



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF
5 YILLIK ANALİZ

D. BAYRAM GÜVENÇ

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF
5 YILLIK ANALİZ

DR. BAYRAM GÜVENÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GÖNÜL ÖLMEZ KAVAK

DİYARBAKIR-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK'a, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM ve Doç. Dr. Fikret SALIK'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Haktan KARAMAN'a, Prof. Dr. Feyzi ÇELİK'e, Dr. Öğretim Üyesi Mahir KUYUMCU'ya, Doç. Dr. Ayhan KAYDU'ya ve Dr. Öğretim Üyesi İbrahim ANDAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün anestezi teknikerleri, hemşireleri ve personellerine teşekkür ederim.

Emekleri ile beni bugünlere getiren anne ve babama, canım kardeşlerime, hayatıma yeni bir renk katan sevgili eşime, eğitim-öğretim hayatım boyunca bana yol gösteren değerli öğretmenlerime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Bayram GÜVENÇ

Diyarbakır-2022

ÖZET

Giriş Ve Amaç: Yoğun bakım üniteleri enfeksiyonların en sık görüldüğü birimlerdir. Buralarda gelişen hastane enfeksiyonları hastalar için yüksek mortalitenin ve hastaneler için artmış maliyetin en önemli nedenleridir. Bu çalışma üniversitemiz anestezi yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyon prevalansını, enfeksiyon gelişiminin yoğun bakım yatış süresi ve mortalite üzerine etkisini, enfeksiyon etkeni mikroorganizmaları ve bunların antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç Ve Yöntem: Bu çalışmada, 2016-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak YB hizmeti verilen, 48 saatten uzun süre takip ve tedavi edilen 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu verilerden anestezi yoğun bakım ünitesinin enfeksiyon prevalansı, enfeksiyon gelişiminin yoğun bakım yatış süresi ve mortalite üzerine etkisi, enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve bunların antibiyotiklere dirençleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 561 hasta dahil edildi. Yoğun bakım ünitesi kaynaklı enfeksiyon prevalansı %20,7, genel enfeksiyon prevalansı %64,9 olarak belirlendi. Enfeksiyon etkeni üremesi olan hastalarda ortalama yatış süresi 22.95 ± 29.68 gün iken, üreme olmayan hastalarda ortalama yatış süresi 8.28 ± 6.78 gün saptandı ($p < 0.001$). Enfeksiyon etkeni üremesi olan 364 hastanın 104'ü (%28,6) hayatını kaybederken, enfeksiyon etkeni üremesi olmayan 197 hastadan 17'si (%8,6) hayatını kaybetti ($p < 0.001$). A.baumanii'ye karşı en etkili antibiyotikler olan colistin ve trimethoprim-sulfamethoxazole karşı direnç oranlarının sırası ile %17,6 ve %58,3 olduğu, K.pneumoniae suşlarına en etkili antibiyotiklerin fosfomycin, imipenem ve gentamicin olduğu, ve colistin, direncinin %52,9'a ulaştığı görüldü. P. Aeruginosa'nın imipenem ve meropenem direncinin %70-80'lere ulaştığı, E.Coli'nin ampicillin, piperacillin, ceftazidime, cefepime ve cefuroxime sodium gibi B-laktam antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olduğu saptandı. E. Faecalis ve E. Faecium'un vankomycin direnci sırası ile %2,9 ve %38,0 olarak saptandı.

Sonuç: Enfeksiyon etkeni üremesi hastalarda ortalama 14.67 gün daha fazla hastanede yatış süresi ve 3,3 kat daha fazla ölüm oranı görülmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda A.baumanii ve P. Aeruginosa için ciddi karbapenem direnci, K.pneumoniae'de artmış colistin direnci dikkat çekicidir.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım üniteleri, hastane enfeksiyonu, antibiyotik direnci,

ABSTRACT

Introduction and Aim: Intensive care units are the units where infections are seen most frequently. Nosocomial infections in these areas are the most important causes of high mortality for patients and increased costs for hospitals. This study was carried out to determine the prevalence of infection in the anesthesia intensive care unit of our university, the effect of infection development on the length of stay in the intensive care unit and mortality, infectious microorganisms and their resistance to antibiotics.

Materials and Methods: In this study, patients over the age of 18 who were followed up and treated for more than 48 hours between 2016 and 2020 at Dicle University, Department of Anesthesiology and Reanimation III. Level ICU were evaluated retrospectively. From these data, the prevalence of infection in the anesthesia intensive care unit, the effect of infection development on the length of stay in the intensive care unit and mortality, infectious microorganisms and their resistance to antibiotics were determined.

Results: 561 patients were included in the study. The prevalence of infection originating from the intensive care unit was %20,7 and the overall infection prevalence was %64,9. While the mean hospital stay was $22,95 \pm 29,68$ days in patients with growth in the infectious agent, it was $8,28 \pm 6,78$ days in patients without growth ($p < 0.001$). While 104 (%28,6) of 364 patients with infectious agent growth died, 17 (%8,6) of 197 patients without infectious agent growth died ($p < 0.001$). The resistance rates against colistin and trimethoprim-sulfamethoxazole, which are the most effective antibiotics against *A.baumannii*, were %17,6 and %58,3 respectively, the most effective antibiotics against *K. pneumoniae* strains were fosfomycin, imipenem and gentamicin, and colistin resistance has %52,9 found to be reached. It was determined that the imipenem and meropenem resistance of *P. aeruginosa* reached %70-80, and *E. Coli* was highly resistant to B-lactam antibiotics such as ampicillin, piperacillin, ceftazidime, cefepime and cefuroxime sodium. The vancomycin resistance of *E. Faecalis* and *E. Faecium* was found to be %2,9 and %38,0, respectively.

Conclusion: The growth of infectious agents causes an average of 14.67 days longer hospital stay and 3.3 times more mortality in patients. In our study, severe carbapenem

resistance for *A.baumannii* and *P. Aeruginosa*, increased colistin resistance in *K. pneumoniae* is remarkable.

Key Words: Antibiotic resistance, hospital infection, Intensive care units



TABLO DİZİNİ

Tablo 1:Cinsiyete göre yaş ortalamaları	38
Tablo 2:Hastaların yaş dağılımları	38
Tablo 3:Hastaların yatış tanıları	39
Tablo 4:Hastaların ek hastalıkları	40
Tablo 5:Hastaların YBÜ'ye kabul yerine göre dağılımı	40
Tablo 6:Hastaların YBÜ'den çıkış durumuna dağılımı	41
Tablo 7:YBÜ'ye kabul esnasında bazı demografik veriler	41
Tablo 8:Hastaların yatış yılına göre dağılımı	42
Tablo 9:Cinsiyete göre ortalama yatış süresi	42
Tablo 10:Hastaların kültürde üremelerine göre dağılımı	43
Tablo 11:Enfeksiyon etkeni ve kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi durumuna göre yatış süresi ortalaması	44
Tablo 12:Enfeksiyon etkeni üremesine göre mortalite	44
Tablo 13:Yatış esnasında enfeksiyonu olmayan ve yatışının ilk 48 saatinde herhangi bir kültür numunesinde üreme olmayan hastaların incelenmesi	45
Tablo 14:Yatış esnasında invaziv MV desteği durumuna göre hastalarda kültür üremeleri	45
Tablo 15:Yatış esnasında antibiyotik kullanımına göre hastaların kültür üremeleri	46
Tablo 16:Hastalardan alınan kültür numunelerinin dağılımı	46
Tablo 17:Kültürde üreme durumu ve antibiyogram sayısı	47
Tablo 18:Kültürde enfeksiyon etkenlerinin üremesine göre mikroorganizmaların sınıflandırılması	47
Tablo 19:Kültürde üreyen mikroorganizmalar ve dağılımları	48
Tablo 20:Kültürlere göre üreyen enfeksiyon etkenleri	50
Tablo 21: Kültürde üreyen mikroorganizma türlerinin yıllara göre dağılımı	51
Tablo 22:En sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin yatış yılına göre dağılımı	52
Tablo 23:Kültürde en sık üreyen enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik dirençleri	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımları	49
Şekil 2: En sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin yıllara göre dağılımı	53



KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADE : Antimikrobiyal De-eskalasyon

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

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

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

ÇİD : Çoklu İlaç Direnci

DM : Diyabetes Mellitus

DTA : Derin Trakeal Aspirat

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

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

ETA : Endotrakeal Aspirat

GIS : Gastrointestinal Sistem

HE :Hastane Enfeksiyonu

HKB : Hastane Kaynaklı Bakteriyemi

HKE :Hastane Kaynaklı Enfeksiyon

HKP : Hastane Kaynaklı Pnömoni

HT : Hipertansiyon

İAAT : İlk Uygun Antibiyotik Tedavisi

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok

CPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon

MRSA: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus

MV: Mekanik Ventilasyon

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

PBP : Penisilin Bağlayan Protein

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

TMP/SMZ : Trimetoprim/Sulfametoksazol

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

VRE : Vankomisin Dirençli Enterokok

YB : Yoğun Bakım

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Hastane Enfeksiyonu.....	3
2.2 Yoğun Bakım Ünitesi	4
2.3 Yoğun Bakım Ünitesi Risk Faktörleri.....	7
2.4 Yoğun Bakım Ünitesinde En Sık Görülen Enfeksiyonlar.....	11
2.4.1 Pnömoni.....	12
2.4.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	13
2.4.3 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları.....	14
2.4.4 Cerrahi Alan Enfeksiyonları.....	15
2.4.5 Fungal Enfeksiyonlar.....	16
2.5 En Sık Hastane Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Dirençleri	18
2.5.1 Gram-Pozitif Enfeksiyon Etkenleri	19
2.5.2 Gram-Negatif Enfeksiyon Etkenleri.....	21
2.6 Kolonizasyon.....	25
2.7 Antimikrobiyal Tedavi.....	27
2.8 Hastane enfeksiyonu maliyetleri	31
2.9 Hastane enfeksiyonu önlemleri.....	33
2.10 Antimikrobiyal direnç gelişiminin sonuçları	35
GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 İstatistiksel Değerlendirme.....	37
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	56
SONUÇ.....	63
KAYNAKLAR.....	67

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları (HE), hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanında hastaneler için de artmış maliyetlerle ilişkilidir¹. Bu enfeksiyonlar hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına, hastanede yatış süresinin uzamasına ve hastane maliyetlerinin artmasına neden olurlar². Hastane enfeksiyonları, günümüzde hastaneler için önemli bir kalite göstergesidir¹. Alınan bütün önlemlere rağmen dünyada ve ülkemizde sağlık problemleri açısından önemli bir yer edinmektedirler³.

Günümüzde YBÜ'lerde gelişen enfeksiyonların yaklaşık yarısı hastane veya sağlık hizmeti kaynaklı hastane enfeksiyonlarıdır⁴. Buralarda gelişen enfeksiyonlar, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan farklı patojenlerle ilişkilidir ve genellikle dirençli patojenler etken olarak saptanırlar⁵. Hastane enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) görülme sıklığı, hastanenin diğer bölümlerine oranla 5-10 kat daha fazladır⁶. Yoğun bakım yatak sayısı hastane geneli yatak sayısının %5-10'unu oluşturmalarına rağmen hastane enfeksiyonlarının %20'sinden fazlasının kaynağıdır⁷. Hastane genelinde hastane enfeksiyon insidansı %5-10 iken YBÜ'de bu oran %20-25 olarak bildirilmektedir⁸. Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran en az iki ile üç kat daha fazladır⁹.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, yaşamı tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetmezliği bulunan ve her an kötüleşme potansiyeli barındıran kırılgan hasta grubudur. Yoğun bakımdaki tıbbi müdahaleler, klinik ortamındakilerden daha çok sayıda ve daha invazivdir. Bu, yoğun bakım hastalarını özellikle iyatrojenik hasarlara karşı savunmasız bırakır¹⁰. Yoğun bakımdaki bu farklılıklar hastane enfeksiyonlarının spektrumunu etkilemektedir.

