeuroginosa* were the most resistant GNB, respectively. In patients who infected with *A.baumannii*, there was no sensitive *A.baumannii* strains. and all of *A.baumannii* strains were susceptible to colistin.

APACHE II score, time of mechanical ventilation, length of ICU stay and length of hospital stay were independent risk factors for resistant GNB. Mechanical ventilation and use of central venous catheter were related with increased mortalite rates. Central venous catheter and length of ICU stay were independent risk factors for resistant *A.baumannii*. Long mechanical ventilation day, long hospital stay and long ICU stay were common risk factors for resistant *K.pneumoniae* and *P.aeuroginosa*. As different from *P.aeuroginosa*, use of TPN was a risk factor for resistant *K.pneumoniae* and *K.pneumoniae*'s mortalite rate was higher than *A.baumanii* and *P.aeuroginosa*.

Result: In ICUs, obey to the rules for sterilization, hand hygien and disinfection, use of devices like santral venous catheter for only aproppriate indications, refrain from long hospital stay and long ICU stay as much as possible were necessary. In addition, patients traced with mechanical ventilator should be seperated from the ventilator as soon as possible and parenteral nutrision products should not be used instead of enteral nutrision if it's not necessary. First of all, to prevent the development of resistance, a great care must be shown for the use of antibiotics and antibiotics must be used for correct indications.

Key words:Resistant gram negative bacteria,drug resistance,intensive care unit

GİRİŞ VE AMAÇ

Geniş spektrumlu antibiyotiklere ve yoğun bakım tedavilerindeki ilerlemelere rağmen, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları kritik hastalarda önemli mortalite ve morbiditelere neden olmaktadır [1]. Yoğun bakım ünitelerindeki kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %25'i gram negatif bakterilerden kaynaklanır [2]. Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen gram negatif bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ile *Klebsiella pneumoniae*'dir [3, 4] ve daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla ekonomik yük, artmış mortaliteye neden olurlar (tüm ölümlerin > %40) [5, 6].

Gram-negatif bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan bakteriler olarak bildirilmektedir [5].

Karbapenemler beta-laktam sınıfı içerisinde en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir ve geniş antibakteriyel spektrumlarıyla aerop ve anaerop birçok mikroorganizma tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda yaygın kullanılmaktadırlar. Bu grup, penisilin bağlayan proteinlere güçlü bir şekilde bağlanır ve genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından sızmaları ve bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir [5, 7].

Ancak 1996 yılından itibaren, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan yapılan bildirimlerden enterik Gram negatif bakterilerde metallo-beta-laktamaz (MBL) ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) aracılı karbapenem direncinin görüldüğü ve dünyaya yayılmaya başladığı saptanmıştır.

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında; dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ile *Klebsiella pneumoniae* üremesine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, dirençli gram negatif bakteri üremesi olan ve olmayan olgular çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından analitik, eşleştirilmemiş, vaka kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı.

Böylelikle, Merkez Laboratuvarı'ndan elde edilen verilerden, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatmış olan olguların dosya taraması ile klinik bilgilerine ulaşılan hastaların direnç gelişimine neden olan risk faktörlerinin tespit edilerek, bu risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımının sağlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Yoğun bakım ünitelerinin yatak sayıları birçok hastanede toplam yatak sayısının yüzde onundan az olmasına rağmen tüm nazokomial enfeksiyonların yüzde 20'sinden fazlası yoğun bakım üniteleri ile ilişkilidir [6]. Enfeksiyonlar ve sepsis yoğun bakım ünitelerindeki kardiyak olmayan ölümlerin başta gelen nedenidir ve yoğun bakım giderlerinin yüzde 40'ını oluşturmaktadır [5].

Modern tıp ve yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelere rağmen sepsis insidansı yoğun bakım ünitelerinde giderek artmaktadır. 1.265 yoğun bakım ünitesinin katıldığı uluslararası bir çalışmada, hastaların yüzde 60'ının enfekte olduğu saptanmış ve enfeksiyonun mortalite için güçlü bir bağımsız prediktör faktör olduğu saptanmış (odds ratio (OR): 1,51, $p < 0,001$) [5].

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda enfeksiyon insidansının artışında etkili olan bazı faktörler vardır:

Genel hastane popülasyonu ile kıyaslandığında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar daha çok komorbid hastalıklara, akut fizyolojik hasarlara ve göreceli daha çok immunsupresyona sahiptirler [7]

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kateterlerin sıkça kullanılması organizmaların yaşamsal vücut organlarına ve bölgelerine girişlerini kolaylaştırır. Bu kateterlerin kullanılması ve kullanımının sürdürülmesi, sağlık personeliyle hastaların sık temas kurmasına neden olur. Bu da nazokomial patojenlerle kolonizasyonun ve enfeksiyonun artmasına neden olur. Ek olarak bu kateterlerin uygun kullanımının sürdürülebilmesi için kullanılan malzemeler patojenler için rezervuar olabilir ve patojenlerin hastadan hastaya horizontal geçişine katkı sağlayabilir [8].

Metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*, vankomisin rezistan enterokoklar, *Acinetobacter baumannii*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve karbapenemaz üreten enterobakterler ve karbapenemaz üreten *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu ilaç dirençli patojenlerin sıklığı yoğun bakım ünitelerinde artmaktadır [9, 10]. Bu dirençli patojenlerin neden oldukları enfeksiyonların tedavisi zor olmaktadır ve bu enfeksiyonlar artmış morbidite, mortalite ve sağlık giderleriyle ilişkilidir [11, 12].

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, akut hastalık durumlarına ve uygulanan tedavilere bağlı olarak, yoğun bakım dışı hasta grubuyla kıyaslandığında göreceli olarak immunsuprese durumdadırlar [7].

Yoğun bakım ilişkili enfeksiyonlarla ilgili bir çok çalışma endüstrileşmiş ülkelerde yapılmış olmasına rağmen, enfeksiyon oranları gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranda olabilir. İçerisinde Orta ve Güney Amerika, Hindistan, Fas ve Türkiye'nin yer aldığı 46 yoğun bakım ünitesinde yapılan çok merkezli prospektif kohort çalışmasıyla bu artış gösterilmiştir [13]. Cihaz ilişkili enfeksiyon oranları 2002 ve 2005 yılları arasında tayin edilmiş, %14,7 oranında olduğu gözlenmiştir. Spesifik cihazlarla oluşan enfeksiyonlardan ventilatör ilişkili pnömoni, 1000 ventilatör gününde 24,1 olguda, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, 1000 kateter gününde 12,5 olguda, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, 1000 kateter gününde 8,9 olguda saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerindeki yaygın enfeksiyon sendromları:

Yoğun bakım ünitelerindeki en yaygın ve klinik olarak önemli enfeksiyonlar, yoğun bakım hastalarının ihtiyaç duyduğu cihazlarla gelişen enfeksiyonlardır. Bunlar intravasküler kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarıdır.

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu:

İdrar yolu enfeksiyonu, bütün nazokomiyal enfeksiyonların yüzde 40'ından fazlasında saptanan, en yaygın nazokomiyal enfeksiyondur [14]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, yılda 900.000'den fazla ek hastane günü ve yılda 7.000'den fazla ölümden sorumludur [15, 16]. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, nazokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarının (ürosepsis) ikinci en sık nedenidir ve yüzde 15-25 arasında değişen mortalite oranlarına sahiptir [17, 18]. Kateterize hastalarda idrar yolu, çoklu ilaç dirençli bakteriler için rezervuar olabilir, bu durum enfeksiyona ya da asemptomatik bakteriüriye neden olabilir [17].

Ventilatör ilişkili pnömoni:

Ventilatör ilişkili pnömoni, entübasyon sonrası 48.saat veya sonrasında gelişen mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki akciğer enfeksiyonudur. Nazokomiyal pnömoni, ikinci en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyondur ve endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonun uygulanmasının başlangıcında edinilir [19].

Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları:

Arteriel ve santral venöz kateterler, hemodinamik monitorizasyonun sağlanması ve intravenöz ilaçların uygulanması için kritik hastalarda sıklıkla uygulanır. Bu kateterlerle ilişkili enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde yaygındır ve önemli morbidite ve mortalite nedenidirler [20]

İlaç dirençli organizmaların prevelansı:

Yoğun bakım ünitelerinde bakteriyel patojenlerin dirençlerinde hızlı bir artış vardır. 1999 ve 2007 yılları arasında Centers for Disease Control and Prevention'daki National Healthcare Safety Network System'den toplanan raporlar Amerika Birleşik Devletleri'nde çoklu ilaç dirençli patojenlerin prevelansında artış olduğunu göstermiştir [9] [10].

Bu verilere göre:

İmipenem ve florokinolanlara dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının sırası ile %1,4-25,3 ve %23-30,7'ü arasında değişen oranlarda,

Karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter baumannii* izolatlarının % 11-30'u arasında değişen oranlarda,

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının yüzde 10,4-25'i arasında değişen oranlarda,

Karbapenemlere dirençli *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının yüzde 0-8'i arasında değişen oranlarda saptanmıştır.

Gram negatif bakteriler arasında geniş spektrumlu direncin ortaya çıkışı, terapötik seçeneklerin sınırlı oluşu ve bazen etkili antimikrobiyal ajanın bile bulunamaması nedeniyle endişe vericidir [21].

Dirençli enfeksiyonlar için risk faktörleri:

Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda bildirilen risk faktörleri aşağıdakileri içerir [5], [22, 23]

- 1) İleri yaş
- 2) Fonksiyonel bağımsızlığın azalması ve azalmış kognisyon
- 3) Altta yatan komorbid hastalıkların varlığı (örnek: diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, maligniteler, immunsupresyon) ve hastalık ciddiyetlerinin yüksek olması
- 4) Yoğun bakım yatışı öncesinde uzun süreli hastanede yatış sürelerinin olması,
- 5) Sağlık kurumlarıyla sık karşılaşma (örneğin hemodializ üniteleri)
- 6) Sağlık personeliyle sık manipüle edilme ve sık karşılaşma. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde hastaları taşıyan, hem duyarlı hem dirençli patojenleri elleriyle hastadan hastaya bulaştırma ihtimali olan personelle temas kurulması.
- 7) Konağın doğal savunma mekanizmalarını bozan, santral venöz kateter, üriner kateterler ve endotrakeal tüpler gibi kalıcı aletlerin bulunması
- 8) Yakın zamanlı geçirilmiş cerrahi ya da diğer invaziv prosedürler
- 9) Yoğun bakım kabulü öncesinde antimikrobial tedavi almış olmak

İlaç dirençli organizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar ve yoğun bakım yatışı öncesinde antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki birbirinden farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Olgu kontrol çalışmalarında, önceden antibiyotik almış olmanın aynı ya da farklı sınıf antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişmesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [24]. Örnek olarak, florokinolon kullanılmış olması piperasilin dirençli *Pseudomonas aeruginosa* gelişmesine katkı sağlamıştır [25]. Başka bir çalışmada, daha önceden antibiyotik kullanmış olmanın XDR gram negative patojenlerle enfeksiyon gelişmesinde en güçlü prediktör faktör olduğu saptanmış [24] ve antimikrobiyal uygulama programlarının yerine getirilmesiyle çoklu ilaç dirençli patojenlerin gelişmesinde azalma olduğu görülmüş [26].

Çoklu ilaç dirençli organizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlu hastalar, altta yatan ciddi kronik ya da akut hastalıklar nedeniyle ölüm riski altındadırlar. Öyle ki, çoklu ilaç dirençli bakterilere karşı antibiyotik seçmenin zorluğu kötü sonuçlara neden olmaktadır.

Çoklu ilaç dirençli patojenler ampirik antibiyotiklere karşı duyarlı patojenlerden daha sık direnç geliştirirler. Ayrıca çoklu ilaç dirençli organizmalara karşı etkili antibiyotik seçiminde sıklıkla gecikmeler olmaktadır [27]. Bu gecikmeler ciddi sepsisle gelişen mortalitede bağımsız risk faktörüdür ve dirençli mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlarda artmış mortalite oranlarıyla ilişkilidirler [28-30]. Örnek olarak, septik şoklu hastaların alındığı bir çalışmada, enfeksiyonun ilk 6 saatinde uygun tedavinin geciktirildiği her saat için hayatta kalma oranının yüzde 7,6 oranında azaldığı saptanmıştır [31].

Dirençli enfeksiyonlar:

Pek çok yoğun bakım ünitesinde sıklığı giderek artan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çok ilaca dirençli mikroorganizmalar tedavide, özellikle de ventilator ilişkili pnömöni, sepsis gibi ampirik tedavinin mutlaka gerektiği olgularda en önemli problemleri oluşturmaktadır [32].

Son zamanlarda antibakteriyellerin etkilerinden kaçabilen mikroorganizmaları tanımlamak için ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) olarak adlandırılan dirençli mikroorganizmalar grubu literatüre girmiştir [33].

Çoklu ilaç dirençli organizmalardan, yüksek dirençli gram negatif bakterilerden (örneğin çoklu ilaç dirençli karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*) ayrıca bahsetmek gerekir. Bu organizmalar mevcut tüm antibakteriyel ajanlara dirençli olabilirler ya da polimiksinler gibi daha toksik ajanlara duyarlı olabilirler [34-36]. Yeni geliştirilmekte olan antibiyotiklerin sınırlı sayısı göz önünde bulundurulduğunda antimikrobiyal rezistanstaki artışın ciddi bir problem olduğu anlaşılabilmektedir [21].