Etken mikroorganizmalarda görülen değişikliklere karşın tedavide kullanılan antibiyotiklerin sınırlı olması, mikroorganizmaların direnç kazanma hızlarının artması, günümüzde polimikrobiyal dirençli patojenlerle gelişen yoğun bakım (YB) enfeksiyonları ile mücadelede YB'de çalışan hekimleri önemli şekilde zorlamaktadır. Birçok hastanede enfeksiyon kontrol komiteleri kurularak surveyans analizi yapılmaktadır. Hastanelerin kendine özgü enfeksiyon oranları, riskli birimleri saptanmakta, enfeksiyon kontrol önlemleri ve sağlık personelinin eğitim programları hastanenin özelliği ve gereksinimine göre yeniden düzenlenmektedir. Bu retrospektif çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde 2016-2020 yılları arasında ortaya

ıkan enfeksiyonların etkenleri, anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım nitesi kaynaklı ve genel enfeksiyon prevelansı, antibiyotik dirençlerinin saptanması amacı ile planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1 Hastane Enfeksiyonu

Hastane enfeksiyonları (HE), herhangi bir sağlık sorunu ile hastaneye başvuran hastalarda, hastaneye başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra ve taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlardır¹¹. Hastane enfeksiyonu (HE) veya hastane kaynaklı enfeksiyon (HKE) tanımları ile sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanımları birbirini karşılamaktadır¹².

Hastane enfeksiyonları (HE), hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanında hastaneler için de artmış maliyetlerle ilişkilidir¹. Bu enfeksiyonlar hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına, hastanede yatış süresin uzamasına ve hastane maliyetlerinin artmasına neden olurlar². Hastane enfeksiyonları, günümüzde hastaneler için önemli bir kalite göstergesidir¹. Alınan bütün önlemlere rağmen dünyada ve ülkemizde sağlık problemleri açısından önemli bir yer edinmektedirler³.

Hastane enfeksiyonları konusunda en geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar 1970 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans (National Nosocomial Infection Surveillance: NNIS) sistemi ile başlamıştır. CDC hastane enfeksiyonlarına yaklaşım konusunda bilgi ve deneyim sunmak amacı ile oluşturulmuştur¹³.

ABD’de bir yılda hastanelere yatışı yapılan 37,5 milyon kişinin 1,7 milyonda (%4,8) hastane enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır. Bu enfeksiyonların yaklaşık 450 bini yoğun bakım hastalarında görülmüştür¹². The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) projesi, hastane enfeksiyonlarının üçte birinin önlenebileceğini göstermiştir. Enfeksiyon kontrol ve sürveyans programı olan hastanelerde beş yıllık sürede hastane enfeksiyonlarında %32 oranında azalma görülürken, olmayan hastanelerde %18 oranında artış olduğu gözlenmiştir¹⁴.

Ülkemizde hastane enfeksiyonlarına yönelik kontrol politikaları 1980’li yıllarda başlanmıştır. 2005 yılında yayınlanan Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği’ne göre ülke çapında tüm hastanelerde, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi zorunluluğu getirilmiştir¹⁵.

2.2 Yoğun Bakım Ünitesi

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) kritik hastalığa sahip hastaların yakından takip edildiği, gerekli yaşamsal desteklerin sağlandığı ve gelişmiş tıbbi cihazların bulunduğu ünitelerdir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, yaşamı tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetmezliği bulunan ve her an kötüleşme potansiyeli barındıran kırılgan hasta grubudur. Yoğun bakımdaki tıbbi müdahaleler, klinik ortamındakilerden daha çok sayıda ve daha invazivdir. Bu, yoğun bakım hastalarını özellikle iyatrojenik hasarlara karşı savunmasız bırakır¹⁰. Yoğun bakımdaki bu farklılıklar hastane enfeksiyonlarının spektrumunu etkilemektedir.

Günümüzde YBÜ'lerde gelişen enfeksiyonların yaklaşık yarısı hastane veya sağlık hizmeti kaynaklı hastane enfeksiyonlarıdır⁴. Buralarda gelişen enfeksiyonlar, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan farklı patojenlerle ilişkilidir ve genellikle dirençli patojenler etken olarak saptanırlar⁵.

Yoğun bakım üniteleri, HE'ler için yüksek riskli bölümlerdir¹⁶. Hastane enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) görülme sıklığı, hastanenin diğer bölümlerine oranla 5-10 kat daha fazladır⁶. Yoğun bakım yatak sayısı hastane geneli yatak sayısının %5-10'unu oluşturmalarına rağmen hastane enfeksiyonlarının %20'sinden fazlasının kaynağıdır⁷. Hastane genelinde hastane enfeksiyon insidansı %5-10 iken YBÜ'de bu oran %20-25 olarak bildirilmektedir⁸. Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran en az iki ile üç kat daha fazladır. Brezilya'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %51,2'sinin en az bir HE'ye sahip olduğu görülmüştür⁹.

Yoğun bakım hastalarında bu enfeksiyonların daha fazla görülmesinin nedeni hastaların ek hastalıklarının daha fazla olması ve akut fizyolojik değişimlere daha duyarlı olmalarıdır¹⁷. Hastane enfeksiyonlarının daha fazla görülmesinin bir başka nedeni de bu ünitelerdeki hastaların bağışıklık sistemlerinin zayıf olması ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyondur¹⁸. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda invaziv cihazların kullanımıyla birlikte, yeni patojenler ve hastane enfeksiyonu türleri giderek artmaktadır⁴. Bueno-Cavanillas ve arkadaşları gelişen bu enfeksiyonların hastalarda mortalite riskini 2.48 kat arttığını bildirmişlerdir¹⁹. Bundan dolayı yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane kökenli enfeksiyonların en sık ve mortalite oranlarının en yüksek olduğu birimlerdir²⁰.

Yoğun bakım ünitesindeki hastaların yaklaşık %90'ında enfeksiyonun kaynağı yoğun bakım ünitesinin kendisidir⁶. Buralarda gelişen birçok hastane enfeksiyonunun, yoğun bakım tedavilerine bağlı olarak cilt, orofaringeal veya gastrointestinal yollarının endojen florasından kaynaklandığı görülmüştür²¹. YBÜ'de yatan hastaların altta yatan hastalığı, hastalığın şiddeti, yoğun bakım tipi, kalış süresi ve kullanılan invaziv cihazlar arasındaki karmaşık etkileşimler hastane enfeksiyonlarının gelişimine zemin hazırlar⁶.

Yoğun bakım ünitesinde HE'ye neden olan patojenler hastanelere göre değişebildiği gibi aynı hastanede farklı YBÜ'lerde ve hatta aynı ünite zaman içerisinde de değişebilmektedir². Herhangi bir enfeksiyon durumunda bu patojenlerin tanımlaması ve antibiyotik duyarlılığı için geleneksel laboratuvar yöntemleri tipik olarak 48-72 saat gerektirir. Bunlardan kaynaklı tanısal gecikmeler, yetersiz başlangıç tedavi rejimlerine veya geniş spektrumlu antimikrobiyallerin gereksiz kullanımına neden olabilir⁴. Bu birimlerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı hastaların normal florasını baskılayıp patojen bakterilerin çoğalmasına, dirençli mikroorganizma kolonizasyonlarının artmasına ve tedavide zorluklar görülmesine sebep olmaktadır^{22,23}. Ayrıca antibiyotiklerin gereksiz kullanımları, hastaları antibiyotikle ilişkili potansiyel advers olaylar için risk altına sokmaktadır⁵.

Dirençli patojen kaynaklı enfeksiyon oranının artması, YBÜ'lerdeki hastaların hastanede kalma sürelerinin uzamasının en önemli nedenlerindendir¹⁷. Yakın zamanlı bir çalışmada HE'ler yatan hastalar için artmış tedavi maliyetlerinin en önemli unsuru olarak tespit edilmişler. HE gelişen hastalarda YBÜ'de 16 gün daha fazla hastanede yatış süresi görülmekte ve hastanelere ekstra 13,892 ABD Doları harcaması görülmüştür⁹.

Yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yatan hastaların genel durum bozukluğu, sağlık personeliyle temas sıklığı ve hastanede uzun yatış süresi dirençli hastane enfeksiyonlarının görülmesinde risk faktörleridir⁷. Yoğun bakımdaki venöz-arteriyel kateterizasyonlar, trakeal entübasyon, üriner kateterizasyon, invaziv kafa içi basınç izleme ve steril alan drenaj kateterlerinin yerleştirilmesi gibi invaziv prosedürlerin kullanılması nedeniyle hastane enfeksiyonlarının görülmesi kritik bakımın kaçınılmaz bir sonucu olarak kabul edilebilir⁴.

1992 ve 1997 yıllarında 112 tıbbi yoğun bakım ünitesinin dahil olduğu bir çalışmada, yatan hastaların %7.8'inde hastane enfeksiyonlarının geliştiği görülmüştür²¹.

Vincent ve arkadaşları 1995 yılında 10.038 hastayı içeren Avrupa Yoğun Bakımda Enfeksiyon Prevalansı çalışmasında (EPIC I), 1 günlük hastane enfeksiyonu nokta prevalansını %20,6 rapor etmişler²¹. 2009 yılında EPIC II çalışmasında enfeksiyon prevalansını %51, 2017 yılında EPIC III çalışmasında enfeksiyon prevalansını %54 olarak raporlamışlar ve EPIC III çalışmasında hastaların %24'ünde birden fazla şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon olduğunu tespit etmişler²⁴.

Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan 25 yıllık 3 EPIC çalışması, hastane enfeksiyonlarının daha çok görülmeye başladığını, daha olumsuz sonuçlara neden olduğunu ve antibiyotiklere dirençli patojen enfeksiyonlarının daha fazla yaygınlaştığını göstermiştir²⁴. Tıp alanındaki gelişmelere rağmen hastane enfeksiyonları dünyamız için önemli bir sorun teşkil etmektedir²⁵.

2.3 Yoğun Bakım Ünitesi Risk Faktörleri

Hastane enfeksiyonları ile ilişkili predispozan faktörler dört ana grup altında toplanır; altta yatan sağlık durumu, akut hastalık süreci, invaziv prosedürler ve yoğun bakım tedavisidir²⁵. Hastaların kliniğinin ağır olması, hospitalizasyonun uzaması, komorbid hastalıklarının varlığı, invaziv araç kullanımı, cerrahi girişimler, asepsi-antisepsi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmaması olası enfeksiyon riskini artıran durumlardır^{2,17}.

Hastane enfeksiyonlarında artışa sebep olan risk faktörleri;

1.İnvaziv girişimlerle ilgili olanlar:

- intravenöz ve intraarteriyel katater uygulamaları,
- üriner kateter,
- hemodiyaliz,
- endotrakeal entübasyon,
- trakeostomi,
- nazogastrik sonda,

2. Tedaviyle ilişkili olanlar:

- kan transfüzyonu,
- stres ülser profilaksisi,
- total parenteral nütrisyon,
- immünsüpresif tedavi
- uzun yatış süresi

3. Altta yatan sağlık problemleri ile ilgili olanlar:

- kronik akciğer hastalığı,
- multiple hastalık varlığı
- yüksek APACHE II skoru
- malnütrisyon,
- diyabetes mellitus,
- alkolizm
- ileri yaştır^{18,26}.

Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu riskini artıran 2 önemli değişken, yoğun bakımda kalış süresi ve invaziv cihazlara maruz kalma derecesidir⁶. Vincent ve arkadaşları EPIC II çalışmasında daha uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda, özellikle dirençli bakteri türleri ve mantarlara bağlı enfeksiyon oranlarını daha yüksek saptamıřlar⁴. Dirençli patojen kaynaklı enfeksiyon sıklığının artması hastaların yoğun bakım ünitesinde kalma sürelerini uzatmaktadır¹⁷. Yatış süresinin uzaması hastaların invaziv işlemlere maruz kalma oranını artırmaktadır. İnvaziv girişimler normal vücut bariyerini bozduğu için mikroorganizmalar için bir giriş kapısı oluşturur ve dirençli patojenlerin biyofilm tabakası oluşturarak eradike edilmesini güçleřtirir²⁷.

Hastaların YBÜ’de kalma süresinin uzaması dirençli bakteri kolonizasyonunu ve enfeksiyon riskini artırmaktadır²⁸. NNIS’in yaptığı bir çalışmada enfeksiyon gelişme riski ile YBÜ’de ortalama kalış süresi arasında güçlü ilişki saptanmıştır. YBÜ’de 1-2 gün yatış yerine, 3-4 günlük yatış süresi enfeksiyon riskini 3 kat, 21 günlük yatış ise 33 kat arttırmaktadır²⁹. YBÜ’de kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırırken, hastane enfeksiyonu gelişmesi de hastanede kalış süresini tekrar uzatmaktadır. Appelgren ve ark.’nın çalışmasında YBÜ’de gelişen hastane enfeksiyonunun ortalama yatış süresini 4 günden 12 güne uzattığı tespit edilmiřtir³⁰.

Mikrobiyota, kendi vücudumuzla simbiyotik olarak bir arada var olan mikroorganizmalar topluluğudur. Bozulmuş bir bağırsak mikrobiyomunun hastane akciğer

enfeksiyonlarının gelişimi için önemli bir etken olduğu görülmektedir⁴. Kritik hastalığı olan hastalarda, sağlıklı kişilere göre hem üst hem de alt solunum yollarında mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı tespit edilmiştir³¹. Bu, mikrobiyata disbiyozu farklı çevresel risk faktörlerine (örn. santral vasküler kateterler, endotrakeal tüpler gibi invaziv girişimler) ve daha önce antibiyotiklere maruz kalmayla ilişkili olabilir⁵.

Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan yeni ve teknolojik olarak gelişmiş invaziv cihazlar, bunlarla ilgili potansiyel riskleri de yanında getirir⁶. İnvaziv girişimler, girişim bölgesindeki lokal savunmanın bozulmasına neden olarak mikroorganizmaların vücuda direkt girişini kolaylaştırır. Yoğun bakım ünitesinde sık uygulanan invaziv girişimler; entübasyon, intravenöz ve intraarteriyel katater uygulamaları, üriner kataterizasyon, nazogastrik sonda uygulaması ve çeşitli cerrahi girişimlerdir³².

NNIS'in 498.998 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının %97'sinin üriner kateterlerle, hastane kaynaklı bakteriyemilerin %87'sinin santral kateterlerle, hastane kaynaklı pnömonilerin %83'ünün mekanik ventilasyon ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir³³.

Endotrakeal tüp varlığı, hastanın doğal savunma mekanizmalarını bozarak enfeksiyona karşı yatkınlığa neden olur. Mukosiliyer klerensin bozulması ve epitel dokusunun hasarlanması mikroorganizmaların solunum yoluna tutunmalarına kolaylaştırır. Ayrıca endotrakeal tüp kafının etrafından subglotik sekresyonlar sızabilir ve akciğerlerde enfeksiyon kaynağı olabilir²⁹. Endotrakeal tüplerin varlığı ve antibiyotik uygulaması, hava yollarında daha düşük mikrobiyota çeşitliliğine ve patojenik bakteri kolonizasyonunu neden olmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) gelişiminde solunum yolundaki mikrobiyal toplulukların disbiyozunun etkili olduğu görülmüş, ayrıca mekanik ventilasyonun kendisi, solunum mikrobiyomunda belirgin değişikliklerle ilişkilendirilmiştir⁴. Mekanik ventilasyon sırasında inspire edilen havanın sıcaklık ve nemi fizyolojik düzeyden saptığında mukosiliyer klerens bozulup balgam retansiyonu gelişebilir. Bunların sonucunda gelişen atelektazi ile fonksiyonel rezidüel kapasite azalır ve pnömoni gelişme riskinde artma olur³⁴. Nazogastrik sonda kullanılması da hastane kaynaklı pnömoni ve sinüzit gelişiminde önemlidir²³. İntravasküler kataterler ile ilişkili enfeksiyonlarda konağa ait risk faktörleri; yaş (<1 yaş, >60 yaş), deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan hastalığın ciddiyeti, granülositopeni, immünsüpresif kemoterapi ve başka bir bölgede

enfeksiyon varlığıdır. En yüksek enfeksiyon riski femoral bölgeye takılan kateterlerde iken, juguler bölgeye takılan kateterlerde enfeksiyon riski daha düşük, subklavian bölge kateterlerinde ise en düşüktür³⁵. Katetere bağlı enfeksiyon riskini artıran faktörler; kateterin yapısı, lümen sayısı, büyüklüğü ve fonksiyonudur. Kateterlerden kan alma işlemi veya tekrar pozisyon verme gibi müdahaleler kateterin kontaminasyonuna yol açabilir^{35,36}. Santral venöz kateterlerle ilişkili sepsis insidansı %3-5 oranındadır ve bu oran periferik intravenöz kateterlere göre oldukça yüksektir³⁷. NNIS verilerine göre yoğun bakım ünitelerinde santral venöz kateteri olan hastalarda, santral venöz kateteri olmayan hastalara göre sepsis gelişme riski 2-30 kat daha fazladır³⁸.

HE gelişmesi riski çeşitli tedavi stratejileri ile ilişkilidir. Cook ve ark. mekanik olarak ventile edilen hastalarda paralitik ajan kullanımının hastane kaynaklı pnömoni (HKP) için bağımsız predispozan faktör olduğunu belirtmişlerdir³⁹. Ayrıca antiasitler, sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları da hastane enfeksiyonu gelişmesinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁴⁰.

Mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter uygulanması gibi invaziv girişimler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı YBÜ'de dirençli patojenlerden kaynaklı enfeksiyonların görülmesinin önemli nedenlerindendir. YBÜ'lerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonların ve kolonizasyonların artmasına neden olup tedavide güçlüğü ve mortalitede artışa neden olmaktadır¹⁶.

2.4 Yoğun Bakım Ünitesinde En Sık Görülen Enfeksiyonlar

Hastane enfeksiyonlarının oranları, yoğun bakım ünitesinin tipine ve yatan hasta profiline göre büyük farklılıklar gösterir²¹. 1950'lerden 1970'lere kadar yara yeri enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi en sık görülen hastane enfeksiyonu olmuşlardır. 1960'larda yara yeri enfeksiyonları, 1970'ler ve 1980'lerde üriner sistem enfeksiyonu baskın YBÜ enfeksiyonlarını oluştururken 1990'larda, hastane pnömonisi yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen hastane enfeksiyonu haline geldi⁴.

Trilla 1994 yılındaki makalesinde hastane enfeksiyonu oranlarını pnömoni (%30), idrar yolu enfeksiyonu (%25), bakteriyemi (%16) ve cerrahi yara enfeksiyonu (%8) olarak bildirmiş⁶. 1995 yapılan ilk EPIC çalışmasında pnömoni en sık görülen hastane enfeksiyonu (%46,9) olup, bunu pnömoni dışında alt solunum yolu enfeksiyonu (%17,8), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (%17,6) ve kan dolaşımı enfeksiyonu (%12) izlemiştir¹. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) ve üriner kateterle ilişkili enfeksiyonlar hastane enfeksiyonlarının %80'ininden daha fazlasını oluştururlar²¹.

Ülkemizde 2001 yılında 56 YBÜ'de hastane enfeksiyonlarının 1 günlük nokta prevalans çalışmasında hastaların (%48,7)'inde 1 veya daha fazla YBÜ ilişkili hastane enfeksiyonu görülmüştür. Pnömoni ve alt solunum yolu enfeksiyonu (%28,0), kan dolaşımı enfeksiyonu (%23,3) ve idrar yolu enfeksiyonu (%15,7) olarak en sık görülen hastane enfeksiyonu tipleri idi³.

Vincent ve arkadaşları 2009 yılında EPIC II çalışmasında akciğerler en sık (%64), karın (%20), kan dolaşımı (%15) ve böbrek yolu/genitoüriner sistem (%14) enfeksiyon yeri olarak saptamışlar. 2017'de yürütülen EPIC III, benzer hastane enfeksiyonları dağılımını göstermiştir. EPIC çalışmalarında pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları, en yaygın hastane enfeksiyonu tipini temsil ediyordu⁴.

25 yıllık EPIC çalışmaları, akciğerleri yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının ana kaynağı olarak göstermekte tutarlıdır⁴.

Hastane genelinde üriner enfeksiyonlar daha fazla görülmekteyken, yoğun bakımlarda ise hastane kaynaklı pnömoni (HKP), üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE),

hastane kaynaklı bakteriyemi (HKB) ve cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) daha fazla görülmektedir²¹. Hastane enfeksiyonları, en yüksek oranda yoğun bakım ünitelerinde görülür⁴¹.

2.4.1 Pnömoni

Pnömoniler yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen hastane enfeksiyonlarıdır⁴². Hastane kaynaklı pnömoni, National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) raporlarına göre tüm hastane enfeksiyonlarının %15'ini, yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonlarının % 25'ini oluşturmaktadır⁴³. Yoğun bakım ünitelerinde ise görülme sıklığı %40'lara kadar çıkabilmektedir⁴⁴. YBÜ'de gelişen pnömonilerin %90'a yakını mekanik ventilasyon (MV) desteği alan hastalarda görülmektedir⁴⁵. Mekanik ventilatör desteği hastalarda pnömoni riskini 7-21 kat artırmaktadır⁴⁶. Hastane kaynaklı pnömoni yüksek mortaliteye sahiptir. Pnömonide mortaliteye artıran risk faktörleri; solunum yetersizliğinin gelişmesi, bilateral akciğerin etkilenmesi, hastanın 60 yaş üzerinde olması ve altta yatan hastalığın malignite olmasıdır⁴⁷.

Hastane kaynaklı pnömoni patogeneğinde orofarenks ve üst gastrointestinal sistemi kolonize eden bakterilerin mikroaspirasyon yolu ile akciğer geçişi en önemli basamaktır. Özellikle entübe hastalarda, endotrakeal tüp balonundan bakteri sızması önem taşımaktadır. Hastane kaynaklı pnömonide başta gram negatif bakteriler olmak üzere hastane patojenleri önemli etkenlerdir. Hastaneye yatış sırasında pnömonide etken olarak toplum kökenli patojenler görülürken, genellikle bir hafta içinde hastaların büyük kısmında kolonizasyon gelişir. Kolonizasyonda; solunum yollarında savunma mekanizmalarının bozulması, uygulanan invaziv işlemler, enfeksiyon kontrolündeki yetersizlikler ve altta yatan hastalık etkili olmaktadır. Bu faktörlerin etkisi ile hastalarda pnömoni gelişmektedir⁴⁸.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), mekanik ventilatör desteği başlanan hastada inkübasyon döneminde olmayan bir mikroroganizmaya bağlı veya mekanik ventilatör desteği başladıktan 48 saat sonra gelişen pnömoni, olarak tanımlanır⁴⁹. VİP'nin yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı %8-28 arasındadır⁵⁰. Mekanik ventilasyon desteği başlangıcından sonra 96 saat içerisinde gelişen pnömoni erken başlangıçlı VİP, 96 saatten sonra gelişen pnömoni geç başlangıçlı VİP olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı VİP'e neden olan etkenler Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, ve Haemophilus

influenzae iken geç başlangıçlı VİP etkenleri *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* türleri ve *Acinetobacter baumannii*dir⁴⁶. Hastane enfeksiyonlarından olan ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) yüksek morbidite ve mortalite nedenidir⁵¹. VİP’de mortalite oranı %27-76 arasında deėiřmektedir⁴⁶.

Endotrakeal entübasyon, solunum yollarında konak savunma mekanizması olan öksürük ve mukosilier hareketi bozar. Ventilasyonla ilişkili pnömoni (VİP) gelişiminde bu durum daha belirgindir., VİP gelişiminde mekanik ventilasyon tek başına risk faktörü olsa da mekanik ventilasyon süresi asıl sorundur⁴⁷. Mekanik ventilasyon süresi uzadı her gün %1-3 VİP gelişme riski artar⁴³.

Pnömoni gelişiminde tekrarlanan entübasyon girişimleri, nazogastrik tüple beslenmede aşırı volüm veya gastrik aspirasyon, antasit veya histamin reseptör blokerlerinin kullanımı rol oynamaktadır⁴⁸.

2.4.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sitem enfeksiyonları (SE), en sık görülen toplum veya hastane kökenli enfeksiyonlar olup tüm hastane enfeksiyonlarının %33’n oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ise pnömoniden sonra ikinci sırada görülen hastane enfeksiyonlarıdır⁵². Üriner sistem enfeksiyonlarında genellikle tek bakteri etken iken hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında birden fazla bakteri etken olarak grlebilmektedir⁵³. Hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları için en önemli risk faktörü üriner kateter uygulamasıdır⁵⁴. Diğer risk faktörleri; kadın cinsiyet, diabetes mellitus, malnütrisyon, böbrek yetmezliği, üriner kateter ve drenaj torbasının bakımı ile ilgili hatalardır⁵⁵. Kronik ya da uzun süre üriner katater uygulanan hastalar, yoğun bakımda dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonu için konak görevi grrler⁵⁶.

Üriner sistemdeki bakteri kolonizasyonu en sık alt gastrointestinal sistem florasından kaynaklanmaktadır. Hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında en sık *Enterobacteriaceae* (zellikle *E.coli*, *P.mirabilis*) ailesi etken olarak saptanır⁵⁷. Antibiyotik kullanan hastalarda *P.aeruginosa*, *S.marcesens* ve *Enterobacter* türleri gibi dirençli mikroorganizmalar üriner enfeksiyon etkeni olabilirler. Uzun süreli üriner sonda uygulanan genel durumu kötü hastalarda *P.stuarti*, *KNS*, *M.morganii* ve *C.albicans* da görülen etkenler arasındadır. Üriner kateterizasyonun 4-5. günlerinde %25 hastada bakteriüri

gelişir. Üriner kateter uygulaması açık sistemde ortalama 4 gün, kapalı sistemde ortalama 30 gün içinde bakteriüriye neden olur. Tüm idrar kültürlerinin %15'inde polimikrobiyal organizmalar saptanır. Polimikrobiyal idrar kültürleri kateteri olmayan hastalarda genellikle kontaminasyon olarak kabul edilirken, kateteri olan hastalarda ise önemli olarak kabul edilmelidir. Katetere bağlı üriner enfeksiyonu önlemenin önemli bir şartı kapalı drenaj sistemini korumaktır⁵³

2.4.3 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde üçüncü sıklıkta rastlanan enfeksiyonlardır, mortalite ve morbiditenin majör nedenidirler⁵⁸. Kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek mortalite ile seyretmektedir²⁵. Hastane kaynaklı bakteriyemilerde mortalite oranı %40'lara ulaşmaktadır⁵⁹.

Primer bakteriyemiler başka bir enfeksiyon odağı olmadan çoğunlukla intravasküler kateterlere bağlı olarak gelişirler. Sekonder bakteriyemiler ise başka bir enfeksiyonun odağının yayılımı ile ortaya çıkmaktadır. Bakteriyemilerde mikroorganizmalar, intravasküler katetere giriş yerinden, kateter birleşme yerinden, kontamine infüzyon sıvısından veya başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılımla ulaşabilir. Kateter giriş yeri ve kateter birleşme yeri kateter enfeksiyonları için en sık kaynak olmaktadır. Kısa süreli periferik kateterlerde enfeksiyon kaynağı çoğunlukla kateter giriş yeri iken kalıcı kateterlerde ise enfeksiyon kaynağı çoğunlukla kateter birleşim yeridir. Mikroorganizmalar, kateter iç yüzeyi boyunca ilerleyerek kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olurlar⁶⁰.

Kateter enfeksiyonlarının gelişmesinde en önemli faktörler; kateterin açıldığı yer ve tipi, kateterin yapıldığı materyal, ileri yaş, DM, kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite, enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın virülans faktörleri ve konak savunma mekanizmalarıdır^{60,61}. Polivinil klorid veya polietilenden yapılmış kateterler; teflon, silikon veya poliüretandan yapılmış kateterlere göre mikroorganizmaların adheransına daha az dirençlidirler. KNS adherans özelliklerinden dolayı, polimer yüzeylere diğer patojenlerden daha çok yapışmaktadır. Bazı Candida türleri de, slime tabakası üretilip parenteral tedavi alan hastalarda artmış enfeksiyon oranlarına neden olurlar⁶⁰.

Hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri sıklıkla cilt florasında bulunan organizmalardır. En çok görülen enfeksiyon etkenleri gram pozitif koklar olup enfeksiyonların üçte ikisinden sorumludurlar. Gram negatif basiller ise yoğun bakımlarda daha sık etken olarak görülmektedirler⁶². Hastane kaynaklı bakteriyemiler için risk faktörleri; ileri yaş, prematürite, vasküler kateterizasyon, parenteral nutrisyon, kateterin uygulandığı bölge veya kateter hubunun kolonizasyonudur. Kısa periferik kateterlerin birkaç gün içerisinde çıkarılması düşük risk oluşturur. Perkütan santral venöz kateterler (özellikle hemodiyaliz kateterleri), katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu gelişiminde en yüksek riske sahiptirler. Tüneli kateterlerde risk daha az deri altına yerleştirilenlerde ise çok daha düşüktür⁵⁹.

Santral venöz kateterler periferik kateterlere göre, alt ekstremité kateterleri üst ekstremité kateterlerine göre enfeksiyon riskini daha fazla artırmaktadır. Femoral bölge, kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları için en riskli yerdir. Polivinil, polietilen kateterler; teflon ve poliüretan kateterlere göre daha risklidir⁶¹.

2.4.4 Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi alan enfeksiyonları hastanede yatan hastalarda, mortalite, morbidite ve artmış maliyetin önemli nedenlerindendir⁶³. Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların %14-16'sını oluşturur ve temiz ekstraabdominal operasyonlar geçiren hastaların %2-5'inde ve intraabdominal operasyonlar geçiren hastaların %20'sinde görülür⁶⁴.

Postoperatif yara enfeksiyonunun gelişmesini etkileyen en önemli faktörler; cerrahinin süresi, yaranın mikroorganizmalarca kontaminasyonu, ve konak direncidir. Cerrahi yaralar kontaminasyon riskine göre temiz, temiz kontamine, kontamine, kirli ve enfekte olarak sınıflandırılır. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) enfeksiyon oranlarını; temiz cerrahi yaralarda %2,1, temiz kontamine yaralarda %3, kontamine yaralarda %6,4, kirli ve enfekte yaralarda ise %7,2 tespit etmiştir. Cerrahi yara enfeksiyonlarının başlıca etkenlerini Staphylococcus, Enterobacteriaceae ve Pseudomonas oluşturmaktadır.

Bu mikroorganizmaların önemli kaynağı sağlık personelinin elleri, hastanın deri ve mukozalarının normal florası ve ameliyathane ortamındaki mikroorganizmalardır.

Operasyon alanındaki deride bir enfeksiyon varlığı ve operasyon bölgesinin temizliğinin preoperatif iyi yapılmaması enfeksiyon olasılığını artırmaktadır⁶⁵. Cerrahi yara enfeksiyonlarının çoğunun cilt, orofaringeal veya GI yollarının endojen florasından kaynaklandığı görülmüştür²¹.

Postoperatif yara enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri; ileri yaş, altta yatan hastalıklar, obezite, başka bir enfeksiyon varlığı, hastanede kalış süresinin uzaması ve operasyon süresinin uzunluğudur⁶⁶.

Cerrahi yara enfeksiyonlarının gelişmesini önlemek için alınacak önlemler, hastanın operasyon için hastaneye yatmasından önce başlayıp taburcu edildikten sonraki döneme kadar uzun bir süreyi kapsamalıdır⁶⁵. Cerrahi yara enfeksiyonlarının gelişimini engellemek için yara bakımı sırasında asepsi kurallarına sıkı bir şekilde uyulmalıdır⁶⁶.

Operasyon sırasında saçların örtülmesi, maske takılması, ayaklara galoş giyilmesi, operasyonda kullanılan aletlerin sterilizasyonu enfeksiyon gelişme riskini azaltan faktörlerdir⁶⁶.

Cerrahi yara enfeksiyonlarının azaltılmasında profilaktik antibiyotik kullanımının yeri olduğu gösterilmiştir. Dirençli mikroorganizmaların gelişimini önlemek için uygun antibiyotiğin seçimi önemlidir⁶⁵.

2.4.5 Fungal Enfeksiyonlar

Fungal hastane enfeksiyonları ciddi bir hastalığı olan hastalarda sıklıkla fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmakta ve önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Fungal enfeksiyon insidansı son yıllarda artış göstermektedir. Yanık ve travma hastalarında, kardiak cerrahi geçirenlerde ve genel cerrahi hastalarında bu artış daha fazla görülmektedir.

Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda yatış süresi uzamakta ve mortalite artmaktadır. YBÜ’de en sık görülen fungal enfeksiyon etkenleri Candida ve Aspergillus dışında Fusarium, Alternaria, Curvularis ve Trichosporon türlerinin de immun suprese hastalarda invaziv enfeksiyona yol açtığı görülmüştür^{67,68}

Hastanede yatan bir hastada, hücresele bağışıklığı baskılayan bir enfeksiyon veya travma ile geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi mukozal yüzeylerde Candida'nın aşırı çoğalmasına neden olur. Candida enfeksiyonları için risk faktörleri arasında immun yetmezlik, yoğun bakımda kalış süresi, uç yaşlar, kemoterapi, hematolojik ve solid organ maligniteleri yer alır. Candida'nın bağı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında santral kateterler ve parenteral beslenme önemli rol oynar. Candida enfeksiyonu için en güçlü risk faktörü kullanılan antibiyotik sayısıdır, 3'ten fazla antibiyotik alanlarda enfeksiyon riski, hiç almayan ve ikili antibiyotik alan hastalara göre daha yüksektir^{67,69}.