MDR, XDR VE PDR TANIMLARI

Çoklu ilaç dirençli organizmaları tanımlamak için kullanılan çoklu ilaç dirençli (MDR), yaygın ilaç dirençli (XDR) ve tüm ilaç dirençli (PDR) terimlerinin tanımlanması ve kullanılmasında henüz bir konsensus oluşturulamamıştır [37-42]. Bu da çoklu ilaç dirençli organizmalar için surveyans verilerinin uygun bir şekilde kıyaslanmasına engel teşkil etmektedir. Hatta bu durum toplum sağlığını tehdit eden direnç artışındaki tehdit hakkında doğru bilgilere ulaşılmasını engellemektedir [10, 43, 44]. Bu yüzden bu dirençli organizmaları tanımlamak için doğru terminolojinin kullanılması, bu konu hakkındaki surveyans verilerinin doğru bir şekilde kıyaslanmasında ve global epidemiyolojik öneminin kavranmasında önemli bir adım olacaktır.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) girişimiyle bu konuda uzmanlar ilk kez bu tanımlamaları yapmak için 2008 yılında Stockholm’de bir araya geldi. Bu grup, tanımlamaları yaparken özellikle epidemiyolojik önemi olan, direnç geliştiren *Staphylococcus aureus*, Enterococcus türleri, Enterobakteriler (Salmonella ve Shigella harici), *Pseudomonas aeruginosa* ve Acinetobacter türleri üzerinde durdular. Mikobakteriler ve *S.pneumoniae*, Salmonella türleri, Shigella türleri ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi toplum kaynaklı bakteriler daha önce literatürde direnç paternleri hakkında farklı gruplarca tartışılmış olduklarından bu tanımlamalar içinde yer almadılar [45-48].

Bir bakteri izolatu, test edildiğinde dirençli, orta derecede dirençli ve duyarlı değil şeklinde tanımlanıyorsa, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve the US Food and Drug Administration (FDA)’a göre o antimikrobiyal ajana duyarlı olmadığı konusunda ortak karar alındı.

MDR :

Birçok yazar ve otorite tarafından organizmaları MDR olarak tanımlamakta kullanılan metodlardan biri in vitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, test edilen bakterinin birden çok antimikrobiyal ajana, sınıfa ya da altsınıfa dirençli olmasıdır [10, 39, 43, 49]. Tanımlama sıklıkla üç ya da daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli olan gram pozitif [43, 50-53] ya da negatif [37, 44, 49, 54-56] bakterileri tanımlamakta kullanılır.

Bir bakteriyi MDR olarak tanımlamakta kullanılan bir başka metod, anahtar bir antimikrobiyal ajana karşı o bakterinin dirençli olmasıdır [10, 57]. Anahtar bir mikrobiyal ajana dirençli olan bu bakteriler, genellikle diğer birçok antimikrobiyal sınıfta dirençlidirler. Anahtar bir antibiyotiğe karşı dirençli bir bakteri için (örneğin metisilin rezistant *S.aureus*), o

bakterinin direncini belirten bir akronim oluşturmak, rezistansın epidemiyolojik önemini gösteren önemli bir faktör olur [58].

XDR :

Bütün antibiyotik sınıfları içerisinde iki veya daha az antibiyotik sınıfından bir veya daha çok antimikrobiyal ajana karşı duyarlı olan bakterileri tanımlamakta kullanılır [58].

PDR :

Yunanca'da Pan, hepsi anlamına gelmektedir. Pandrug-resistant terimi tüm antimikrobial ajanlara direnç olduğunu tanımlamakta kullanılır. Pandrug-resistant diyebilmek için bütün kullanılabilen ajanların test edilmesi, hepsine direnç saptandığının gösterilmesi ve ampirik tedavi için kullanılan bütün antibiyotik sınıflarına karşı direnç saptanması gerekmektedir [39, 59, 60].

ANTİMİKROBİYAL KATEGORİLERİN OLUŞTURULMASI

MDR, XDR, PDR tanımlamalarını yaparken antimikrobiyal ajanların tiplendirilmesi, sınıflandırılması ya da gruplandırılmasına karar vermede standart bir yaklaşım yoktur [58]. Sıklıkla, antibiyotik sınıflarının kimyasal yapısı (örneğin sefalosporinler) [61-63], antimikrobiyal alt sınıfları (örneğin üçüncü kuşak sefalosporinler) [64] ya da spesifik antimikrobiyal ajanlar (örneğin seftazidim) [65, 66] bu tanımlamaların yapılmasında kullanılmıştır. Fakat bu yaklaşım ikna edici bir yaklaşım değildir ve çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden uzmanlar tarafından her bir organizma için ayrı birer antimikrobiyal kategori oluşturulmuştur ve bu yeni kategoriler tablo bir, iki ve üçte gösterilmiştir [58].

Tablo 1. *Enterobacteriaceae* direnç paternlerinin tanımlanmasında kullanılan antimikrobiyal sınıflar ve ajanlar

Antimikrobiyal sınıf	Antimikrobiyal ilaç
Aminoglikozitler	Gentamisin Tobramisin Amikasin Netilmisin
Anti-MRSA Sefalosporinler	Ceftarolin (sadece <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> için kanıtlanmış)
Antipseudomonal Penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Tikarsilin-klavulonik asit Piperasilin-tazobaktam
Karbapenemler	Ertapenem İmipenem Meropenem Doripenem
Genişlemiş spektrumlu olmayan sefalosporinler; 1. ve 2. kuşak sefalosporinler	Sefazolin Sefuroksim
Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Sefotaksim/Seftriakson Seftazidim Sefepim
Sefamisinler	Sefoksitin Sefotatan
Florokinolonlar	Siprofloksasin
Folat Yolağı İnhibitörleri	Trimetoprim- sulfametoksazol
Glisilsiklinler	Tigesiklin
Monobaktamlar	Aztreonam
Penisilinler	Ampisilin
Penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Amoksisilin-klavulanik asit Ampisilin-sulbaktam
Fenikoller	Kloramfenikol
Fosfonik Asitler	Fosfomisin
Polimiksinler	Kolistin
Tetrasiklinler	Tetrasiklin Doksisiklin Minosiklin

Tablo 2. *P. aeruginosa* direnç paternlerinin tanımlanmasında kullanılan antimikrobiyal sınıflar ve ajanlar

Antimikrobiyal sınıf	Antimikrobiyal ilaç
Aminoglikozitler	Gentamisin Tobramisin Amikasin Netilmisin
Antipseudomonal Penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Tikarsilin-klavulonik asit Piperasilin-tazobaktam
Antipseudomonal karbapenemler	İmipenem Meropenem Doripenem
Antipseudomonal sefalosporinler	Seftazidim Sefepim
Antipseudomonal florokinolonlar	Siprofloksasin Levofloksasin
Monobaktamlar	Aztreonam
Fosfonik Asitler	Fosfomisin
Polimiksinler	Kolistin Polimiksin B

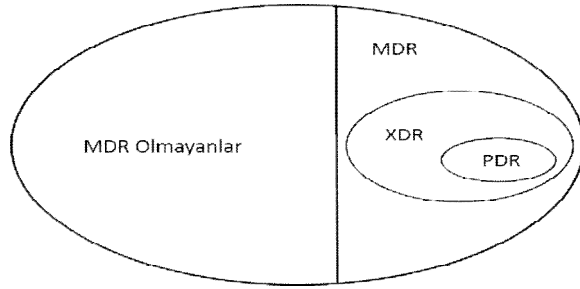
Tablo 3. *Acinetobacter* türlerinin direnç paternlerinin tanımlanmasında kullanılan antimikrobiyal sınıflar ve ajanlar

Antimikrobiyal sınıf	Antimikrobiyal ilaç
Aminoglikozitler	Gentamisin Tobramisin Amikasin Netilmisin
Antipseudomonal penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Tikarsilin-klavulonik asit Piperasilin-tazobaktam
Antipseudomonal karbapenemler	İmipenem Meropenem Doripenem
Antipseudomonal florokinolonlar	Siprofloksasin Levofloksasin
Polimiksinler	Kolistin Polimiksin B
Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Sefotaksim Seftazidim Seftriakson Sefepim
Folat Yolağı İnhibitörleri	Trimetoprim- sulfametoksazol
Penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Ampisilin-sulbaktam
Tetrasiklinler	Tetrasiklin Doksisiklin Minosiklin

National Healthcare Safety Network (NHSN)'e göre bir bakteriyel izolatın, bir antibiyotik sınıfına dirençli olduğunun söylenebilmesi için, organizmanın o sınıf içerisindeki bir veya daha fazla antimikrobiyal ajana karşı dirençli olması gerekmektedir [10, 49]. Dolayısıyla bu tanımlamaya göre karbapenem dirençli *Klebsiella* türleri imipenem, meropenem, ertapenem ya da doripenem karşı dirençli olarak tanımlanabilir.

XDR olarak tanımlanan bir bakteriyel izolat aynı zamanda MDR'dır. Benzer şekilde PDR olarak tanımlanacak bir bakteriyel izolat XDR olmak durumundadır. Şekil 1 bu konuyla ilgili bilgi vermektedir [58].

Şekil 1. MDR, XDR ve PDR ilişkisi.



TABLO 4 : *Pseudomonas aeruginosa* için MDR, XDR ve PDR tanımlarına uygun antibiyotik duyarlılık profili örnekleri [58].

Antimikrobiyal sınıf	Antimikrobiyal ilaç	Örnek 1 (PDR)	Örnek 2 (XDR)	Örnek 3 (MDR)
Aminoglikozitler	Gentamisin	X	X	
	Tobramisin	X	a	
	Amikasin	X		
	Netilmisin	X		
Antipseudomonal Penisilinler + β-Laktamaz İnhibitörleri	Tikarsilin-klavulonik asit	X	X	
	Piperasilin-tazobaktam	X	X	
Antipseudomonal karbapenemler	İmipenem	X	X	X
	Meropenem	X	X	
	Doripenem	X	X	
Antipseudomonal sefalosporinler	Seftazidim	X	X	X
	Sefepim	X	X	
Antipseudomonal florokinolonlar	Siprofloksasin	X	X	X
	Levofloksasin	X		
Monobaktamlar	Aztreonam	X	X	
Fosfonik Asitler	Fosfomisin	X		
Polimiksinler	Kolistin	X		
	Polimiksin B	X		

X: antimikrobiyal ajana direnç mevcut

a. X'in yokluğu antimikrobiyal ajana karşı duyarlı olduğunu ya da o ajana karşı test edilmediğini gösterir.

Şekil 2. Olası antibakteriyel duyarlılık sonuçlarına göre MDR, XDR, PDR tanımları gösterilmiştir [58].

izolat no	Antimikrobiyal kategori								
	A	B	C	D	G	H	I	J	
1									MDR olmayan
2									MDR olmayan
3									MDR
4									MDR
5									MDR
6									MDR
7					TE	TE	TE	TE	MDR ,olası XDR
8						TE	TE	TE	MDR ,olası XDR
9					TE	TE	TE	TE	MDR ,olası XDR, olası PDR
10						TE	TE	TE	MDR ,olası XDR, olası PDR
11									XDR
12									XDR
13									XDR
14									XDR
15									XDR
16									XDR
17									XDR
18							TE	TE	XDR
19								TE	XDR
20							TE	TE	XDR ,olası PDR
21								TE	XDR ,olası PDR
22									PDR

	İzolat kategoride listelenen tüm ajanlara duyarlı
	İzolat kategoride listelenen bazı ajanlara duyarlı
	İzolat kategoride listelenen hiçbir ajana duyarlı değil
TE	İzolat duyarlılık açısından kategoride listelenen hiçbir ajana karşı test edilmemiş.

MDR, XDR, PDR tanımlarının doğru yapılabilmesi için bakteriyel izolatların Tablo 1-3'te bahsedilen antimikrobiyal kategorilerde yer alan antimikrobiyal ajanların tamamına ya da neredeyse tamamına olan duyarlılıklarının test edilmiş olması gerekmektedir. Aksi durumda XDR bir ajanı PDR fenotipinden ayırmak zorlaşacaktır [49] Antimikrobiyal ajanların eksik test edildiği durumlarda, bakteriyel izolatlar 'OLASI XDR', 'OLASI PDR' tanımlamalarıyla kategorize edileceklerdir ve bu şekilde kategorize edilen ajanlar diğer çalışmalarda bahsedilen 'OLASI XDR', 'OLASI PDR' ajanlarla karşılaştırılamayacaktır. Çünkü karakterizasyon hangi antibakteriyel ajanlarla test edildiklerine göre yapılmaktadır [58].

GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE DİRENÇ

Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda klinik önemi olan gram-negatif bakteriler; enterobakteriler (özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu bakterilerin yüksek düzeyde dirençli suşları dünyanın her yerinde dikkat çekici sıklıkta saptanmaktadır.

Gram-negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır:

- Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi,
- Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon,
- Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler),
- Efluks pompası.

Antibiyotikleri Parçalayan Enzimlerin Üretimi

En sık ve önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktif edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamazlar her bakteride görülmekle birlikte aslında gram-negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Esas olarak periplazmik aralıkta bulunur. Sayıları yüzlerle ifade edilebilen türde beta-laktamaz tanımlanmış olup, çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Bu tür direncin daha ileri noktası, bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üreterek beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna direnç geliştirmeleridir. Öte yandan gram-negatif basiller, aminoglikozidlerin yapısını değiştirebilen enzimler de üretebilir ve aminoglikozidlerin transportu veya ribozoma bağlanmaları engellenir.