Aspergilloz enfeksiyonları kronik granüloamatöz hastalık, akciğer transplantasyon hastaları, akut lösemi ve allojenik kemik iliğı transplantı yapılan hastalarda daha çok görölmektedir⁷⁰.

2.5 En Sık Hastane Enfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Dirençleri

Hastane enfeksiyonu etkenlerinin dağılımı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı kurum içinde bile bir yoğun bakım ünitesinden diğerine farklılık gösterir; etkenlerin dağılımı zamanla değişebilir⁶. YBÜ'lerde tanımlanan tüm enfeksiyonların yaklaşık yarısı hastane veya sağlık hizmeti kaynaklı hastane enfeksiyonlarıdır⁴.

1950'lerden 1970'lere kadar hastanedeki en sık enfeksiyon etkenleri *Streptococcus pneumoniae* olup, bunu *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Staphylococcus aureus* izlemiştir. 1980'lerden sonra hastane enfeksiyonları giderek antibiyotiğe dirençli bakterilerle ilişkilendirilmiş. Hastane enfeksiyonu etkeni olan patojenlerin, antimikrobiyal direnç profilleri son 70 yılda çarpıcı bir biçimde değişti⁴.

Hastane enfeksiyonlarına en sık neden olan gram pozitif bakteriler; *S. aureus*, *Enterococcus*, Koagülaz negatif stafilokok ve streptokoklar iken, gram negatif bakteriler; *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*'dır².

YBÜ'lerde enfeksiyon gelişen hastalardan sıklıkla çoklu ilaç direnci (ÇİD) olan patojenler (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*'lar gibi) izole edilmektedir¹⁷. MRSA, VRE, ESBL'ler, florokinolon dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve flukonazol dirençli *Candida* spp. türlerinin YBÜ'lerde önde gelen enfeksiyon etkeni olmaları endişe vermektedir²¹. Bu dirençli patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonlar hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırmasının yanında hastane maliyetlerinde de artışlara yol açmaktadır¹⁷.

1960'lardan 1980'lere kadar hastane enfeksiyonu etkeni gram pozitif organizmalar (özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)), baskın olarak görülürken 1980'lerde potansiyel olarak antibiyotiğe dirençli gram negatif bakterilerin (özellikle de *Pseudomonas aeruginosa*) baskınlığını görmüş⁴.

1995'teki ilk EPIC nokta prevalans çalışmasında en sık hastane enfeksiyonu etkenleri olarak *Enterobacterales* (%34,4) (*E. coli*, *Klebsiella* türleri ve *Enterobacter* türleri), *S. aureus* (%30,1), *P. aeruginosa* (%28,7), koagülaz negatif stafilokoklar (%19,1) ve mantarlar (%17,1) saptanmış. Bu çalışmada *S. aureus* enfeksiyonlarının %59,6'sı

metisiline dirençli iken, *Pseudomonas* türlerinin %65,1'i ve koagülaz negatif stafilokokların %75'i bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençliydi⁴.

2009 yılında yapılan EPIC II'de enfeksiyon etkeni %40 gram pozitif bakteri, %62 gram negatif bakteri ve %19 mantar olarak saptanmış. En sık görülen gram pozitif bakteri *S. aureus* iken, en sık görülen gram negatif bakteriler *P. aeruginosa* ve *E. coli* idi. 2017 yılındaki EPIC III çalışmasında hastane enfeksiyonu etkenleri %67 gram negatif bakteri, %37 gram pozitif bakteri ve %16 mantar olarak saptanmış. En sık izole edilen gram negatif bakteriler Enterobacterales (%26), *Pseudomonas* türleri (%16) ve *Acinetobacter* türleri (%11) idi⁴.

Geçmiş yıllarda gram negatif basiller en sık ve önemli hastane enfeksiyonu etkenleri iken son yıllarda birçok çalışmada koagülaz negatif stafilokok (KNS), *Staphylococcus aureus* ve enterokok türleri başta olmak üzere gram pozitif bakteri sıklığının arttığı bildirilmektedir. Stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının arttığı, gram negatif basillerin geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklere ve karbapenemlere duyarlılığın azaldığı görülmektedir².

2.5.1 Gram-Pozitif Enfeksiyon Etkenleri

Enterococcus türleri, insanların gastrointestinal sistem (GİS) florasının bir üyesidir. Daha önceden enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilirken günümüzde hastane enfeksiyonlarının önemli bir etkeni konumuna gelmişler^{71,72}. Çok fazla antibiyotik kullanılan ortamlarda bile yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci sayesinde canlı kalabilmektedir⁷³. NNIS verilerine göre ABD'de tüm hastane enfeksiyonlarının en sık ikinci etkeni, hastane bakteriyemilerinin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler⁷⁴.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium*, hastalarda enfeksiyon gelişimine neden olan enterokok türleridir. Sağlıklı erişkinlerde gastrointestinal sistem, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretrada normal flora üyesi olarak bulunurlar. Geçmişte düşük enfeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak görülürken günümüzde bakteremi ve endokardit gibi ciddi enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca batın içi enfeksiyonlar, menenjit, selülit ve pnömoni nedeni de olabilirler^{75,76}.

Enterokoklar, birçok antibiyotiğe karşı intrinsek (kromozomal) direnç gösterirler. Beta laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) dahil birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak dirençlidirler. Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) bu ajanlara karşı düşük afinitesi nedeniyle hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili değildir. Aminoglikozidler, makrolid ve linkozamidler hücre duvarından yeterince geçemezler bu ajanlara karşı düşük düzeyde direnç gösterirler.

Ekzojen folat kaynaklarını kullanma yeteneklerinden dolayı, in vitro olarak TMP-SMZ'ye duyarlı görünseler de bu ajanlara karşı dirençlidirler. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı ekstresek (kazanılmış) direnç geliştirebilirler. Ekstresek (kazanılmış) direnç kazanınca tetrasiklinlere, makrolidlere, linkozamidlere ve kloramfenikole dirençli hale gelmişler⁷⁷.

Enterokoklar için günümüzdeki en büyük sorun vankomisin direncidir. Vankomisin direnci ilk kez 1988 yılında tanımlanmış ve sonra tüm ABD ve Avrupa'ya yayılmıştır⁷⁸ Ülkemizde ilk kez 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde saptanmış ve günümüzde ülke çapında birçok hastanede görülmeye başlanmış⁷⁹.

Vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonları için önemli risk faktörleri arasındadır⁸⁰. Diğer risk faktörleri; uzun hastane yatışı, enteral beslenme tüpü, sükralfat kullanımı, immünyetmezlik ve nötropenidir⁷³. VRE ile GI kolonizasyonu ve anaeroblara karşı aktif antimikrobiyal ajanların kullanımı, VRE bakteriyemisinin gelişimi için risk faktörüdür⁸¹. Antibiyotik uygulamasından sonra asemptomatik hastaların %47 kadarının dışkı örneklerinde VRE bulunabilir⁸².

Enterococcus'lar, özellikle E.fecalis ağır idrar yolu enfeksiyonu yara enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit ve endokardit etkeni olabilen ve çok az sayıdaki antibiyotiğe duyarlı bakterilerdir. ABD'de nozokomiyal bakteriyemiler arasında üçüncü sırada, cerrahi yara ve idrar yolu enfeksiyonunda ikinci sırada yer almaktadır. Enterococcus'lar aminoglikozidlere karşı intrinsik olarak orta derecede dirençlidirler. Ayrıca son zamanlarda vankomisine rezistans Enterococcus (VRE) suşlarına da rastlanmaktadır^{83,84}.

Staphylococcus türlerine bağlı enfeksiyonlar giderek artmaktadır, gram negatif basillere karşı etkili antibiyotiklerin yaygın kullanımı, girişimsel tanı ve tedavi

yöntemlerinin yoğun olarak kullanılması bu artışta etkili olmaktadır. *S. aureus* hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerindendir⁸⁵ Gram pozitif bakteriyemilerin, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, endokardit gibi bir çok enfeksiyona neden olurlar^{86,87}.

Bir zamanlar *S.epidermidis* ve diğer koagülaz negatif streptokoklar (KNS) klinik örneklerden izole edildiklerinde kontaminasyon olarak değerlendirilirdi. Günümüzde ortopedik protezler ve kalp kapakları ile ilgili enfeksiyonlarda KNS ilk sırayı almışlardır^{83,84}.

KNS'lar içinde en sık enfeksiyon etkeni *S.epidermidis*'tir. İnsanlarda deride bulunan bir çok antiseptik ve dezenfektanlara dayanıklı bir bakteridir. Yabancı cisim üzerinde ve hasara uğrayan epitelde kolay üremektedir. *S.epidermidis*, yoğun bakım ünitelerinde ve özellikle uzun süre antibiyotik almış olan immun yetmezlikli hastalarda sıkça enfeksiyona neden olmaktadır^{83,84}. *Staphylococcus epidermidis* damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz şantları, damar greftleri ve protez kalp kapaklarında enfeksiyon gelişmesine neden olan bir patojendir^{85,87}. KNS'lar eritromisine dirençlidir ve penisilin direnci %80'in üzerindedir. Metisilin direnci ise %35-66'dır. Günümüzde nerdeyse tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi, penisilin ve tüm türevlerine (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) karşı direnç oluşturmuştur⁸⁵.

Vankomisin, metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kullanılmıştır. Daha sonra klinik kullanıma giren bir glikopeptid olan teikoplanin tedavide kullanılmaya başlanmıştır⁸⁸. Uzun süredir kullanılmasına rağmen stafilokoklarda çok yakın zamana kadar vankomisine karşı direnç görülmemiştir⁸⁹.

2.5.2 Gram-Negatif Enfeksiyon Etkenleri

Hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan en sık gram negatif bakteriler; enterobakteriler (özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir.

Bu bakterilerde antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları: antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi, antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon, antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler) ve efluks pompasıdır.

Beta-laktamaz enzimi, beta-laktam halkasını içeren antibiyotikleri hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive eder. Gram negatif bakterilerde en sık ve önemli direnç mekanizmalarından biridir. Beta-laktamazlar her bakteride görülebilir. Bu direncin daha ileri noktası, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üreterek beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna direnç geliştirmedir⁹⁰.

GSBL; sefamisin ve karbapenemler dışında tüm beta-laktam antibiyotikleri inaktive ederler. GSBL varlığında bakteriler, tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç), penisilinler (piperasilin-tazobaktam hariç) ve aztreonam için dirençli kabul edilmektedir.

Karbapenemazlar; karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlardır ve karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotiklere de etkilidir^{91,92}.

Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon; en sık kinolonlara karşı görülen direnç mekanizmasıdır. Topoizomeraaz II ve IV enziminde mutasyonlar görülür. Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması ve efluks pompası; antibiyotiklerin dış membrandan bakteri içine girmelerini zorlaştırır ve efluks pompası ile antibiyotiği tekrar dışarı atarak antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşmasını engeller.

GSBL'ler, özellikle *Klebsiella* türleri, *E.coli* ve *Proteus mirabilis* olmak üzere; Enterobacteriaceae ailesi gram negatif basillerde saptanır. *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* gibi diğer gram negatif bakterilerde de bulunur. GSBL bulunduran bakterilerin sıklığı coğrafik bölgeye, hastane tipine ve hasta özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Ülkemizde GSBL sıklığı *E. coli* suşlarında %42, *K. pneumoniae* suşlarında ise %41,4 olarak saptanmıştır⁹³

Karbapenemler, GSBL bulunduran bakterilere karşı etkili bir antibiyotiklerdir ve bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek ilaçlardır. GSBL sentezleyen Enterobacteriaceae ailesi bakterilerde karbapenemaz enzimi tespit edilmeye başlanmış olup, ilerleyen zamanlarda önemli bir direnç sorunu olabilir⁹⁴.

Klebsiella pneumoniae; önemli çoklu antibiyotik dirençli hastane enfeksiyonu etkenlerindendir. Karbapenemaz üreten *Klebsiella* türleri KPC olarak bilinir, karbapenem ve beta-laktam antibiyotiklerini hidrolize eder^{95,96}. KPC üreten *K. pneumoniae* çoğunlukla invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir^{94,97}.

P. aeruginosa; deterjan ve dezenfektanlara intrinsek ve çoklu antibiyotiklere dirençli, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, nonfermentatif fırsatçı bir patojendir. Yoğun bakımda yatan, bağışıklığı baskılanmış, yanıklı ve/veya diyabetik hastalarda enfeksiyonlar oluştururlar⁹⁸. Sebep olduğu hastane enfeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite ile seyredir. YBÜ'de gelişen pnömonilerde en sık saptanan etkindir⁹⁹. *P. aeruginosa*'ya karşı etkin kullanılan antibiyotikler; florokinolonlar, aminoglikozidler, piperasilin, seftazidim, karbapenemler ve colistindir. Çoklu direnç geliştirebilme özelliği bulunmaktadır^{95,100}. Direnç geliştirme özelliklerinden dolayı tedavide güçlüklerle ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olmuştur¹⁰¹.

Acinetobacter baumannii; antibiyotiklere en fazla direnç geliştiren ve insan enfeksiyonlarında en çok izole edilen tür *A. baumannii*'dir. Toprak ve sularda yaygın olarak bulunan nonfermentatif gram negatif bir kokobasildir. Sağlıklı bireylerde kommensal olarak bulunurken özellikle yoğun bakımlarda 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 enfeksiyonlarının gelişmesine neden olur¹⁰². *Acinetobacter* türlerinde en sık görülen direnç mekanizmaları beta-laktamazlar ve hücre duvarındaki eflüks pompa sistemidir. GyrA ve parC genlerindeki mutasyonlar ile kinolonlara ve aminoglikozitlere de direnç kazanabilir¹⁰³. YBÜ'de geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı *A. baumannii* suşlarının buralarda sıklıkla izole edilmesine neden olmaktadır^{104,105}. *A. baumannii*, son zamanlarda çoğul direnç nedeniyle tüm dünyada tedavisi en güç yapılan bakterilerden birisi haline gelmiştir¹⁰⁶.

YBÜ'lerde gelişen enfeksiyonların çoğunda enterik bakteriler olmak üzere üçte ikisinde gram negatif çomaklar; üçte birinde ise gram pozitif bakteriler ve mayalar etken olarak saptanmışlardır. YBÜ'de yapılan bir çalışmada izole edilen etkenlerin % 64,5'i

Gram negatif, %24,7'si Gram pozitif, %10,7'si Candida spp.(subspecies) olarak saptanmıştır¹⁰⁷.

Antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların yıllık maliyeti fazladan 4-5 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu enfeksiyonların katkıda bulunduğu mortalite ise %10-20 arasında değişmektedir. Hastaneye yatan her hastayı ilgilendiren bu durum enfeksiyon önlemlerinin alınması ile %11-55 oranında önlenebilmektedir¹⁰⁸.



2.6 Kolonizasyon

Kolonizasyon, mikroorganizmanın bir vücut bölgesinde herhangi bir hastalık tablosu oluşturmada üremesidir. Sağlıklı bireylerde patojen olmayan ya da patojenik özelliği az olan mikroorganizmalar kritik hastalarda konak savunmasının bozulması ile daha ağır ve ölümcül enfeksiyonlara yol açabilirler¹⁰⁹. YBÜ’de yatan hastalar yatıştan kısa bir süre sonra hastane florasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olurlar. Bu hastalarda kolonizasyonu kolaylaştıran faktörler; uygulanan invaziv girişimler, hastaların altta yatan hastalıkları, hastalığın ağırlığı ve hastanede yatış süresidir¹¹⁰. Hastane enfeksiyonu gelişimi iki temel faktöre bağlıdır: bozulmuş konak savunması ve patojen bakteriler ile olan kolonizasyondur²³. Kolonizasyon enfeksiyonun öncüsüdür ve kolonizasyon için risk faktörlerinin bilinmesi enfeksiyonların önlenmesinde önemlidir¹¹⁰.

Sağlıklı bireylerde kolonizasyon gelişmezken, YBÜ hastaları ve immünsüprese hastalarda kısa sürede kolonizasyon gelişir¹¹¹. Konağın potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonu, çoğu hastane enfeksiyonunun gelişmesi için bir ön koşuldur ve kolonizasyon eksojen veya endojen kaynaklardan meydana gelebilir²¹. Hastalarda kolonizasyondan bir sonraki aşama enfeksiyondur¹¹¹.

Yoğun bakım hastalarında orofarenks, gastrointestinal sistem ve üriner sistem kolonizasyon için en önemli bölgeleridir. YBÜ’de kolonizasyona en çok neden olan mikroorganizmalar; Candida türleri (özellikle yenidoğanlarda ve YBÜ’lerde üriner kateterize hastalarda), gram-negatif mikroorganizmalar (Acinetobacter spp., Pseudomonas spp., Serratia spp. vs.), gram-pozitif mikroorganizmalar (MRSA, VRE) gibi aynı zamanda burada en çok enfeksiyona neden olan etkenlerdir. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan kontamine aletler (mekanik ventilatör devreleri gibi), çevredeki kontamine alanlar (çarşaf, lavabolar gibi) ve diğer kolonize hastalar kolonizasyon için ekzojen odaktırlar¹⁰⁹. Ayrıca YBÜ’lerdeki hastalarda kalıcı kateterlerin varlığı mikroorganizmaların vücuda girişini kolaylaştırmakta, hastane kaynaklı patojenlerle kolonizasyona ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir¹⁷.

Hastane kaynaklı pnömoni gelişiminin ilk aşamasında orofarengeal ve gastrointestinal bakteriler kolonizasyonu önemlidir. Üst hava yollarında kolonizasyon gelişen hastaların %23’ünde hastane kaynaklı pnömoni gelişirken, kolonizasyon gelişmeyen hastaların %3’ünde pnömoni görülmektedir. Gastrointestinal sistem

orofarengeal kolonizasyonda en önemli endojen kaynak oluşturmaktadır. Hastanın dirençli Enterobacteriaceae ailesi kolonizasyonu genellikle hastaneye kabulünden sonra 48 saat içinde gerçekleşir. Normalde çok az bakteri içeren midenin, ileri yaş, malnütrisyon, aklorhidri, antiasitler ve H2 reseptör blokeri ilaçlarla alkalen özellik kazanması gibi pek çok nedene bağlı olarak enterik bakterilerle kolonize olduğu gösterilmiştir. Genellikle gastrik kolonizasyon trakea ve farenks kolonizasyonundan önce görülmektedir^{109,112}.

Santral venöz kateter enfeksiyonlarının patogeneğinde deri kolonizasyonu ve endolüminal kolonizasyon önemlidir¹⁰⁹. YBÜ'lerde dirençli mikroorganizmaların neden olduğu birçok santral venöz kateter enfeksiyonlarında kaynak, giriş yeri civarının kolonizasyonudur⁷. Çok lümenli kateterler ve yedi günden uzun süre kalan kateterlerde kolonizasyon oranı yüksektir. Kolonizasyonda etken mikroorganizmalar; Koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), S.aureus, Candida, Klebsiella spp., Enterobacter spp. ve diğer gram-negatif mikroorganizmalardır¹⁰⁹.

MRSA'lar burun bölgesinde kolonize olabilirler. Burunda MRSA suşlarının kolonizasyonu, enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerdendir. MRSA taşıyıcılarının %25'inde enfeksiyon geliştiği görülmüştür¹¹³.

YBÜ'de gelişen nozokomiyal enfeksiyonların en az yarısında enfeksiyondan önce kolonizasyon geliştiği görülmüştür. Kolonizasyona neden olan önemli risk faktörleri; YBÜ'lerde yatış, invaziv girişimler ve uzun süreli antibiyotik tedavileridir⁴³.

Ayrıca çalışmalar, özellikle sefalosporinlere karşı antibiyotik maruziyetinin, yoğun bakım ünitelerinde hem dirençli Gram-pozitif koklar hem de Gram-negatif basiller ile kolonizasyon ve enfeksiyon için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir²¹.

2.7 Antimikrobiyal Tedavi

Yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyonların büyük kısmı antimikrobiyal ajan ile tedavi gerektiren bakteri veya mantar kaynaklıdır²⁴. Uluslararası bir nokta prevalans çalışması, belirli bir günde, yoğun bakım ünitelerindeki tüm hastaların %70'ine en az bir antibiyotik verildiğini göstermiştir⁵.

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanır. Mevcut bakteri ve mantar kültürü teknikleri ile etken patojenin tanımlanması zaman alır⁵. Sepsis ve septik şok gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, antibiyotiklerin başlanma zamanı hastaların hayatta kalmaları için önemli bir faktördür. Antibiyotik tedavisinin başlanmasındaki gecikme hastaların ölüm oranları iki kat veya daha fazla arttırmaktadır²⁴. Septik şoklu hastalarda uygun antibiyotiklerin başlanmasındaki her bir saatlik gecikme için hastanın mortalitesinde yaklaşık %10'dan fazla artışa yol açtığını görülmüş¹¹⁴. Kültürler alınıp laboratuvara gönderildikten sonra 48 saat içinde kültür testleri sonuçlanmadığından ampirik antibiyotik kullanımı sıklıkla gereklidir²⁶. Patojen tanımlaması ve antibiyotik duyarlılığı için geleneksel laboratuvar yöntemleri tipik olarak 48-72 saat gerektirir. Bu tür tanısal gecikmeler, yetersiz başlangıç tedavi rejimlerine veya geniş spektrumlu antimikrobiyallerin gereksiz kullanımına neden olabilir⁴.

Candidemi enfeksiyonlarında da, semptomlarının başlangıcında flukonazol tedavisi başlanan hastalarda ölüm oranı %14,1 iken, flukonazol tedavisinin 1 gün sonra başlanması ölüm oranı %23,5'e, 2 gün sonra başlanması %36,4'e, 3 gün sonra başlanması %42,3'e yükselttiği görülmüş¹¹⁵.

Bu nedenle klinik uygulama kılavuzları, özellikle de Surviving Sepsis Campaign, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sepsis ve septik şok tanınmasından sonraki 1 saat içinde uygulanmasını onaylamıştır. Ne yazık ki, hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla reçete edilen geniş spektrumlu antimikrobiyaller, dirençli patojenler seçilerek istenmeyen yan hasara yol açabilir⁴.