Gram-negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir:

1. GSBL (Ambler sınıf A ve D),
2. Kromozomal indüklenen enzimler (Ambler sınıf C),
3. Karbapenemazlar

GSBL:

GSBL'ler oksimino- β -laktamlar (sefuroksim, 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler ve aztreonam) da dahil olmak üzere penisilinler ve sefalosporinlerin çoğunu hidrolize eden, ancak sefamisinler ve karbapenemleri etkilemeyen enzimlerdir. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer alır ve β -laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olur. GSBL üreten suşlar, 1983'de ilk kez saptanmalarından itibaren geçen sürede tüm dünyada gözlenir olmuşlardır. Bu yayılım, klonal çoğalma, GSBL genlerinin plazmidler üzerinde aktarılımları ve nadiren de yeni enzimlerin ortaya çıkmasının bir sonucudur. GSBL'ler içerisinde en önemli grup CTX-M enzimleridir. Bu grubu, SHV ve TEM-türevi GSBL'ler izlemektedir [67-70]. GSBL üretimi en sık Enterobacteriaceae'de, önce hastane ortamında, sonra bakım evlerinde ve 2000'li yıllardan itibaren de toplumda (poliklinik hastaları, sağlıklı taşıyıcılar, hasta ve sağlıklı hayvanlar, yiyecek ürünleri) izlenmektedir. GSBL üretiminin en sık saptandığı türler *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Ancak klinik açıdan önemli diğer Enterobacteriaceae de GSBL üretmektedir. GSBL prevalansı; tür, coğrafi bölge, hastane/servis, hasta özellikleri, enfeksiyon tipi gibi birçok faktörden etkilendiği için, çalışmadan çalışmaya değişmektedir [67, 68, 71, 72]. GSBL'lerin çoğu akkiz (kazanılmış), plazmidlerce kodlanan enzimlerdir. Bu kazanılmış GSBL'ler hem değişik düzeylerde eksprese edilirler hem de spesifik β -laktam ajanlara (ör. Sefotaksim seftazidim, aztreonam) etki gibi biyokimyasal özellikleri açısından büyük farklar gösterirler. Bir enzimin ekspresyon düzeyi, yapısal ve hidroliz özellikleri ile birlikte bulunan diğer direnç mekanizmaları (diğer β -laktamazlar, aktif pompa sistemleri, geçirgenlik değişimleri) GSBL üreten izolatlarda çok çeşitli direnç fenotipleri görülmesine neden olmaktadır [69, 73-75].

KROMOZOMAL İNDÜKLENEN ENZİMLER:

En tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nın AmpC türü enzimidir. Bu enzimi kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak; tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Bu enzim genetik olarak kontrollü ve normalde az olarak sentezlenir. Ancak gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına ve fazla sentezlenmesine neden olur ve bu durumda bakteri yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Yani izole edilen *E. cloacae* izolatu duyarlı bulunsa dahi, tedavi esnasında kontrol bölgelerinde gelişebilecek spontan mutasyonlarla dirençli hale gelebileceği için, karbapenemler hariç tüm beta-laktamlar bu bakterinin ağır enfeksiyonlarında güvenle kullanılamaz [76].

KARBAPENEMAZLAR :

Karbapenemler beta-laktam sınıfı içerisinde en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir ve geniş antibakteriyel spektrumlarıyla aerob ve anaerob birçok mikroorganizma tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda yaygın kullanılmaktadırlar. Bu grup, penisilin bağlayan proteinlere güçlü bir şekilde bağlanır ve genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından sızmaları ve bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir [77, 78].

1996 yılından itibaren, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan yapılan bildirimlerden enterik Gram negatif bakterilerde metallo-beta-laktamaz (MBL) ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) aracılı karbapenem direncinin görüldüğü ve dünyaya yayılmaya başladığı saptanmıştır [79].

Karbapenemazlar, karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotiklere de etkilidir. Karbapenemazlar, sınıf A, B ve D beta-laktamaz üyesidir [80, 81].

Sınıf A'da; SME, IMI, NMC, GES ve KPC aileleri bulunmakta olup, en yaygın görüleni KPC ailesi enzimlerdir. KPC karbapenemazlar, *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde plazmid aracılı veya kromozomal olarak yayılır [80].

Sınıf B karbapenemazlar, metallo-beta-laktamazlardır ve IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM aileleri üyesidirler. Esas olarak *P. aeruginosa* kökenlerinde saptanırlar, ancak tüm dünyada *Enterobacteriaceae* sınıfı bakterilerde gittikçe artan sıklıkta rapor edilmektedirler [82].

Sınıf D karbapenemazlar, OXA tipi beta-laktamazları içerir ve çoğunlukla *A. baumannii* kökenlerinde saptanır. Bununla birlikte; ülkemizde iki farklı coğrafi bölgeden (Ankara ve Elazığ), imipenem tedavisi almış iki farklı hastada, OXA tipi karbapenemaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları bildirilmiş olup; daha sonraki bir çalışmada da, İstanbul'daki bir üniversite hastanesinden, OXA-48 üreten karbapeneme dirençli bir *K. pneumoniae* izolatı ile ortaya çıkan hastane kaynaklı bir salgın bildirilmiştir [83, 84]

Problem yaratan diğer karbapenemazlara örnek, özellikle Hindistan ve Ortadoğu ülkelerinde prevalansı yüksek olan ve Avrupa ülkelerine taşınan Yeni Delhi metallo beta-laktamazı (new Delhi metallo- β -lactamase; NDM)'dır [70].

Karbapenemazlar, tüm beta-laktamlara dirence yol açmaları nedeniyle bir endişe kaynağı oluşturmaktadır, çünkü karbapenemaz üreten suşlar genellikle diğer direnç mekanizmalarını da taşıdıkları için çoklu dirençlidirler ve karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile ilişkilidir [85-87].

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin tanısında, 2010 yılından önce “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” antibiyotik sınır değerlerine göre imipenem, meropenem ve ertapenem için ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi durumunda, fenotipik ve/veya genotipik ileri testlerin yapılması önerilmiştir [88]. Bu açıdan modifiye Hodge testi (MHT), CLSI tarafından karbapenemaz doğrulama testi olarak önerilen tek fenotipik test olmuştur. Ancak CLSI'nın 2010 yılında mikrodilüsyon duyarlılık sınır değerlerinde yaptığı değişiklik sonucunda, imipenem, meropenem, doripenem için duyarlılık sınır değerleri ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, ertapenem için ise $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ şeklinde belirlenmiştir. CLSI, yeni düşük sınır değerlerinin uygulanması durumunda, MHT'nin sadece enfeksiyon kontrol ve epidemiyolojik amaçlı yapılmasını ve karbapenem duyarlılık test sonuçlarının değiştirilmeden bildirilmesini önermiştir. Bu durumda MHT'nin tek başına karbapenemaz tanımlama testi olarak kullanımının yanlış olacağı, etkin fenotipik testlere de gereksinim olacağı ortadadır. Karbapenemazların saptanmasında halen MHT'nin yanında çift disk sinerji ve kombine disk difüzyon testleri birlikte kullanılmaktadır [89].

Antibiyotik Bağlanma Bölgelerinde Mutasyon

Bağlanma bölgesi mutasyonu, en sık kinolonlara karşı gelişen bir direnç mekanizmasıdır. Hedef enzimler olan topoizomera II ve IV'te mutasyonlar olur.

Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması ve Eflüks Pompası

Bakterilerde antibiyotik permeabilitesinin azalması ve transport proteinlerinden oluşan eflüks pompası da diğer direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotiklerin bağlanma bölgelerine ulaşabilmeleri için ya dış membran proteinleri ya da porinler vasıtasıyla bakteri içine girmeleri gerekir. Bu tür dirence en sık örnek dış membran proteinlerinde ortaya çıkan kayıplardır (örn. *P. aeruginosa*'da imipenem direncini sağlayan 54-kDa dış membran proteininin kaybı). Çoğunlukla dış membran proteinlerindeki değişikliklerle eflüks pompasının antibiyotiği tekrar dışarı atışı mekanizmaları birarada çalışarak antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşmasını engeller.

KARBAPENEMAZ ÜRETEN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Hastane ortamında çoklu dirençli enterobakteriler içerisinde en önemlisi *K. pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak bilinir ve diğer beta-laktam antibiyotikler yanında karbapenemleri de hidrolize eder. Sınıf A, grup 2f beta-laktamazlara dahil olup, çoğunlukla plazmid aracılıdır [90-92]. KPC üreten ilk *K. pneumonia* 1990'lı yılların sonunda izole edilmiştir ve ürettiği enzime KPC-1 adı verilmiştir [93]. KPC üreten *K. pneumonia* ile gelişen enfeksiyonlar çoğunlukla; invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır [86, 87]. KPC üreten *K. pneumonia* ile ilgili saptanmış olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda kalmak, invaziv araç kullanımı, bağışıklık yetmezliği ve çoklu antibiyotik kullanımı olarak saptanmıştır [86, 94].

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P.aeruginosa, üremek için minimal koşulları yeterli bulan, değişik fizik koşullarda çoğalabilen, bu nedenle de hastanede dezenfektan ve antiseptikler dahil nemli pek çok ortamda saptanabilen bir mikroorganizmadır. Tüm bakteriler içinde direnç geliştirmek için çeşitli mekanizmalarla en fazla donanımı olan mikroorganizmadır [95]. *P. aeruginosa* suşlarında beta laktamazlar, eflüks pompaları, dış membran porin kaybı ve hedef bölge mutasyonları gibi mekanizmalarla antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişmektedir. Çoğul ilaç direnci bu mekanizmalardan birkaçının bir izolatta bulunması ya da tek bir güçlü direnç

mekanizmasının varlığı sonucu meydana gelir. Çoğul ilaç dirençli *P. aeruginosa*'lar tüm dünyada giderek önem kazanmaktadır ve bunların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde sorun yaşanmaktadır. Bu hastalarda uygun olmayan empirik tedavi ve doğru tedavinin gecikmesi nedeniyle hastanede yatış süreleri uzamakta, enfeksiyon devam etmekte ve sonuç olarak mortalite artmaktadır [96]. Özellikle bağışıklığı baskılanmış, yoğun bakım tedavisi gören, yanıklı ve/veya diyabetik hastalarda enfeksiyonlar oluşturur [97]. *P. aeruginosa* suşlarında kromozomal ve indüklenebilir özellikte olan Amp C sefalosporinazlar, Ambler sınıf C'de yer alan β -laktamazlardır. Amp C β -laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları hidrolize eder. Bu β -laktamazlar, 3. kuşak sefalosporinleri parçalarken, 4. kuşak sefalosporinleri genellikle etkilemez. Genel olarak, Amp C β -laktamazlar klavulanik asit başta olmak üzere klasik GSBL inhibitörleri ile inhibe olmaz. *P. aeruginosa*'larda kromozomal Amp C β -laktamazların derepresyonu ya da aşırı üretimi sonucu başlangıçta duyarlı bulunan sefalosporinler ile β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerine karşı tedavi sırasında yüksek düzey direnç gelişebilir [98].

P. aeruginosa, dış membran geçirgenlik özelliğinden ve efluks pompa aktivitesinden dolayı birçok antibiyotiğe karşı intrensek olarak düşük seviyede duyarlıdır. Klinik olarak halen etkin kullanılabilen antibiyotik grupları; florokinolonlar, aminoglikozidler, piperasilin, seftazidim, karbapenemler ve kolistindir. Bunun yanında; çoklu direnç geliştirebilme özelliği yoğun bakım ortamında son derece belirgindir ve direnç gelişiminde, kullanılan antibiyotikler içerisinde en çok suçlanan kinolon grubu antibiyotiklerdir [90, 99-101].

P. aeruginosa'da OprD porin kaybı sonucu imipenem direnci ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda; bu porin kaybının imipenem tedavisi esnasındaki hastaların %25-50'sinde ortaya çıktığı gösterilmiştir [102, 103]. Bu porinin kaybı meropenem için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) yükselmesine neden olur ancak, meropenemde klinik olarak anlamlı bir direncin ortaya çıkması için MexAB-OprM efluks pompasının da devreye girmesi gerekir [104]. Bu pompa; florokinolonlara, antipseudomonal penisilinlere ve antipsödomonal sefalosporinlere karşı da direnç gelişimine yol açar.

P. aeruginosa'daki diğer önemli bir direnç mekanizması da metallo-beta-laktamaz üretimidir. Bu beta-laktamazın üretimi sonucunda bakteri, tüm karbapenemlere ve tüm antipsödomonal beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Ancak, aztreonam etkinliği devam eder.

Avrupa ülkelerinde sürdürülen surveyans çerçevesinde 28 ülke verilerine göre 2009 yılında izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının %5'i çoklu direnç göstermekte olup, ülkeler

arasında direnç oranları açısından büyük farklar (özellikle güney ve doğu ülkelerinde direnç oranları belirgin olarak yüksek) saptanmıştır.

ABD'de MYSTIC (The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) surveyansı çerçevesinde izole edilen 589 *P. aeruginosa* suşunun duyarlılık oranları; aztreonam için %74, sefepim ve seftazidim için %87, siprofloksasin için %72, gentamisin ve imipenem için %84, levofloksasin için %69, meropenem için %88, piperasilin-tazobaktam için %91 ve tobramisin için %89 olarak bulunmuştur [90].

Çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* suşlarına oldukça iyi etki gösteren kolistin ilk olarak 1952 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Çoklu ilaç direnci taşıyan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistinin yaygın kullanımı sonucunda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarında direnç geliştiği bildirilmiştir. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kolistinin tek başına kullanımı, bu antibiyotiğe direnç gelişmesinde oldukça önemlidir. Bu nedenle kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistinin tek başına kullanılması yerine başka antibiyotiklerle kombine kullanımı tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistinin gram negatif bakterilere karşı karbapenemlerle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir. Bunların dışında kolistinin seftazidim, rifampisin ve glikopeptidlerle sinerji oluşturduğu yönünde bildirimler de bulunmaktadır. Bu durumun, mikroorganizma sadece kolistine duyarlı olmasına karşın kolistin karbapenemlerle birlikte kullanıldığında, karbapenem kullanımı sonucu bakteri hücre duvarında ortaya çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı olarak artış göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolistin kullanımının 14 günlük kullanım süresini aşması ise kolistin direnci gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Öte yandan kolistin, ciddi enfeksiyonların tedavisinde günümüzde bir çok antibiyotiğin yetersiz kaldığı dirençli mikroorganizmalara karşı, mutlaka korunması ve endikasyon durumunda kombine kullanılması gereken bir antibiyotiktir [105].