YBÜ'de geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik olarak sık kullanımı, dirençli mikroorganizmaların baskın hale gelmesine neden olur⁷. Antibiyotiğe dirençli bakteriler hastanede yatış süresini uzatır, ölüm riskini artırır ve pahalı antibiyotiklerle tedavi

gerektirir²⁶. Hastalık kontrol ve önleme merkezleri, antibiyotik direncinin halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturduğunu belirtmiştir. Yoğun bakımlarda izole edilen ve HE'ye neden olan gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarda son yıllarda çoğul antibiyotik direncinin arttığı bilinmektedir. Çoğul antibiyotik direncinin en önemli nedeni ise antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz bir şekilde kullanılmasıdır². Antimikrobiyal direnç, büyük çoğunlukla antimikrobiyallerin ayırım gözetmeksizin sağlık kuruluşlarında yetersiz doz veya uzun süreli kullanımları sonucu ortaya çıkmaktadır¹¹⁶.

Antibiyotik direncinin hızlı gelişimi, enfeksiyon gelişen kritik hastalara ilk uygun antibiyotik tedavisinin (IAAT) verilmesini sağlama çabalarını engellemektedir¹¹⁶. İlk uygunsuz antibiyotik tedavisinin, YBÜ popülasyonlarında mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁵. Aynı zamanda, IAAT'yi uygulama girişimleri çoğu zaman dirençli olmayan birçok enfeksiyon için geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasına yol açar¹¹⁶.

Antibiyotikler enfekte hastalarda hayat kurtarıcı tedavilerdir, ancak enfekte olmayan hastalara fayda sağlamazlar ve onları antibiyotikle ilişkili potansiyel advers olaylar için risk altına sokarlar⁵. Rhee ve arkadaşları, gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda ölüm oranını gereksiz olmayan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastaların 1,27 katı saptamışlar. Hem yetersiz hem de gereksiz geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş. Gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi Clostridium difficile enfeksiyonları ve akut böbrek hasarındaki artışlarla ilişkili bulunmuş^{66,117}. Antibiyotikle ilişkili zararlar, advers ilaç olaylarını, ikincil fırsatçı enfeksiyon riskini ve antimikrobiyal direnci içerir. Yoğun bakım hastalarında kısa süreli antibiyotik maruziyeti (1-3 gün) ile bile dirençli bakteri taşıyıcılığında önemli bir artışın meydana geldiği gösterilmiştir⁵. YBÜ'de yatan hastalarda sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotiklerin özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenem türevlerinin kullanılması dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona ve enfeksiyonlara neden olmaktadır¹⁴.

Antibiyotik direnç oranları hastanelerde sürveyansın uygun şekilde yapılması, antibiyotik kullanımının efektif bir şekilde yürütülmesi ile düşürülebilir. Hastane enfeksiyon kontrol komitesi üyelerinin çalışmaları ile enfeksiyon oranları azaltılabilir. YBÜ'lerde enfeksiyon insidansının, etken mikroorganizmaların sıklığının ve bu

mikroorganizmaların direnç profilinin bilinmesi tedavi ve bakım kalitesini artırabilir, gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımının önüne geçebilir². Yoğun bakım ünitelerinde, antibiyotik direnç profilinin bilinmesi, hem antibiyotik seçimi hem de direnç oranlarını azaltmak için önemlidir¹¹⁸.

Antimikrobiyal tedavinin optimizasyonu, antimikrobiyal ajanın kullanım süresinin kısaltılmasını ve direnç oluşumunu azaltmak için kombinasyon tedavisinin uygun kullanımını içerir²⁶. Tüm ciddi enfeksiyonlar çoklu ilaç dirençli organizmalardan kaynaklanmadığından, klinisyenlerin hangi hastaların geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerektiğini belirlemek için bir stratejisi olmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımını en aza indirmek, tüm yoğun bakım uzmanları tarafından takip edilmesi gereken antimikrobiyal yönetimin temel bir ilkesidir¹¹⁶. Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında çoğunlukla kombine ve ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır¹⁷. Ampirik geniş spektrumlu ve/veya kombinasyon tedavileri reçete edildikten sonra, ikincil yeniden değerlendirme ve enfeksiyon etiyolojisinin belgelenmesinin ardından odaklanmış tedavi şiddetle tavsiye edilir¹¹⁶. YBÜ'lerdeki hastane enfeksiyonunu tanımlamak, etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek, ampirik tedavi yaklaşımı açısından da oldukça önemlidir⁶. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, tedavinin doğru yönlendirilmesine, mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunur ve tedavinin başarısını arttırabilir²⁵. Antibiyogram mevcut olduğunda, dar spektrumlu bir antibiyotik ile tedaviye başlanabilir²⁶.

Antimikrobiyal de-eskalasyon (ADE), geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi alan hastalarda antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasını önlemek için ampirik antimikrobiyal tedavinin erken modifikasyonunu ifade eder. Antipsödomonal β -laktam antibiyotiklere ilave maruziyetin her günü için yeni direnç ortaya çıkma riskinin arttığı bilinmektedir. ADE genellikle kombinasyon antibiyotiklerinden monoterapiye geçilerek veya geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan hastalarda antimikrobiyal spektrumun daraltılmasıyla elde edilir. Ek olarak, uygulanan antibiyotik sayısının azaltılması, potansiyel olarak yan etkileri ve maliyetleri azaltma avantajını da sunar²⁴.

Rotasyonel antibiyotik tedavisi, antibiyotiklere direnç oranlarını düşürmek veya direnç gelişim riskini arttırmamak için kısa bir süreliğine bir antibiyotik veya antibiyotik sınıfını yoğun bakım ünitesinden çekerek antibiyotik direncini azaltma stratejisidir. Bir

sınıf antibiyotiklerin sürekli kullanımı, dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkmasına neden olur; bu seçici basınç olarak bilinir. Rotasyonel rejimlerin bu seçici baskıyı azalttığı düşünülmektedir²⁶.



2.8 Hastane enfeksiyonu maliyetleri

Yoğun bakım üniteleri, hastane yataklarının yalnızca %5 ila %15'ini oluşturmalarına rağmen, sağlık bakım maliyetlerinin %10 ile %25'ini oluşturuyor. Hastane enfeksiyonları ABD’de yılda yaklaşık 2 milyon kişiyi etkiliyor ve yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %5 ile %35'ini ilgilendirmektedir²¹.

Hastane enfeksiyonlarının ABD’deki toplam yıllık sağlık bakım maliyetlerini yaklaşık 10 milyar dolar artırdığı tahmin edilmektedir⁴. Amerika Birleşik Devletleri’nde hastane kaynaklı enfeksiyonlar dahil önlenebilir advers olaylar yılda 44.000 ila 98.000 ölümden sorumludur, bunların hastaneye maliyeti 17 ile 29 milyar dolar arasındadır. Hastanede geçirilen her gün için advers olayların meydana gelme olasılığı %6 oranında artar²¹.

Brezilya’da Osme ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastane enfeksiyonları olan hastaların, hastane enfeksiyonları olmayanlara kıyasla 13.892 ABD dolarlık ekstra bir maliyet ve yoğun bakım ünitesinde 16 gün daha fazla yatış günü olduğunu tespit etmişler⁹.

Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinin YBÜ ortamında MRSA enfeksiyonunun etkisinin matematiksel modellemesinde, yılda >200000 MRSA enfeksiyonunun meydana geldiğini ve bunun yaklaşık 3.3 milyar dolara mal olduğunu ortaya koymaktadır¹¹⁹.

Enfeksiyon ve buna bağlı gelişen sepsis, nonkardiak yoğun bakım ünitelerinde %60'a ulaşan mortaliteye ve toplam YBÜ harcamalarının yaklaşık %40'ını oluşturan maliyetlere neden olmaktadır¹.

Antibiyotiğe dirençli bakteriler hastanede yatış süresini uzatır, ölüm riskini artırır ve pahalı antibiyotiklerle tedavi gerektirir²⁶. Dirençli suşlara karşı alınan ek izolasyon önlemleri personel iş yükünü artırmakta ve tedavi masraflarının artmasına neden olmaktadır. Çoklu ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarında hastane maliyetinin yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun bakım hastalarının enfeksiyonlarından izole edilen patojenlere göre toplam maliyetler değerlendirildiğinde *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında toplam maliyet ortalaması en yüksek saptanmış¹⁷.

Çoklu ilaca dirençli etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda hastane maliyetlerinin artmasının nedenleri; bu etkenlerin tedavisinde kullanılan pahalı antibiyotikler, eşlik eden

hastalıklar, yoğun bakım ünitesinin farklılığı ve hastanedeki kalış sürelerinin uzamasından kaynaklanabilir¹⁷.

Hastane enfeksiyonu gelişen hasta başına günlük ortalama maliyet 737 ABD Doları iken HE gelişmeyen hastalar için 474 ABD Dolarıdır. Hastane enfeksiyonu gelişmeyen hastalarda ortalama yatış süresi, 8.0 gün ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda ortalama yatış süresi 23,6 gün olarak tespit edilmiş. Hastane enfeksiyonu gelişen hastalar için toplam hastanede yatış maliyeti yaklaşık 17.393 ABD Doları iken, hastane enfeksiyonu gelişmeyen hastalar için maliyet yaklaşık 3.792 ABD Doları olarak bulunmuş⁹. Bu enfeksiyonların katkıda bulunduğu mortalite ise %10-20 arasında değişmektedir. Hastaneye yatan her hastayı ilgilendiren bu durum enfeksiyon önlemlerinin alınması ile %11-55 oranında önlenebilmektedir¹⁰⁸.

2.9 Hastane enfeksiyonu önlemleri

Hastane Enfeksiyon Kontrolünün Etkinliği Çalışması (SENIC), uygun enfeksiyon kontrol önlemleri ile hastane enfeksiyonlarının önemli ölçüde önlenebileceğini göstermiştir. Bunlar sürveyans yöntemlerini, önleme stratejilerini ve tedavi programlarını içerir²⁶. Sürveyans sisteminin iyi bir şekilde uygulanması ve yürürlükteki enfeksiyon kontrol programları ile HE'lerin 1/3'ünün önlenebileceği bildirilmektedir².

Sürveyans, sağlıkla ilgili bilgilerin sürekli ve sistematik olarak toplanması, analizi ve yorumlanmasıdır. Sürveyans hizmeti, hastane kaynaklı enfeksiyonların ülke çapında karşılaştırılması için bir veri tabanı oluşturmayı ve klinik uygulamaya yardımcı olarak hastane enfeksiyon oranlarını azaltmayı amaçlamaktadır²⁶. Hastanelerde sürveyansın uygun şekilde yapılması, enfeksiyon komite üyeleri tarafından antibiyotik kullanımının efektif bir şekilde yürütülmesi ile antibiyotik direnç oranları düşürülebilir. Enfeksiyon kontrol komitesi üyelerinin çalışmaları ile enfeksiyon oranları azaltılabilir. Enfeksiyon insidansının, mikroorganizmaların sıklığının, YBÜ'de sık görülen mikroorganizmaların ve bu mikroorganizmaların direnç profilinin bilinmesi, zaman içerisindeki değişikliklerin ilgili birimler ile paylaşılması tedavi ve bakım kalitesini artırabilir, gereksiz ve hatalı antibiyotik kullanımının önüne geçebilir². Bu nedenle YBÜ'lerde sık görülen etkenlerin ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, düzenli olarak izlenmesi, tedavi protokollerinin de bu izlem sonuçlarına göre güncellenmesi gerekmekte olup, hastane enfeksiyonları sürveyansı mutlaka yapılmalıdır¹⁴.