ACINETOBACTER BAUMANNII

Acinetobacter genusunda bugüne kadar 33 tür tanımlanmış olup, antibiyotiklere en fazla direnç oluşturan ve insan enfeksiyonlarında en sık izole edilen tür *A. baumannii*'dir (izole edilen türlerin %90'dan fazlasını oluşturur). Toprak ve sularda yaygın olarak bulunan, çevre koşullarına son derece dayanıklı nonfermentatif gram-negatif bir kokobasildir. Bakteri, sağlıklı bireylerde kommensal olarak bulunur ve toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilmesi çok nadirdir. Hastane kaynaklı olarak özellikle yoğun bakımlarda ve özellikle bağışıklığı baskılanmış, altta yatan hastalığı olan, invaziv girişim yapılan, geniş spektrumlu

antibiyotik kullanmış hastalarda; pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, cilt enfeksiyonları, menenjit, peritonit ve sıklıkla kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olur. *A. baumannii*'nin biyofilm oluşturabilmesi bakteriyi antibiyotiklere karşı koruyabilmektedir [106].

Acinetobacter baumannii özellikle yoğun bakım hastalarında pnömoni ve dolaşım sistemi enfeksiyonlarında etken olarak izole edilen gram-negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllarda çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının yol açtığı yüksek mortaliteyle seyreden enfeksiyonlarda artış görülmektedir.

Bazı *Acinetobacter* suşları, son seçenek olarak kabul edilen karbapenemler de dahil, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlara dirençlidir. *A. baumannii* suşlarında beta laktamazlar, eflüks pompaları, dış membran porin kaybı ve hedef bölge mutasyonları gibi bilinen tüm mekanizmalarla antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda bu mekanizmalara yenileri eklenmiştir. Örneğin ATPaz geni içerisine entegre olan bir direnç adasının varlığı farklı *A. baumannii* suşlarında gösterilmiştir [107].

A.baumannii suşlarında kromozomal ve indüklenbilir özellikte olan Amp C sefalosporinazlar, Ambler sınıf C'de yer alan β -laktamazlardır. Amp C β -laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları hidrolize eder. Bu β -laktamazlar, 3. kuşak sefalosporinleri parçalarken, 4. kuşak sefalosporinleri genellikle etkilemez. Genel olarak, Amp C β -laktamazlar klavulanik asit başta olmak üzere klasik GSBL inhibitörleri ile inhibe olmaz. *A. baumannii*'lerde kromozomal Amp C β -laktamazların derepresyonu ya da aşırı üretimi sonucu başlangıçta duyarlı bulunan sefalosporinler ile β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerine karşı tedavi sırasında yüksek düzey direnç gelişebilir [108].

Çoklu ilaç dirençli *P.aeruginosa*, *A.baumannii* suşlarına oldukça iyi etki gösteren kolitsinin dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde tek başına kullanımı, bu antibiyotiğe direnç gelişmesinde oldukça önemli olmasına rağmen kolistin, ciddi enfeksiyonların tedavisinde günümüzde birçok antibiyotiğin yetersiz kaldığı dirençli mikroorganizmalara karşı, mutlaka korunması ve endikasyon durumunda kombine kullanılması gereken bir antibiyotiktir. Bakteriyemilerde intravenöz kolistin kullanılmasıyla %90'larda tedavi başarısına ulaşıldığı halde, pnömonilerde bu oran %75 civarındadır. İntravenöz kullanımla birlikte, aerosol şeklinde kullanım, intratekal ve intraventriküler kullanım da son dönemlerde giderek artış göstermektedir [105].

Tigesiklin ise çoğul dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biridir. Tigesiklinin, 1997 yılından beri yapılan çok sayıda araştırmada, çoğul

dirençli *A. baumannii* suşlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan *P. aeruginosa*'ya aktivitesinin olmaması ve serumda düşük seviyede bulunması tigesiklin kullanımını kısıtlamaktadır [109].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulun'dan izin alınmasını takiben çalışmaya başlandı. 01.09.2013-30.09.2014 arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören 280 hastanın dosya ve sistem kayıtlarından yararlanılarak *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hastalardaki risk faktörleri değerlendirildi. Kan, idrar ve trakeal sekret kültüründe belirtilen gram negatif bakteri üremesi olan hastalar vaka grubunu, aynı tarihler arasında belirtilen gram negatif bakteri üremesi olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Bu çalışmaya belirtilen süre içerisinde 24 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesine yatmış, tüm hastalar alındı. Hastaların İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine kabulünden itibaren ilk 24 saatteki verilerine göre APACHE II skoru hesaplandı. Hastaların komorbiditeleri olarak komplike ve nonkomplike diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kanser, immunsupresyon olup olmadığı, total parenteral nutrisyon kullanımı, yoğun bakım yatışı öncesinde son üç ay içerisinde büyük cerrahi operasyon öyküsü, santral venöz kateter kullanılması, mekanik ventilatör kullanılıp kullanılmaması, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatör gün sayısı ve tüm hastane yatış süresi veri kayıt formuna aktarıldı. Hastaların yatış nedenleri olarak pnömoni, kalp yetmezliği, KOAH alevlenme, odağı saptanan veya saptanamayan sepsis, septik şok, malignitelere bağlı komplikasyonlar, travma, elektrolit bozuklukları, ileus, pulmoner emboli, yağ embolisi, gastrointestinal sistem kanamaları, akut respiratuar distres sendromu, hematolojik nedenler, hepatorenal sendrom, postoperatif komplikasyonlar, hepatik koma, hepatobilier nedenler, intoksikasyonlar, intraalveoler hemoraji, akut ve kronik böbrek yetmezliğine ikincil komplikasyonlar, diyabetik ketoasidoz, hemorajik serebrovasküler olay, pankreatit tespit edildi. Hastaların yatış tarihleri, yaş ve cinsiyetleri kayıt edildi,

İstatistik: Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımda olan sürekli değişkenler t-test ile, normal olmayan dağılımda sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testleri ile değerlendirildi. Dirençli gram negatif bakteri risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

01.09.2013-30.09.2014 tarihleri arasında iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Arşiv taramasında toplamda 280 hastanın kayıtları incelendi. 280 hastanın retrospektif incelemesinde hastaların 152'si erkek, 128'i kadındı. GNB üremesi olan hasta sayısı 80, üreme olmayan hasta sayısı 200'dü. GNB üremesi olan hastaların 44'ü erkek, 36'sı kadındı. GNB üremesi olmayan hastaların 108'i erkek, 92'si kadındı. Cinsiyet ile GNB üremesi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). GNB üremesi olan hastaların yaş ortalaması $68,2 \pm 15,1$, GNB üremesi olmayan hastaların yaş ortalaması $66,5 \pm 17,3$ 'dü. Yaş ile GNB üremesi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). GNB üremesi olan ve olmayan hastalar arasında komplike diabetes mellitus, nonkomplike diabetes mellitus, KOAH, KBY, kanser, yoğun bakım yatışı öncesinde son üç ay içerisinde büyük cerrahi operasyon öyküsü, TPN kullanımı ve immunsuprese hasta sayıları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (Tüm karşılaştırmalar için $p > 0,05$, Tablo 5). GNB üremesi olan hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta sayısı GNB üremesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p < 0,005$). GNB üremesi olan hastalarda santral venöz kateter kullanımının GNB üremesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edildi ($p < 0,02$). GNB üremesi olan hastalarda APACHE II skorlarının ortalaması GNB üremesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0,008$). GNB üremesi olan hastalarda ventilasyon gün sayısı, yoğun bakım yatış gün sayısı ve hastane yatış gün sayısı ortalamaları GNB üremesi olmayan hastalara göre yine istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu (Tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$). APACHE II skoru, mekanik ventilatör kullanımı, yoğun bakım yatış süresi, santral venöz kateter kullanımı, ventilasyon günü ve hastane yatış gününün dahil edildiği lojistik regresyon modelinde, sadece ventilatör gün sayısı GNB üremesi için bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi ($p < 0,001$). Dirençli GNB üremesine etki eden faktörler Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo: 5 GNB Üremesine Etki Eden Faktörler

Özellikler	GNB Üremesi Olan (n=80)	GNB Üremesi Olmayan (n=200)	P Değeri
Cinsiyet(Erkek / Kadın)	44 / 36	108 / 92	> 0,05
Yaş	68,2±15,1	66,6±17,3	> 0,05
Apache II	30,3±6,5	27,6±9,1	< 0,008
Mekanik Ventilasyon Süresi (gün)	28,3±24,1	7,4±11,4	< 0,001
YBÜ Yatış Süresi	31,2±25,8	10,1±11,9	< 0,001
Hastane Yatış Süresi	47,3±31,5	25,0±24,2	< 0,001
Komplike DM	8 (%10)	31 (%15,5)	> 0,05
Nonkomplike DM	13 (%16,3)	29 (%14,5)	> 0,05
KOAH	16 (%20)	38 (%19)	> 0,05
KBY	17 (%21,3)	41 (%20,5)	> 0,05
Kanser	30 (%37,5)	67 (%33,5)	> 0,05
Cerrahi Öyküsü	7 (%8,8)	16 (%8)	> 0,05
Mekanik Ventilasyon	71 (%88,8)	146 (%73)	< 0,005
TPN	31 (%38,8)	55 (%27,5)	> 0,05
İmmunsupresyon	17 (%21,3)	55 (%27,5)	> 0,05
Santral Venöz Kateter Kullanımı	79 (%98,8)	181 (%90,5)	< 0,02

Hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde 280 hastanın 177'sinin öldüğü, 103 hastanın taburcu olduğu saptandı. Ölen hastaların 107'si erkek, 70'i kadındı. Erkek cinsiyetin istatistiksel olarak ölüm oranının daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,008$). Değerlendirilen komorbid hastalıklar içerisinde ölüm oranını istatistiksel olarak arttıran tek komorbid hastalık kanserdi. Kanser tanısı olan hasta sayısı 97'ydi. Kanser tanısı olan hastaların 79'unun öldüğü, 18'inin taburcu olduğu saptandı. Kanser tanısının varlığı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta sayısı, TPN kullanılan hasta sayısı, santral venöz kateter kullanılan hasta sayısı ve GNB üremesi olan hasta sayısı ölen hasta grubunda sağ kalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,05$, $0,001$ ve $p < 0,003$).

Ölen hastaların yaş ortalaması 68,6±15,4, taburcu olan hastaların yaş ortalaması 64,3±18,4'tü. Ölen hastaların APACHE II skorlarının ortalaması, ventilatör gün sayısı ortalaması ve yoğun bakım yatış süresi ortalaması taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla idi (sırasıyla; $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,02$). Ölen hastaların hastanede kalış gün sayısı ortalaması, taburcu olan hastalara göre daha düşük bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Cinsiyet, APACHE II skoru, kanser varlığı, mekanik ventilatör kullanımı, yoğun bakım yatış süresi, santral venöz kateter kullanımı, ventilasyon gününün dahil edildiği lojistik

regresyon modelinde, cinsiyet, APACHE II skoru, kanser varlığı, yoğun bakım yatış süresi, santral venöz kateter kullanımı, ventilasyon gün sayısının ölüm için bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi. Sağkalıma etki eden faktörler Tablo-6'da ve ölüm üzerine etkili kategorik risk faktörlerinin OR'leri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo : 6 Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Özellikler	Ölen (n=177)	Taburcu (n=103)	P Değeri
Cinsiyet(Erkek / Kadın)	107 / 70	45 / 58	< 0,008
Yaş	68,6±15,4	64,3±18,4	> 0,05
Apache II	31,1±7,3	23,7±8,4	< 0,001
Ventilasyon Günü	17,2±20,9	6,8±11,2	< 0,001
YBÜ Yatış Süresi	18,1±21,7	12,8±14,4	< 0,02
Hastane Gün Sayısı	29,1±26,1	35,3±31,5	> 0,05
Komplike DM	26 (%14,7)	13 (%12,6)	> 0,05
Nonkomplike DM	26 (%14,7)	16 (%15,5)	> 0,05
KOAH	34 (%19,2)	20 (%19,4)	> 0,05
KBY	40 (%22,6)	18 (%17,5)	> 0,05
Kanser	79 (%44,6)	18 (% 17,5)	< 0,001
Cerrahi Öyküsü	14 (%7,9)	9 (%8,7)	> 0,05
Mekanik Ventilasyon	161 (%91,0)	56 (%54,4)	< 0,001
TPN	64 (%36,2)	22 (%21,4)	< 0,05
İmmüsupresyon	52 (%29,4))	20 (%19,4)	> 0,05
Santral Venöz Kateter Kullanımı	176 (%99,4)	84 (%81,6)	< 0,001
GNB Üreyen Hasta	62 (%35)	18 (%17,5)	< 0,003
Dirençli <i>A.baumannii</i>	42 (%23,7)	11 (%10,7)	< 0,008
Dirençli <i>P.aeruginosa</i>	8 (%4,5)	3 (%2,9)	> 0,05
Dirençli <i>K.pneumoniae</i>	30 (%16,9)	7 (%6,8)	< 0,05

Tablo: 7 Ölüm üzerine etkili kategorik risk faktörlerinin OR'leri

Komorbidite/Risk	OR	%95 Güven Aralığı	P
Cinsiyet (Erkek)	1,97	1,20-3,22	< 0,008
Kanser	3,8	2,11-6,85	< 0,001
Santral Venöz Kateter Kullanımı	39,8	5,24-302,3	< 0,001

GNB üremesi olan 80 hasta içerisinde PDR bakteri üremesi saptanmadı. *A.baumannii* üremesi toplam 53 hastada saptandı. Bu hastaların 48'i XDR, 5'i MDR direnç paternindeydi. Hiç duyarlı ve PDR *A.baumannii* suşuna rastlanmadı. *P.aeruginosa* üremesi 19 hastada saptandı. Bu hastaların altısı XDR, beşi MDR, sekizi duyarlı direnç paternindeydi. *K.pneumoniae* üremesi 39 hastada saptandı. Bu hastaların 28'i XDR, dokuzu MDR, ikisi duyarlı direnç paternindeydi. Bu üç bakterinin direnç paternleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo: 8 Dirence Göre Üreme Oranları (n=280)

Etkenler	Dirençli Olmayan	MDR	XDR	PDR	Toplam
<i>A.baumannii</i>	0	5 (%1,8)	48 (%17,1)	0	53 (%18,9)
<i>P.aeruginosa</i>	8 (%2,9)	5 (%1,8)	6 (%2,1)	0	19 (%6,8)
<i>K.pneumoniae</i>	2 (%0,7)	9 (%3,2)	28 (%10)	0	39 (%13,9)

Dirençli *A.baumannii* üremesi olan hastalar değerlendirildiğinde APACHE II skoru, ventilasyon gün sayısı, yoğun bakım yatış gün sayısı, hastanede kalış gün sayısı ve cvp kateter kullanımının üreme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p < 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,003$ ve $p < 0,02$. Tablo 9.). İmmunsupresif hastalarda ise dirençli *A.baumannii* üremesinin immunsupresif olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Dirençli *A.baumannii* üremesine etki eden faktörler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo: 9 Dirençli *A.baumannii* üremesine etki eden faktörler

Özellikler	A.baumannii Üremesi Olan (n=53)	A.baumannii Üremesi Olmayan (n=227)	P Değer
Cinsiyet(Erkek / Kadın)	32 / 21	120 / 107	>0,05
Yaş	66,5±16,0	67,2±16,9	>0,05
Apache II	30,8±5,4	27,8±8,9	<0,003
Ventilasyon Günü	26,1±22,3	10,4±16,3	<0,001
YBÜ Yatış Süresi	29,2±23,6	13,1±17,1	<0,001
Hastane Gün Sayısı	42,4±29,1	28,8±27,5	<0,003
Komplike DM	6 (%11,3)	33 (%14,5)	>0,05
Nonkomplike DM	9 (%17)	33 (%14,5)	>0,05
KOAH	10 (%18,9)	44 (%19,4)	>0,05
KBY	12 (%22,6)	46 (%20,3)	>0,05
Kanser	19 (%35,8)	78 (%34,4)	>0,05
Cerrahi Öyküsü	5 (%9,4)	18 (%7,9)	>0,05
Mekanik Ventilasyon	46 (%86,8)	171 (%75,3)	>0,05
TPN	16 (%30,2)	70 (%30,8)	>0,05
İmmunsupresyon	8 (%15,1)	64 (%28,2)	<0,05
Santral Venöz Kateter Kullanımı	53 (%100)	207 (%91,2)	<0,02

APACHE II, immunsupresyon, santral venöz kateter kullanımı, YBÜ yatış süresi, ventilasyon gün sayısı, hastane gün sayısının dahil edildiği lojistik regresyon modelinde santral venöz kateter kullanımı ($p < 0,02$) ve yoğun bakım yatış süresinin ($p < 0,001$) dirençli

A.baumannii üremesi için bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi. *A.baumannii* üremesi üzerine etkili kategorik risk faktörlerinin OR'leri Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo: 10 *A.baumannii* üremesi üzerine etkili risk faktörlerinin OR'leri

Komorbidite/Risk	OR	% 95 Güven Aralığı	P
Santral Venöz Kateter Kullanımı	1,25	1,18-1,33	< 0,02
immunsupresyon	0,45	0,20-1,01	< 0,05

Dirençli *P.aeruginosa* üremesi olan hastalar değerlendirildiğinde, ventilatör gün sayısı, yoğun bakım yatış gün sayısı ve hastane yatış gün sayısı *P.aeruginosa* üremesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0,01$, $p < 0,008$ ve $p < 0,001$. Tablo 11.).

YBÜ yatış süresi, ventilasyon gün sayısı, hastane gün sayısının dahil edildiği lojistik regresyon modelinde ventilasyon gün sayısının *P.aeruginosa* üremesinde bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Dirençli *P.aeruginosa* üremesine etki eden faktörler Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo: 11 Dirençli *P.aeruginosa* Üremesine Etki Eden Faktörler

Özellikler	<i>P.aeruginosa</i> Üremesi Olan (n=11)	<i>P.aeruginosa</i> Üremesi Olmayan (n=269)	P Değeri
Cinsiyet(Erkek / Kadın)	4 / 7	148 / 121	> 0,05
Yaş	70,7±11,9	66,9±16,8	> 0,05
Apache II	32,6±5,8	28,2±8,5	> 0,05
Ventilasyon Günü	38,9±27,3	12,3±17,5	< 0,01
YBÜ Yatış Süresi	42,8±26,9	15,1±18,4	< 0,008
Hastane Gün Sayısı	64,4±36,1	30,0±27,1	< 0,001
Komplike DM	2(%18,2)	37 (%13,8)	> 0,05
Nonkomplike DM	2(%18,2)	40 (%14,9)	> 0,05
KOAH	2(%18,2)	52 (%19,3)	> 0,05
KBY	5 (%45,5)	53(%19,7)	> 0,05
Kanser	3 (%27,3)	94 (%34,9)	> 0,05
Cerrahi Öyküsü	1 (%9,1)	22 (%8,2)	> 0,05
Mekanik Ventilasyon	10 (%90,9)	207 (%77,0)	> 0,05
TPN	4 (%36,4)	82 (%30,5)	> 0,05
İmmunsupresyon	2 (%18,2)	70 (%26,0)	> 0,05
Santral Venöz Kateter Kullanımı	11 (%100)	249 (%92,6)	> 0,05

Dirençli *K.pneumoniae* üremesi olan hastalar değerlendirildiğinde, mekanik ventilasyon gün sayısı, yoğun bakım yatış gün sayısı, hastanede kalış gün sayısı ve TPN alan

hasta sayısı *K.pneumoniae* üremesi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,02$. Tablo 12). YBÜ yatış süresi, ventilasyon gün sayısı, hastane gün sayısı ve TPN kullanımının dahil edildiği lojistik regresyon modelinde yoğun bakım yatış gün sayısı dirençli *K.pneumoniae* üremesi için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. *K.pneumoniae* üremesine etki eden faktörler Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo: 12 Dirençli *K.pneumoniae* Üremesine Etki Eden Faktörler

Özellikler	<i>K.pneumoniae</i> Üremesi Olan (n=37)	<i>K.pneumoniae</i> Üremesi Olmayan (n=243)	P Değeri
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	20 / 17	132 / 111	> 0,05
Yaş	69,5±15,4	66,6±16,9	> 0,05
APACHE II	30,1±6,4	28,1±8,7	> 0,05
Ventilasyon Günü	33,7±27,4	10,3±14,7	< 0,001
YBÜ Yatış Süresi	38,1±29,9	12,8±14,8	< 0,001
Hastane Gün Sayısı	54,1±33,9	27,9±25,7	< 0,001
Komplike DM	5 (%13,5)	34 (%14)	> 0,05
Nonkomplike DM	4 (%10,8)	38 (%15,6)	> 0,05
KOAH	9 (%24,3)	45 (%18,5)	> 0,05
KBY	10 (%27,0)	48 (%19,8)	> 0,05
Kanser	15 (%40,5)	82 (%33,7)	> 0,05
Cerrahi Öyküsü	5 (%13,5)	18 (%7,4)	> 0,05
Mekanik Ventilasyon	32 (%86,5)	185 (%76,1)	> 0,05
TPN	18 (%48,6)	68 (%28,0)	< 0,02
İmmunsupresyon	8 (%21,6)	64 (%26,3)	> 0,05
Santral Venöz Kateter Kullanımı	36 (%97,3)	224 (%92,2)	> 0,05

YBÜ yatış süresi, ventilasyon gün sayısı, hastane gün sayısı ve TPN kullanımının dahil edildiği lojistik regresyon modelinde YBÜ yatış süresinin bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Nazokomiyal enfeksiyonlar, hastanede kalış süresini uzatan, tedavi giderlerinde büyük artışlara yol açan, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır. YBÜ’de nozokomiyal enfeksiyon sıklığı hastanenin diğer birimlerine göre beş ile on kat daha fazladır. YBÜ’de yatan hastalara sık invaziv girişim uygulanması, altta yatan hastalıklar, enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanması, uygunsuz ve gereğinden uzun antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların gelişimi için bilinen etkenlerdir. YBÜ’de hastaların immün sistemlerinin baskılanmış olması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin fazla kullanımı direnç sorununu arttırmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonları YBÜ’de görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alır [110, 111].Yakın zamanda yapılan 75 ülkeden 1.265 YBÜ’yü içeren, 13.796 hastanın katıldığı “European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)” çalışmasında enfeksiyon saptanan hastaların %64’ünde enfeksiyon kaynağı akciğerler olarak saptanmıştır. Yine YBÜ’de yapılan “Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP)” adlı 3.147 hastanın katıldığı çalışmada hastaların %37.4’ünde sepsis saptanmış ve bu hastaların %68’inde enfeksiyon kaynağı akciğerler olarak tespit edilmiştir. 280 kişinin kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bizim çalışmamızda hastaların 138 (%49.2)’inin pnömoni ve pnömoniye ikincil septik şok nedeniyle YBÜ’müzde yattıkları saptanmıştır. Literatüre uygun şekilde çalışmamızda pnömoni enfeksiyonlar içerisinde birinci sırada saptanmıştır. Son yıllarda birçok çalışmada KNS (Koagülaz negatif staphylococcus), *S.aureus* ve enterokok türleri gibi Gram pozitif bakteri izolasyon sıklığının arttığı bildirilse de Gram negatif çomaklar hala YBÜ’lerinde en sık izole edilen ve gösterdikleri çoklu ilaç direnci ile önemini koruyan bakterilerdir [112, 113]. EPIC II çalışmasında elde edilen veriler ışığında; mikroorganizmaların en sık izole edildiği materyalin solunum yolu örnekleri olduğu ve kültürlerde üreyen izolatlarda başı Gram negatif bakterilerin çektiği bildirilmiştir. Bunların içinde *P.aeruginosa*’nın birinci sırada olduğu, Gram pozitif bakterilerin ikinci sırada geldiği ve aralarında *S.aureus*’un en sık karşımıza çıktığı ve üçüncü sırayı mantar enfeksiyonlarının aldığı tespit edilmiştir [5]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada [114], YBÜ’den izole edilen Gram negatif etkenlerin 2005 yılında sıklık sıralaması %42 *P.aeruginosa*, %20 *E.coli*, %18 *Acinetobacter* türleri, %9 *Klebsiella* türleri şeklinde iken, Al Johani ve ark. [115] yaklaşık beş yıllık süreçte YBÜ’nde Gram negatif bakterileri %66,6 ve Gram pozitif bakterileri ise %33,4 oranında tespit etmiştir. En sık izole edilen Gram negatif bakteriler sıklık sırasına göre *Acinetobacter* spp. (%31,7), *P.aeruginosa* (%30,6), *E.coli* (%14,0) ve *K.pneumoniae* (%10,2) olarak bildirmiştir. Sadece dirençli gram

negatif bakterilerden *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeuroginosa* üremesini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, hastaların %28,5'inde *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeuroginosa* üremesi saptandı. En çok üreme saptanan gram negatif bakteri *A.baumannii*'ydi. Bu hastalarda *A.baumannii* %18,9, *K.pneumoniae* %13,9, *P.aeuroginosa* %6,8 oranında saptandı. Özellikle *A.baumannii* prevalansında bölgeden bölgeye, ülkeden ülkeye önemli değişiklikler mevcuttur. Bölgesel enfeksiyon önlemleri enfeksiyon oranlarını değiştirebilmekte, örneğin, çoğu hastane su kaynaklarında *Acinetobacter* bulunması nedeni ile nazogastrik tüpleri musluk suyuyla yıkamamak, kirli mekanik ventilasyon devresini temizinden ayırmak enfeksiyon oranlarını değiştirebilmektedir. [5]. Bu da farklı çalışmalarda farklı üreme oranları olmasını bir miktar açıklamaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen 280 hasta içerisinde dirençli GNB üreyen hasta sayısı 80'di. GNB üremesi olmayan 200 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi. Yıllar içinde hem sayıları hem de merkezlerdeki görülme oranlarında dikkati çeken direnç artışı üzerine, bu artışın önüne geçecek tedbirleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda ileri yaş, altta yatan komorbid hastalıkların varlığı (örnek: diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, maligniteler, immunsupresyon), hastalık ciddiyetlerinin yüksek olması, yoğun bakım yatışı öncesinde uzun süreli hastanede yatış sürelerinin olması, uzun süre YBÜ'nde yatmış olmak direnç gelişimini arttıran faktörler olarak bulunmuştur [5, 22, 23]. Bizim çalışmamızda APACHE II, mekanik ventilasyon gün sayısı, yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış gün sayısı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve santral venöz kateter kullanımı GNB üremesi olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Lojistik regresyon analizinde APACHE II skoru, ventilasyon günü, YBÜ yatış süresi dirençli GNB üremesi için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Birçok farklı çalışmada risk faktörleri değerlendirilirken YBÜ'ne hastaların kabulünde APACHE II skoru, SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) skoru, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru gibi farklı risk değerlendirme skor sistemleri kullanılmış. Argyris Michalopoulos ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada APACHE II skoru olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıkta saptanmamış [116]. Bir başka çalışmada SAPS II skorunun YBÜ'nde MDR bakteri üremesiyle ilişkili olmadığı [117], enfeksiyon saptanan hastalarda ise SAPS II skorunun yüksek olduğu saptanmış [5]. Bizim çalışmamızda da APACHE II skoru dirençli GNB enfeksiyonu olan hastalarda yüksek saptandı. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin dirençli GNB üremesinde anlamlı risk faktörleri olmadığı tespit edildi. Birçok çalışmada yaş ve cinsiyetin dirençli GNB üremesinde risk faktörü olmadığı gösterilmiş [5, 116, 117] fakat ilginç olarak bir çalışmada 65 yaşın üzerinde

olmak ve erkek cinsiyet hospitalize edilmeyen hastalarda GSBL üreten enterobacteriaceae gelişiminde risk faktörleri olarak tespit edilmiş [22]. Çalışmamızda uzun süre YBÜ’nde yatmış olmak ve uzun hastane yatış süresinin dirençli GNB üremesinde anlamlı risk faktörü olduğu saptandı, bu bulgu literatürle uyumluydu. Joshi ve ark. , hastanede kalış süresinin 8-14 gün arasında olmasını nonfermentatif gram negatif bakteri üremesinde belirgin risk faktörleri arasında saptamıştır [118]. Aynı şekilde, S. Nseir ve ark., YBÜ’ne kabul öncesinde hastanede yatış süresini anlamlı risk faktörü olarak saptamıştır [117]. Argyris Michalopoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise YBÜ yatış süresi ortalaması hem olgu hem kontrol grubunda benzer olarak saptanmıştır [116]. Bu çalışmada saptanan farklılık çalışmaya alınan hasta sayısının diğer çalışmalara göre az sayıda olmasıyla ilgili olabilir. Altta yatan hastalıkların olması (miyokard infarktüsü, gastrointestinal kanama, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer ve böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, travma, sepsis), invaziv prosedür uygulanması (dializ, mekanik ventilatör, trakeostomi, santral venöz kateter uygulanması), kan transfüzyonu, operasyon, yanık ya da travma, antibiyotik kullanımı yapılan çalışmalarda nonfermentatif gram negatif bakteri üremesini arttıran faktörler olarak belirlenmiş [119-121]. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemiye neden olan çoklu ilaç dirençli gram negatif bakterilerin üremesine neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada komorbid hastalıklardan DM, KBY, KOAH, kanser varlığı araştırılmış ve sadece DM’nin komorbid hastalıklar içerisinde anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiş [116], DM, KOAH, kronik hemodialize girme, karaciğer sirozu ve immunsupresyonun değerlendirildiği YBÜ’de MDR bakteri üremesine neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise bu komorbid hastalıklardan hiçbirinin anlamlı risk faktörleri olmadığı saptanmış. YBÜ’de enfeksiyon prevalansının değerlendirildiği global EPIC II çalışmasında KOAH, KBY, immunsupresyon, hematolojik malignite ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyon prevalansını arttıran komorbid hastalıklar olarak değerlendirilmiş [5]. DM, KOAH, KBY, kanser, immunsupresyon, cerrahi öyküsüyle dirençli GNB üremesini arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş olduğumuz kendi çalışmamızda dirençli GNB üremesinde anlamlı artışa neden olan komorbid hastalık saptamadık. Çalışmamızda ayrıca mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanılmasıyla dirençli GNB üremesini arttıran anlamlı risk faktörleri olduğu saptandı. Joshi ve ark., çalışmalarında invaziv prosedürlerin uygulanmasını nonfermentatif gram negatif bakterilerin artmasında, Baraibar ve ark., NFB’lere bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yollarına invaziv girişim uygulanmasını risk faktörleri olarak bildirmiştir [118, 122]. Ayrıca yoğun bakımda yatan hastalarda sepsis riskinin değerlendirildiği bir başka çalışmada mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter

kullanımının sepsisli hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış [123], literatürde birçok çalışmada dirençli GNB üremesine bu iki faktörün anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir [5, 22, 23]. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde invaziv alet kullanımının azaltılması GNB üremesinde ve direnç gelişmesinde azalmalara neden olacaktır.

Çalışmamızda GNB üremesi olan hastaların %77,5'inin vefat ettiği, %22,5'inin taburcu olduğu saptanmıştır. GNB üremesi mortaliteyi arttırmaktadır. Sadece çoklu ilaç dirençli GNB üremesinin olduğu hastaların dahil edildiği çalışmalarda mortalitenin %36 ile %55 arasında değiştiği gösterilmiş. Hem çoklu ilaç dirençli GNB ile enfekte olan hem de dirençli olmayan GNB ile enfekte olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda mortalite, üreme olan hastalarda %14 ile %92 arasında, üreme olmayan hastalarda %4 ile %54 arasında gösterilmiş. Üç çalışmada dirençli olmayan GNB ile enfekte hastalarda mortalite, çoklu ilaç dirençli GNB ile enfekte olan hastalara göre sayısal olarak daha fazla saptanmış [124-126]. Ek olarak beş çalışmada bu iki grup arasında mortalite arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiş [127-131]. Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarına odaklanan çalışmalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak mekanik ventilasyon, YBÜ'de kalma [132, 133] ve septik şok [133, 134] gösterilmiş. Mortalitenin diğer tetikleyici faktörleri olarak uygun tedaviye başlamada gecikme [135], APACHE II skoru [136], altta yatan fatal hastalık [137], pnömonide progresyon [128] ve ileri yaş [133] saptanmış. Otuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kanser ve YBÜ'de yatmış veya yatıyor olmak ölen hastalarda yaşayan hastalara göre en çok gözlenen bulgular olarak saptanmış [138]. Yine çok merkezli olan EPIC II çalışmasında enfekte olan hastalarda mortalitenin bağımsız risk faktörleri olarak komorbid hastalıklardan kanser, kalp yetmezliği, siroz, immunsupresyon, Acinetobacter, Pseudomonas ve Enterokok türleriyle enfekte olmak, ileri yaş, altta yatan fatal hastalık, mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiş. Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet, APACHE II skorunun yüksek olması, mekanik ventilasyon gün sayısının fazla olması, mekanik ventilasyon uygulanması, TPN kullanımı, santral venöz kateter kullanılması, komorbid hastalıklardan kanser mortaliteyi arttıran faktörler olarak saptandı. Bu faktörler içerisinde erkek olmak, APACHE II skorunun yüksek olması, kanser, YBÜ yatış süresinin uzun olması, santral venöz kateter kullanımı ve ventilasyon gününün uzun olması mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Çalışmamızda yakın zamanlı cerrahi öyküsü mortaliteyi arttıran anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı. Bu bulgu 2011 yılında Argyris Michalopoulos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer özellikteydi [116]. Total parenteral nutrisyon, bakterilerin gastrointestinal sisteme translokasyonunu artırır ve özellikle yaşlı, sepsisi olan hastalarda

zorunlu anaerop bakterilerin azalmasına neden olarak dirençli bakterilerin sayısının artmasına neden olur [139-141]. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada TPN, yoğun bakımda yatan akciğer enfeksiyonuna bağlı sepsisi olan hastalarda ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiş Benzer şekilde çalışmamızda hastalarda en çok enfeksiyon odağı akciğerdi ve TPN'nin ölüm için bir risk faktörü olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda dirençli *A.baumannii*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* üremesi olan hastalarda ölüm daha yüksek orandaydı ve bu bulgu dirençli *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* için istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Literatürde *A.baumannii* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonları için birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin; yoğun bakım ünitesinde bulunmak, mekanik ventilasyon, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış olmak, immunsupresyon, travma, yanıklar, malignite, santral venöz kateter kullanımı, invaziv girişimler ve uzun süre hastanede yatmak olduğu bildirilmiştir [142-148]. Yapılan çalışmalarda dirençli *Acinetobacter* suşlarının gelişmesi için daha önceden metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ile kolonize olmak, daha önceden özellikle karbapenemler olmak üzere beta laktam antibiyotik kullanmış olmak, florokinolon grubu antibiyotik kullanmış olmak, yatalak durumda olmak, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak veya daha önceden yoğun bakım ünitesinde yatmış olmak, santral venöz kateter varlığı, yakın zamanlı geçirilmiş cerrahi, mekanik ventilasyon, hemodializ ve malignitenin bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır [149-151].

Yaptığımız çalışmada APACHE II skorunun yüksek olması, uzun ventilasyon gün sayısı, uzun süre YBÜ'de yatmak, uzun süre hastanede yatış süresi, ve santral venöz kateter kullanımı dirençli *Acinetobacter baumannii* üremesini arttıran faktörler olarak saptandı. Yapılan regresyon analizinde santral venöz kateter kullanımının MDR *Acinetobacter baumannii* üremesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* üreyen hastaların %79,2'sinin öldüğü tespit edildi. *Acinetobacter* pnömonisi ve *Acinetobacter*'in neden olduğu diğer enfeksiyonlar özellikle mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan YBÜ hastalarında gerçekleşir. YBÜ'de yatan hastaların altta yatan diğer hastalıkları da göz önünde bulundurulduğunda net bir ölüm oranı söylemek mümkün olmamakla birlikte *Acinetobacter* pnömonisi ölüm oranının yapılan çalışmalarda %35-%75 arasında olduğu tespit edilmiştir [152-156]. Bir çalışmada MDR *Acinetobacter* suşlarıyla enfekte olan hastaların duyarlı *Acinetobacter* suşlarıyla enfekte olan hastalara göre mortalite oranının daha yüksek olduğu fakat altta yatan hastalıklar ve hastalık ciddiyeti düşünüldüğünde MDR suşlarında asıl farkın daha uzun hastane ve daha uzun YBÜ yatış süresi olduğu

gösterilmiş [157]. Bizim çalışmamızda da dirençli suşlar daha uzun hastane ve YBÜ yatış süresi olan hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır. İlginç bir bulgu olarak, bizim çalışmamızda immunsuprese hastalarda *A.baumannii* üremesi immunsuprese olmayan hastalara göre daha az bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi. Bu bulguyu destekler bir literatür bilgisine ulaşamadı. Çalışmanın yapıldığı yoğun bakım ünitesinde immunsuprese hastaların mümkün oldukça temas izolasyon odalarına yatırılıyor olması, doktor ve diğer sağlık çalışanlarının hastaya ve çevresine olan temaslarının daha az olması immunsuprese hastalarda *A.baumannii* üremesinin daha az olmasının altında yatan neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda mortaliteyi arttırdığı saptanan bir diğer bakteri *K.pneumoniae*'ydi. Çalışmamızda *K.pneumoniae* üreyen hastaların %81'inin öldüğü tespit edildi. Literatüre göre *K.pneumoniae* enfeksiyonu özellikle savunma mekanizmaları zayıflayan hastalarda daha çok görülür, diabetes mellitus, alkol kullanımı, malignite, hepatobilier hastalıklar, KOAH, glukokortikoid kullanımı ve böbrek yetmezliği riski arttıran faktörlerdir [158-168]. Klebsiella türlerinin bütün nazokomiyal bakteriyel enfeksiyonların %3 ile %8'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir ve en yaygın manifestasyonları idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve primer bakteriyemi şeklindedir [169, 170]. Bu enfeksiyonlar için major risk faktörlerinin önceki antibiyotik kullanımı ve mesane kateterleri, endotrakeal tüpler, intravenöz kateterler gibi invaziv plastik aletler olduğu birçok çalışmada saptanmıştır [165, 169, 171]. *K.pneumoniae* ile meydana gelen enfeksiyonlarda GSBL üretiminin mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir [172]. Karbepenamaz üreten suşlarla enfeksiyonda mortalite oranı %50 saptanmıştır [173]. Yapılan çalışmalarda *K.pneumoniae* suşlarında çoklu ilaç direncinin gelişmesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış olmanın major risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [174-177]. Yaptığımız çalışmada mekanik ventilasyon gününün fazla olması, YBÜ'de uzun süre yatmak, uzun süre hastanede yatmak ve TPN kullanımı dirençli *K.pneumoniae* üreyen hastalarda istatistiksel olarak daha fazla saptandı. Yapılan regresyon analizinde uzun süre YBÜ'de yatmanın MDR *K.pneumoniae* üremesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Çalışmamızda hastaların önceki antibiyotik kullanımıyla ilgili verilerin yetersiz olması nedeniyle bu faktörün etkisi araştırılamadı. Rodriguez-Bano ve arkadaşlarının çalışmasında diabetes mellitus bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [178]. Quirante ve arkadaşları GSBL üreten *E. coli* ve *K.pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında hematolojik maligniteyi anlamlı risk faktörü olarak bulmuşlardır [179]. Bellissimo-Rodrigues ve arkadaşları [180], GSBL üreten Klebsiella türlerinde risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarında komorbid hastalıklardan hiçbirini risk faktörü olarak saptamamışlardır. Benzer

şekilde çalışmamızda da araştırdığımız komorbid hastalıkların hiçbirinde dirençli *K.pneumoniae* üremesinde anlamlı bir artış tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer önemli gram negatif bakteri *P.aeruginosa*'ydı. Dirençli *P.aeruginosa* üremesi olan hastaların %72,7'sinin öldüğü tespit edildi. *P.aeruginosa* hastaneye yatırılan hastalarda pnömoninin en sık nedeni olan çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteridir. HİTİT-2 sürveyans çalışmasında ülkemizde *P.aeruginosa* suşlarında imipenem direnci % 55,5 olarak bildirilmiştir [181]. 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) saptandığı bildirilmiştir [38]. Pseudomonaslar yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri, mekanik ventilatorler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde daha fazla kolonize olur ve bu durum invaziv enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır [182, 183]. Bizim çalışmamızda uzun YBÜ yatış süresi, uzun süre hastanede yatmak ve uzun süre mekanik ventilasyon dirençli *P.aeruginosa* üreyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Regresyon analizinde uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalmak MDR *P.aeruginosa* riskini arttıran bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.

SONUÇ

Hastalara ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin GN bakterilerde direnç gelişimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Çalışmamızda; APACHE II skoru, ventilasyon günü, uzun YBÜ yatış süresi dirençli GNB üremesinde bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Akciğer enfeksiyonları YBÜ yatan hastalarda en fazla yatış nedeni olarak saptandı. Dirençli *A.baumannii*, yoğun bakım ünitemizde en sık üreyen dirençli GNB olarak saptandı. *K.pneumoniae* üremesi *P.aeruginosa* üremesine oranla daha fazla saptandı. Çalışmamızda tespit edilen *A.baumannii* suşlarının hepsi MDR (5 hastada) ve XDR (48 hastada) direnç paternindeydi. Duyarlı *A.baumannii* suşu saptanmadı. Antibiyotik duyarlılık testlerine bakıldığında kolistin direnci hiçbir *A.baumannii* suşunda tespit edilmedi. *P.aeruginosa* suşları için 6 hastada XDR, 5 hastada MDR, 8 hastada duyarlı direnç paterni saptandı. *K.pneumoniae* suşları için 28 hastada XDR, 9 hastada MDR, 2 hastada duyarlı direnç paterni saptandı. Dirençli GNB üremesi olan bakteriler arasında PDR özelliğinde olan bakteri saptanmadı. Ölüm oranlarına bakıldığında en yüksek ölüm nedeni olan dirençli GNB, %81,1 ölüm oranı ile *K.pneumoniae* olarak saptandı. Çalışmamızda değerlendirilen diğer bakterilerden *A.baumannii* ile enfekte hastalarda ölüm oranı %79,2, dirençli *P.aeruginosa* ile enfekte hastalarda bu oran %72,7 idi. Çalışmamızda erkek cinsiyet, APACHE II skorunun yüksek olması, mekanik ventilasyon gün sayısının fazla olması, mekanik ventilasyon uygulanması, TPN kullanımı, santral venöz kateter kullanılması, komorbid hastalıklardan kanser mortaliteyi arttıran faktörler olarak saptandı. Bu faktörler içerisinde erkek olmak, APACHE II skorunun yüksek olması, kanser, YBÜ yatış süresinin uzun olması, santral venöz kateter kullanımı ve ventilasyon gününün uzun olması mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Uzun ventilasyon gün sayısı, uzun süre YBÜ’de yatmak, uzun hastanede yatış süresi çalışmamızda değerlendirdiğimiz dirençli GNB’lerin riskini arttıran ortak bulgular olarak saptandı. APACHE II skorunun yüksek olması ve santral venöz kateter kullanımı dirençli *Acinetobacter baumannii* üremesini arttıran faktörlerden istatistiksel olarak anlamlı diğer bulgulardı. Santral venöz kateter kullanımı *Acinetobacter baumannii* üremesini arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edildi. TPN kullanımı dirençli *K.pneumoniae* üremesini arttıran istatistiksel olarak anlamlı bir diğer risk faktörü olarak tespit edildi. Görülmektedir ki; hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler dirençli suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması, dirençli suşların daha sık izole edildiği ve kronik hastaların takip edildiği kliniklerde ve YBÜ’lerinde, ameliyathane ve pansuman odaları gibi invaziv girişimlerin yapıldığı birimlerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması, santral venöz kateter

gibi aletlerin olabildiğince uygun endikasyonlarla kullanılması, gereksiz kullanımdan kaçınılması, uzun hastane yatışlarından ve uzun YBÜ yatışlarından olabildiğince kaçınılması, mekanik ventilatörle takip edilen hastaların mümkün olan en kısa sürede mekanik ventilatörden ayrılması, hasta ile temas eden hastane personelinin el hijyeni kurallarına uyarak dirençli mikroorganizmaların yayılmasına neden olmaması, mümkün olmadıkça parenteral nutrisyon ürünlerinin kullanılmaması, kullanılması gerekiyorsa mümkün olan en kısa zamanda enteral beslenme ürünlerine geçişin sağlanması gerekmektedir. Direnç gelişimini önlemek için de her şeyden önce hastanede yatan hastalara doğru endikasyon, doğru zaman ve doğru sürede antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Suljagic, V., et al., *Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients*. Am J Infect Control, 2005. 33(6): p. 333-40.
2. Gaynes, R. and J.R. Edwards, *Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis, 2005. 41(6): p. 848-54.
3. Edgeworth, J.D., D.F. Treacher, and S.J. Eykyn, *A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit*. Crit Care Med, 1999. 27(8): p. 1421-8.
4. Sligl, W., G. Taylor, and P.G. Brindley, *Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes*. Int J Infect Dis, 2006. 10(4): p. 320-5.
5. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. Jama, 2009. 302(21): p. 2323-9.
6. Fridkin, S.K., S.F. Welbel, and R.A. Weinstein, *Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit*. Infect Dis Clin North Am, 1997. 11(2): p. 479-96.
7. Hynes-Gay, P., et al., *Understanding sepsis: from SIRS to septic shock*. Dynamics, 2002. 13(1): p. 17-20, 22-4; quiz 25-6.
8. Kaye, K.S., et al., *Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31(7): p. 772-4.
9. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000*. Am J Infect Control, 2000. 28(6): p. 429-48.
10. Hidron, A.I., et al., *NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. 29(11): p. 996-1011.
11. Schwaber, M.J. and Y. Carmeli, *The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy*. Crit Care, 2009. 13(1): p. 106.
12. Giske, C.G., et al., *Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. 52(3): p. 813-21.
13. Rosenthal, V.D., et al., *Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries*. Ann Intern Med, 2006. 145(8): p. 582-91.
14. Lo, E., et al., *Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. 29 Suppl 1: p. S41-50.

15. Chenoweth, C.E. and S. Saint, *Urinary tract infections*. Infect Dis Clin North Am, 2011. 25(1): p. 103-15.
16. Warren, J.W., *Catheter-associated urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents, 2001. 17(4): p. 299-303.
17. Bryan, C.S. and K.L. Reynolds, *Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome*. J Urol, 1984. 132(3): p. 494-8.
18. Krieger, J.N., D.L. Kaiser, and R.P. Wenzel, *Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients*. J Infect Dis, 1983. 148(1): p. 57-62.
19. Coffin, S.E., et al., *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. 29 Suppl 1: p. S31-40.
20. Marshall, J., et al., *Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. 35(7): p. 753-71.
21. Boucher, H.W., et al., *Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. 48(1): p. 1-12.
22. Ben-Ami, R., et al., *A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients*. Clin Infect Dis, 2009. 49(5): p. 682-90.
23. Kaye, K.S., et al., *Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp.* Antimicrob Agents Chemother, 2001. 45(9): p. 2628-30.
24. Marchaim, D., et al., *Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. 33(8): p. 817-30.
25. Trouillet, J.L., et al., *Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms*. Clin Infect Dis, 2002. 34(8): p. 1047-54.
26. Dortch, M.J., et al., *Infection reduction strategies including antibiotic stewardship protocols in surgical and trauma intensive care units are associated with reduced resistant gram-negative healthcare-associated infections*. Surg Infect (Larchmt), 2011. 12(1): p. 15-25.
27. Ku, K., et al., *Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of Acinetobacter baumannii and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections*. Am J Infect Control, 2012. 40(10): p. 983-7.
28. Kollef, M.H. and S. Ward, *The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia*. Chest, 1998. 113(2): p. 412-20.

29. Paul, M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. 54(11): p. 4851-63.
30. Ferrer, R., et al., *Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 180(9): p. 861-6.
31. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. 34(6): p. 1589-96.
32. Lockhart, S.R., et al., *Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004*. J Clin Microbiol, 2007. 45(10): p. 3352-9.
33. Giamarellou, H. and G. Poulakou, *Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options?* Drugs, 2009. 69(14): p. 1879-901.
34. McGowan, J.E., Jr., *Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum*. Am J Med, 2006. 119(6 Suppl 1): p. S29-36; discussion S62-70.
35. Bonomo, R.A. and D. Szabo, *Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2006. 43 Suppl 2: p. S49-56.
36. Pitout, J.D. and K.B. Laupland, *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern*. Lancet Infect Dis, 2008. 8(3): p. 159-66.
37. Falagas, M.E., P.K. Koletsis, and I.A. Bliziotis, *The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol, 2006. 55(Pt 12): p. 1619-29.
38. Goossens, H., *Susceptibility of multi-drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: results from the European MYSTIC study group*. Clin Microbiol Infect, 2003. 9(9): p. 980-3.
39. Falagas, M.E. and D.E. Karageorgopoulos, *Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology*. Clin Infect Dis, 2008. 46(7): p. 1121-2; author reply 1122.
40. Apisarnthanarak, A., et al., *A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant Acinetobacter baumannii colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study*. Clin Infect Dis, 2008. 47(6): p. 760-7.
41. Doi, Y., et al., *Extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis, 2009. 15(6): p. 980-2.
42. Park, Y.K., et al., *Extreme drug resistance in Acinetobacter baumannii infections in intensive care units, South Korea*. Emerg Infect Dis, 2009. 15(8): p. 1325-7.

43. Cohen, A.L., et al., *Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. 29(10): p. 901-13.
44. Paterson, D.L. and Y. Doi, *A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis, 2007. 45(9): p. 1179-81.
45. Tapsall, J.W., et al., *Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009. 7(7): p. 821-34.
46. Richter, S.S., et al., *Changing epidemiology of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States, 2004-2005*. Clin Infect Dis, 2009. 48(3): p. e23-33.
47. Parry, C.M. and E.J. Threlfall, *Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal salmonellae*. Curr Opin Infect Dis, 2008. 21(5): p. 531-8.
48. Hendriksen, R.S., et al., *WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for serotyping of Salmonella isolates from 2000 to 2007*. J Clin Microbiol, 2009. 47(9): p. 2729-36.
49. Kallen, A.J., et al., *Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31(5): p. 528-31.
50. Pillar, C.M., et al., *Prevalence of multidrug-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: findings of the stratified analysis of the 2004 to 2005 LEADER Surveillance Programs*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008. 60(2): p. 221-4.
51. Seas, C., et al., *Oxacillin-resistant and multidrug-resistant Staphylococcus aureus in Lima, Peru*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. 27(2): p. 198-200.
52. Jeong, H.Y., et al., *Molecular epidemiology of community-associated antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus in Seoul, Korea (2003): pervasiveness of multidrug-resistant SCCmec type II methicillin-resistant S. aureus*. Microb Drug Resist, 2007. 13(3): p. 178-85.
53. Critchley, I.A., et al., *Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001*. J Antimicrob Chemother, 2003. 51(3): p. 639-49.
54. O'Fallon, E., S. Gautam, and E.M. D'Agata, *Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization*. Clin Infect Dis, 2009. 48(10): p. 1375-81.
55. Andrade, S.S., et al., *Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001)*. J Antimicrob Chemother, 2003. 52(1): p. 140-1.

56. Gould, I.M., *The epidemiology of antibiotic resistance*. Int J Antimicrob Agents, 2008. 32 Suppl 1: p. S2-9.
57. Siegel, J.D., et al., *Management of multidrug-resistant organisms in health care settings*, 2006. Am J Infect Control, 2007. 35(10 Suppl 2): p. S165-93.
58. Magiorakos, A.P., et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect, 2012. 18(3): p. 268-81.
59. Kuo, L.C., et al., *Dissemination of a clone of unusual phenotype of pandrug-resistant Acinetobacter baumannii at a university hospital in Taiwan*. J Clin Microbiol, 2004. 42(4): p. 1759-63.
60. Kuo, L.C., et al., *Clinical features of pandrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia at a university hospital in Taiwan*. J Formos Med Assoc, 2003. 102(9): p. 601-6.
61. Ortega, B., A.B. Groeneveld, and C. Schultz, *Endemic multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in critically ill patients*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. 25(10): p. 825-31.
62. Lang, B.J., et al., *Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of Pseudomonas aeruginosa*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(6): p. 2241-5.
63. Davies, G., et al., *Multiresistant Pseudomonas aeruginosa in a pediatric cystic fibrosis center: natural history and implications for segregation*. Pediatr Pulmonol, 2003. 35(4): p. 253-6.
64. Dubois, V., et al., *Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of Pseudomonas aeruginosa P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance*. J Clin Microbiol, 2001. 39(6): p. 2072-8.
65. Pagani, L., et al., *Nosocomial outbreak caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa producing IMP-13 metallo-beta-lactamase*. J Clin Microbiol, 2005. 43(8): p. 3824-8.
66. Jung, R., et al., *Surveillance of multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa in an urban tertiary-care teaching hospital*. J Hosp Infect, 2004. 57(2): p. 105-11.
67. Livermore, D.M., *beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance*. Clin Microbiol Rev, 1995. 8(4): p. 557-84.
68. Bradford, P.A., *Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. Clin Microbiol Rev, 2001. 14(4): p. 933-51, table of contents.
69. Naas, T., L. Poirel, and P. Nordmann, *Minor extended-spectrum beta-lactamases*. Clin Microbiol Infect, 2008. 14 Suppl 1: p. 42-52.

70. Canton, R., et al., *Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2008. 14 Suppl 1: p. 144-53.
71. Livermore, D.M., et al., *CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe*. J Antimicrob Chemother, 2007. 59(2): p. 165-74.
72. Carattoli, A., *Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers*. Clin Microbiol Infect, 2008. 14 Suppl 1: p. 117-23.
73. Bush, K., G.A. Jacoby, and A.A. Medeiros, *A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure*. Antimicrob Agents Chemother, 1995. 39(6): p. 1211-33.
74. Gniadkowski, M., *Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation*. Clin Microbiol Infect, 2008. 14 Suppl 1: p. 11-32.
75. Livermore, D.M., *Defining an extended-spectrum beta-lactamase*. Clin Microbiol Infect, 2008. 14 Suppl 1: p. 3-10.
76. Chow, J.W., et al., *Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy*. Ann Intern Med, 1991. 115(8): p. 585-90.
77. Eser, Ö., et al., *İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında karbapenem direnci*. Mikrobiyol Bul 2014. 48(1): p. 59-69.
78. *FDA.1 September 2010, posting date. FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other anti-biotics used to treat similar infections*. .
79. Yamazhan, T., *Karbapenemazlar:tedavi yaklaşımları* ANKEM Derg, 2014. 28(Ek 2): p. 77-80.
80. Queenan, A.M. and K. Bush, *Carbapenemases: the versatile beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev, 2007. 20(3): p. 440-58, table of contents.
81. Poirel, L., J.D. Pitout, and P. Nordmann, *Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences*. Future Microbiol, 2007. 2(5): p. 501-12.
82. Ikonomidis, A., et al., *Outbreaks in distinct regions due to a single Klebsiella pneumoniae clone carrying a bla VIM-1 metallo-β-lactamase gene*. J Clin Microbiol, 2005. 43(10): p. 5344-7.
83. Gulmez, D., et al., *Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss*. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31(6): p. 523-6.
84. Carrer, A., et al., *Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. 52(8): p. 2950-4.
85. Souli, M., et al., *An outbreak of infection due to beta-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes*. Clin Infect Dis, 2010. 50(3): p. 364-73.

86. Bratu, S., et al., *Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium*. Arch Intern Med, 2005. 165(12): p. 1430-5.
87. Marchaim, D., et al., *Isolation of imipenem-resistant Enterobacter species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. 52(4): p. 1413-8.
88. Wayne, P., *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement*. . CLSI Document, 2009.
89. Deshpande, L.M., et al., *Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006. 56(4): p. 367-72.
90. Nicasio, A.M., J.L. Kuti, and D.P. Nicolau, *The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America*. Pharmacotherapy, 2008. 28(2): p. 235-49.
91. Lee, S.Y., et al., *Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. 27(11): p. 1226-32.
92. Nordmann, P., G. Cuzon, and T. Naas, *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria*. Lancet Infect Dis, 2009. 9(4): p. 228-36.
93. Yigit, H., et al., *Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. 45(4): p. 1151-61.
94. Woodford, N., et al., *Outbreak of Klebsiella pneumoniae producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. 48(12): p. 4793-9.
95. Stover, C.K., et al., *Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen*. Nature, 2000. 406(6799): p. 959-64.
96. Hirsch, E.B. and V.H. Tam, *Impact of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection on patient outcomes*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2010. 10(4): p. 441-51.
97. Nikaido, H., *Multidrug resistance in bacteria*. Annu Rev Biochem, 2009. 78: p. 119-46.
98. ES., M., et al., *β -lactamases: Clinical and laboratory implications, part1*. Clin Microbiol Newsl., 2008
30: p. 71-77.
99. Neuhauser, M.M., et al., *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use*. Jama, 2003. 289(7): p. 885-8.

100. McGowan, J.E., Jr., *Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum*. Am J Infect Control, 2006. 34(5 Suppl 1): p. S29-37; discussion S64-73.
101. Fridkin, S.K. and R.P. Gaynes, *Antimicrobial resistance in intensive care units*. Clin Chest Med, 1999. 20(2): p. 303-16, viii.
102. Carmeli, Y., et al., *Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. 43(6): p. 1379-82.
103. Hancock, R.E., *Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria*. Clin Infect Dis, 1998. 27 Suppl 1: p. S93-9.
104. Livermore, D.M., *Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems*. J Antimicrob Chemother, 2001. 47(3): p. 247-50.
105. Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections*. Clin Infect Dis, 2005. 40(9): p. 1333-41.
106. Tomaras, A.P., et al., *Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by Acinetobacter baumannii: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system*. Microbiology, 2003. 149(Pt 12): p. 3473-84.
107. Vaneechoutte, M., et al., *Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and other non fermentative gram-negative rods*. Manual of Clin Microbiol 10th ed.(p714-738). ASM pres, Washington 2010.
108. Moland, E., et al., *Newer β -lactamases: Clinical and laboratory implication, part1*. Clin Microbiol Newsl. , 2008. 30: p. 71-77.
109. Bengtsson, S., C. Bjelkenbrant, and G. Kahlmeter, *Validation of EUCAST zone diameter breakpoints against reference broth microdilution*. Clin Microbiol Infect, 2014. 20(6): p. O353-60.
110. Sümerkan, B., *Yoğun bakım ünitesinde Gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu*. Yoğun Bakım Dergisi, 2003. 3: p. 129-134.
111. Orucu, M. and M. Geyik, *Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar*. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008. 1: p. 40-43.
112. Gagneja, D., et al., *Changing trend of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tract of ICU patients: A 5-year study*. Indian J Crit Care Med, 2011. 15(3): p. 164-7.
113. Jarvis, W.R. and W.J. Martone, *Predominant pathogens in hospital infections*. J Antimicrob Chemother, 1992. 29 Suppl A: p. 19-24.

114. Eser, O., S. Kocagöz, and A. Ergin, *Yoğun bakım üni-telerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi*. . *enfeksiyon Derg* 2005. 19: p. 75-80.
115. Al Johani, S.M., et al., *Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia*. *Ann Saudi Med*, 2010. 30(5): p. 364-9.
116. Michalopoulos, A., et al., *Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients*. *Am J Infect Control*, 2011. 39(5): p. 396-400.
117. Nseir, S., et al., *Accuracy of American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission*. *Clin Microbiol Infect*, 2010. 16(7): p. 902-8.
118. Joshi, S.G., et al., *Clinical and demographic features of infection caused by Acinetobacter species*. *Indian J Med Sci*, 2006. 60(9): p. 351-60.
119. Fadda, G., et al., *Antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from the respiratory tracts of Italian inpatients: a 3-year surveillance study by the Italian Epidemiological Survey*. *Int J Antimicrob Agents*, 2004. 23(3): p. 254-61.
120. Giamarellou, H., A. Antoniadou, and K. Kanellakopoulou, *Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health?* *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 32(2): p. 106-19.
121. Karageorgopoulos, D.E. and M.E. Falagas, *Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections*. *Lancet Infect Dis*, 2008. 8(12): p. 751-62.
122. Baraibar, J., et al., *Risk factors for infection by Acinetobacter baumannii in intubated patients with nosocomial pneumonia*. *Chest*, 1997. 112(4): p. 1050-4.
123. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. *Crit Care Med*, 2006. 34(2): p. 344-53.
124. Pinheiro, M.R., et al., *Pseudomonas aeruginosa infections: factors relating to mortality with emphasis on resistance pattern and antimicrobial treatment*. *Braz J Infect Dis*, 2008. 12(6): p. 509-15.
125. Johnson, L.E., et al., *Pseudomonas aeruginosa bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients*. *Transpl Infect Dis*, 2009. 11(3): p. 227-34.
126. Suarez, C., et al., *Clinical impact of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections*. *J Infect*, 2009. 58(4): p. 285-90.
127. Lye, D.C., et al., *The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study*. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18(5): p. 502-8.

128. Ye, J.J., et al., *The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. J Infect, 2011. 63(5): p. 351-61.
129. Trecarichi, E.M., et al., *Multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies*. Haematologica, 2011. 96(1): p. e1-3; author reply e4.
130. Tumbarello, M., et al., *Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: risk factors and mortality*. Epidemiol Infect, 2011. 139(11): p. 1740-9.
131. Lee, N.Y., et al., *Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial Acinetobacter baumannii bacteremia*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. 28(6): p. 713-9.
132. Cao, B., et al., *Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa infections*. J Hosp Infect, 2004. 57(2): p. 112-8.
133. Munoz-Price, L.S., et al., *Clinical outcomes of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bloodstream infections: study of a 2-state monoclonal outbreak*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31(10): p. 1057-62.
134. Kuo, L.C., et al., *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome*. Clin Microbiol Infect, 2007. 13(2): p. 196-8.
135. Anderson, D.J., et al., *Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. 50(5): p. 1715-20.
136. Lim, S.K., et al., *The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant Acinetobacter species bloodstream infections*. J Korean Med Sci, 2011. 26(3): p. 325-31.
137. Liao, C.H., et al., *Predictive value of the serum bactericidal test for mortality in patients infected with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. J Infect, 2007. 55(2): p. 149-57.
138. Vardakas, K.Z., et al., *Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug?* J Infect, 2013. 66(5): p. 401-14.
139. Steffen, E.K., R.D. Berg, and E.A. Deitch, *Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node*. J Infect Dis, 1988. 157(5): p. 1032-8.
140. Vollaard, E.J. and H.A. Clasener, *Colonization resistance*. Antimicrob Agents Chemother, 1994. 38(3): p. 409-14.
141. Shimizu, K., et al., *Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome*. Dig Dis Sci, 2011. 56(4): p. 1171-7.

142. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility*. Clin Infect Dis, 2000. 31(3): p. 690-7.
143. Cisneros, J.M. and J. Rodriguez-Bano, *Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment*. Clin Microbiol Infect, 2002. 8(11): p. 687-93.
144. Chen, H.P., et al., *Predictors of mortality in Acinetobacter baumannii bacteremia*. J Microbiol Immunol Infect, 2005. 38(2): p. 127-36.
145. Seifert, H., A. Strate, and G. Pulverer, *Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality*. Medicine (Baltimore), 1995. 74(6): p. 340-9.
146. Garcia-Garmendia, J.L., et al., *Risk factors for Acinetobacter baumannii nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study*. Clin Infect Dis, 2001. 33(7): p. 939-46.
147. Gomez, J., et al., *Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. 18(5): p. 358-61.
148. Tilley, P.A. and F.J. Roberts, *Bacteremia with Acinetobacter species: risk factors and prognosis in different clinical settings*. Clin Infect Dis, 1994. 18(6): p. 896-900.
149. Tacconelli, E., et al., *Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex*. J Antimicrob Chemother, 2008. 62(5): p. 1130-7.
150. Dizbay, M., et al., *Nosocomial imipenem-resistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and risk factors*. Scand J Infect Dis, 2010. 42(10): p. 741-6.
151. Vitkauskienė, A., et al., *Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant Acinetobacter infection*. Scand J Infect Dis, 2013. 45(3): p. 213-8.
152. Leung, W.S., et al., *Fulminant community-acquired Acinetobacter baumannii pneumonia as a distinct clinical syndrome*. Chest, 2006. 129(1): p. 102-9.
153. Garnacho-Montero, J., et al., *Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings*. Intensive Care Med, 2005. 31(5): p. 649-55.
154. Fagon, J.Y., et al., *Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with Pseudomonas or Acinetobacter species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush*. Clin Infect Dis, 1996. 23(3): p. 538-42.
155. Fagon, J.Y., et al., *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay*. Am J Med, 1993. 94(3): p. 281-8.

156. Garnacho-Montero, J., et al., *Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP*. Clin Infect Dis, 2003. 36(9): p. 1111-8.
157. Sunenshine, R.H., et al., *Multidrug-resistant Acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization*. Emerg Infect Dis, 2007. 13(1): p. 97-103.
158. Ko, W.C., et al., *Community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia: global differences in clinical patterns*. Emerg Infect Dis, 2002. 8(2): p. 160-6.
159. Tsay, R.W., et al., *Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial Klebsiella pneumoniae infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection*. Arch Intern Med, 2002. 162(9): p. 1021-7.
160. Kang, C.I., et al., *Community-acquired versus nosocomial Klebsiella pneumoniae bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance*. J Korean Med Sci, 2006. 21(5): p. 816-22.
161. Lee, K.H., et al., *Klebsiella bacteraemia: a report of 101 cases from National University Hospital, Singapore*. J Hosp Infect, 1994. 27(4): p. 299-305.
162. Feldman, C., et al., *Klebsiella pneumoniae bacteraemia at an urban general hospital*. J Infect, 1990. 20(1): p. 21-31.
163. Lu, C.H., W.N. Chang, and H.S. Wu, *Klebsiella pneumoniae meningitis: analysis on clinical features of thirty-two adult patients*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1997. 60(6): p. 296-302.
164. Watanakunakorn, C. and J. Jura, *Klebsiella bacteremia: a review of 196 episodes during a decade (1980-1989)*. Scand J Infect Dis, 1991. 23(4): p. 399-405.
165. Hansen, D.S., A. Gottschau, and H.J. Kolmos, *Epidemiology of Klebsiella bacteraemia: a case control study using Escherichia coli bacteraemia as control*. J Hosp Infect, 1998. 38(2): p. 119-32.
166. Haddy, R.I., et al., *Klebsiella pneumoniae bacteremia in the community hospital*. J Fam Pract, 1989. 28(6): p. 686-90.
167. Lin, S.H., et al., *Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa*. Respirology, 2007. 12(1): p. 81-7.
168. Yi, Z.M., H. Yang, and X.D. Xiang, *[Characteristics of bacteriology and drug sensitivity in patients with COPD combined with pneumonia]*. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2003. 28(3): p. 272-4.

169. Podschun, R. and U. Ullmann, *Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors*. Clin Microbiol Rev, 1998. 11(4): p. 589-603.
170. Schaberg, D.R., D.H. Culver, and R.P. Gaynes, *Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection*. Am J Med, 1991. 91(3b): p. 72s-75s.
171. Asensio, A., et al., *Outbreak of a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection*. Clin Infect Dis, 2000. 30(1): p. 55-60.
172. Tumbarello, M., et al., *Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. 50(2): p. 498-504.
173. Zarkotou, O., et al., *Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment*. Clin Microbiol Infect, 2011. 17(12): p. 1798-803.
174. Pollack, M., et al., *Factors influencing colonisation and antibiotic-resistance patterns of gram-negative bacteria in hospital patients*. Lancet, 1972. 2(7779): p. 668-71.
175. Paterson, D.L., et al., *International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections*. Ann Intern Med, 2004. 140(1): p. 26-32.
176. Dinubile, M.J., et al., *Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. 24(7): p. 443-9.
177. Garcia San Miguel, L., et al., *Clinical variables associated with the isolation of Klebsiella pneumoniae expressing different extended-spectrum beta-lactamases*. Clin Microbiol Infect, 2007. 13(5): p. 532-8.
178. Rodriguez-Bano, J., et al., *Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli*. J Clin Microbiol, 2010. 48(5): p. 1726-31.
179. Quirante, O.F., S.G. Cerrato, and S.L. Pardos, *Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae*. Braz J Infect Dis, 2011. 15(4): p. 370-6.
180. Bellissimo-Rodrigues, F., et al., *Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella spp. infection among hospitalized patients*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2006. 101(4): p. 415-21.

181. Gur, D., et al., *Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007*. J Chemother, 2009. 21(4): p. 383-9.
182. Bonten, M.J. and R.A. Weinstein, *Transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: don't go near the water*. Crit Care Med, 2002. 30(10): p. 2384-5.
183. Zarakolu, P., *Mikroorganizmalarda direnc mekanizması olarak aktif dışa pompalama sistemleri*. . Hastane enfeksiyonları Dergisi., 2003. 7(3): p. 131-136.