Yoğun bakım ünitesindeki geleneksel kontrol önlemleri arasında rezervuarların belirlenmesi, hastalar arasında bulaşmanın durdurulması, kolonizasyondan enfeksiyona ilerlemenin durdurulması ve konakçı riskinin değiştirilmesi yer alır. Rezervuarları tanımlarken, kolonize ve enfekte hastaları dahil etmek önemlidir. Kolonizasyondan enfeksiyona ilerlemeyi durdurmak, hastaların mümkün olan en kısa sürede ekstübe edilmesi, mümkün olduğunda nazogastrik tüplerin çıkarılması ve kateter yerlerinin bakımında katı aseptik prosedürlerin sürdürülmesi ile başarılabılır⁶.

Hastanelerde bulaşan enfeksiyonların %40'ından kötü el hijyeni sorumludur²⁶. El yıkama, patojenlerin bulaşmasını durdurmak için en etkili ve basit enfeksiyon kontrol önlemi olmaya devam ediyor⁶. El hijyeni, izolasyon ve antibiyotik kullanımının kısıtlanması gibi genel önlemler belirli hastane enfeksiyonlarını azaltmada etkilidir²¹.

Yakın ilişkileri göz önüne alındığında, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi antibiyotik direncinin önlenmesine paralel olarak görülmektedir. Bu, profilaktik antibiyotik kullanımı ve asit baskılama tedavileri gibi yoğun bakım ünitesi ortamında gerçekleştirilen yaygın uygulamaların yeniden incelenmesini gerektirecektir⁴.

Günümüzde HE önlenmesinde dört farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; el yıkama, izolasyon teknikleri, antimikrobiyal ajanların uygun kullanımı ve sürveyans programlarıdır¹²⁰.



2.10 Antimikrobiyal direnç gelişiminin sonuçları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antimikrobiyal direncin insan sağlığı için büyük bir tehdit olduğunu belirtiyor. Wellcome Trust raporunda, önümüzdeki birkaç on yılda yaklaşık 300 milyon kişinin antimikrobiyal direncin doğrudan bir sonucu olarak öleceğini öne sürüyor. ABD’de antibiyotiğe dirençli patojenler, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından bildirildiği üzere, yılda 2 milyondan fazla enfeksiyona ve 23.000 ölüme neden olmaktadır²⁴.

Avrupa Yoğun Bakımda Enfeksiyon Prevalansı çalışmasında daha dirençli bakteri suşlarına doğru sürekli bir kayma bildirilmiştir. MRSA, VRE, GSBL’ler, florokinolon dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve flukonazol dirençli *Candida* spp. YBÜ’lerinde önde gelen enfeksiyon etkenleri olması endişe vericidir. Özellikle sefalosporinlere karşı antibiyotik maruziyetinin, yoğun bakım ünitelerinde hem dirençli Gram-pozitif koklar hem de Gram-negatif basiller ile kolonizasyon ve enfeksiyon için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir²¹.

Hastalık kontrol ve önleme merkezleri, yoğun bakımlarda izole edilen ve HE’ye neden olan gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarda son yıllarda çoğul antibiyotik direncinin arttığını bildirmişler². Artan antibiyotik direnci oranları, hastanede yatan hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ortamındaki hastalarda morbidite, mortalite ve enfeksiyonla ilgili maliyetlerin önemli ölçüde artmasına neden oluyor. Antibiyotik direncinin hızlı gelişimi, kritik hastalarda gelişen enfeksiyonlar için ilk uygun antibiyotik tedavisinin (IAAT) verilmesini sağlama çabalarını güçleştirmektedir¹¹⁶.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2016-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde 48 saatten uzun süre takip edilen 18 yaş ve üstü 561 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan işlemler etik kurulundan onay alındı (27.05.2021/297). Yoğun bakım ünitesi medikal ve cerrahi hastaların takip ve tedavi edildiği, 8 yataklı bir karma YBÜ'si olarak hizmet vermektedir. Hastaların tedavileri sırasında, hafta sonları hariç her gün, YBÜ hekimleri ile birlikte enfeksiyon hastalıklarından bir öğretim üyesi ve bir uzman eşliğinde yapılan enfeksiyon viziti sırasında hastalar, uygulanacak antibiyoterapi bakımından değerlendirilmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalara enfeksiyon etkeni üremesi veya kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi tanısı, laboratuvar ve klinik bulgulara dayanılarak konulmuş olup, gerekli olan olgularda uygun antibiyotikler başlanmıştır.

Hastaların kabulünde yaş, cinsiyet, YBÜ'ye kabul edilme nedenleri, yatış yılı, hastaların ek hastalıkları, YBÜ'de kalış süreleri, yatış anında antibiyotik tedavisi alıp almadığı, yatış anında herhangi bir enfeksiyon tanısı alıp almadığı, yatış anında invaziv mekanik ventilatör desteği alıp almadığı, YBÜ'ye kabul edildikleri klinik ve yoğun bakımdan çıkış şekli kaydedildi. Hastalar yoğun bakıma kabul edildiklerinde rutin olarak ve herhangi bir enfeksiyon şüphesi durumunda; en az iki kan, idrar, VRE için gaita, trakeal aspirat ya da balgam örneği alındı. Ayrıca kateter enfeksiyonu düşünülenlerde; çekilen santral kateter ucu kültüre yollandı, biri periferik ve diğeri santral kateterden olmak üzere en az iki kan kültürü alındı. İdrar kültürü için idrar örneği yeni takılan kateterden alındı. Enfeksiyon düşünülen hastalarda ilgili örnekler (BOS, yara yeri, abse, plevra ve katater örneği) labaratuara gönderildi. Klinik enfeksiyon bulguları ile birlikte değerlendirilerek yoğun bakım ünitesine kabul edildiklerinde, kolonize oldukları mikroorganizmalar ve mevcut olan enfeksiyon ya da kolonizasyon durumları belirlenmeye çalışıldı.

Antibiyogram sonucuna kadar hastanın mevcut antibiyoterapisine devam edildi ya da enfeksiyon geliştiği düşünülen hastalarda potansiyel kaynak dikkate alınarak ampirik antibiyotik başlandı. Antibiyotik ilavesi ya da değişimi düşünülen durumlarda gerekli kültür örneğinin alınmasından sonra antibiyotik revizyonu yapıldı.

Hastalarda enfeksiyon şüphesi durumunda yeni antibiyotik tedavisi başlamadan önce mutlaka kültür için örnek gönderildi. Kültür ve antibiyogram hastanemizin merkez bakteriyoloji laboratuvarında yapıldı. İnkübasyon sonunda üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü) (CLSI) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık analizinde kullanılacak antibiyotikler CLSI önerilerine göre seçilmiştir.

Hasta verilerine hastane veri tabanı ve yoğun bakım ünitesi sürveyans verilerinden ulaşıldı. Bu verilerden anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinin yıllara göre yatan hasta sayısı, enfeksiyon etkenlerinin alınan kültürlerle göre dağılımı, enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antibiyotik dirençleri ve enfeksiyon prevalansları belirlendi.

3.1 İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 1 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min-maks.), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

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

BULGULAR

2016-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı YBÜ’de tedavi edilen toplam 561 hastanın dosyasına ulaşıldı. Bu hastalara ait 5824 kültür örneği incelendi. Çalışmaya dahil edilen 561 hastanın 306’si erkek (%54,5) ve 255’i kadın %(45,5) cinsiyet idi. Toplamda yaş ortalaması $45,09 \pm 19,45$ /yıl olarak bulundu. Erkek yaş ortalaması $47,14 \pm 20,06$ / yıl ve kadın yaş ortalaması $42,64 \pm 18,42$ /yıl bulundu (Tablo 1).

Tablo 1:Cinsiyete göre yaş ortalamaları

	n	Ort $\pm$ SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	561	45.09 ± 19.45	19-92
Erkek	306	47.14 ± 20.06	19-91
Kadın	255	42.64 ± 18.42	19-92

Hastaların yaş dağılımına bakıldığında 328 (%58,5) hastanın 18-44 yaş, 116 (%20,7) hastanın 45-64 yaş ve 117 (%20,9) hastanın 65 ve üzeri yaş aralığında olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2:Hastaların yaş dağılımları

Yaş Aralığı (yıl)	n (%)
18-44 yaş	328 (58.5%)
45-64 yaş	116 (20.7%)
65 ve üzeri yaş	117 (20.9%)

Yoğun bakıma yatış tanıları incelendiğinde; en sık nedenler arasında %24,8’i multi travma, %11,6’sı postoperatif genel durum bozukluğu, %10,3’ü serebrovasküler olay, %10,2’si solunum yetmezliği tanısı yer almaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3:Hastaların yatış tanıları

Yatış Tanısı	n (%)
Multi Travma	139 (24.8%)
Postoperatif GDB	65 (11.6%)
Serebrovasküler Olay	58 (10.3%)
Solunum Yetmezliği	57 (10.2%)
HELLP/DIC	53 (9.4%)
PostCPR	42 (7.5%)
Sepsis	24 (4.3%)
ASY/KDAY	22 (3.9%)
İntoksikasyon	21 (3.7%)
Derin Boyun Enf/Mediastinit	15 (2.7%)
Pre/Eklampsi-PRESS	14 (2.5%)
Maksillofacial travma	11 (2.0%)
Menengit	7 (1.2%)
Yanık	7 (1.2%)
Nekrotizan Fasiit	3 (0.5%)
Diğer	23 (4.1%)
Toplam	561(100.0%)

Çalışmaya dahil edilen 561 hastanın ek hastalıkları tablo 9’da gösterilmiştir. En sık görülen ek hastalıklar hipertansiyon (HT) 76 (%13,5) hastada, kardiyak hastalıklar 62 (%11,1) hastada, solunumsal hastalıklar 59 (%10,5) hastada ve diabetes mellitus (DM) 47 (%8,4) hastada saptandı (Tablo 4).

Tablo 4:Hastaların ek hastalıkları

Ek Hastalıklar	n (%)
HT	76 (13.5%)
Kardiyak	62 (11.1%)
Solunumsal	59 (10.5%)
DM	47 (8.4%)
Norolojik	39 (7.0%)
Renal	22 (3.9%)
Psikiyatrik	22 (3.9%)
Diger	30 (5.3%)

331 (%59,0) hasta acil servisten Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'ye tedavi ve takip amaçlı yatırılırken, 126 (%22,5) hasta başka bir 3. basamak YBÜ'sinden, 104 (18,5) hasta da kliniklerden tedavi ve takip amaçlı Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'ye yatırıldı (Tablo 5).

Tablo 5:Hastaların YBÜ'ye kabul yerine göre dağılımı

Yoğun Bakıma Kabul Yeri	n (%)
3. Basamak yoğun bakım	126 (22.5%)
Acil servis	331 (59.0%)
Klinik	104 (18.5%)

Hastaların yoğun bakımdan çıkış durumlarına bakıldığında 121 (%21,6) hastanın hayatını kaybettiği, 157 (%28,0) hastanın eve taburcu olduğu, 245 (%43,7) hastanın kliniğe transfer edildiği ve 38 (%6,8) hastanın da başka bir yoğun bakım ünitesine transfer edildiği görüldü (Tablo 6).

Tablo 6:Hastaların YBÜ’den çıkış durumuna dağılımı

YBÜ çıkış durumu	n (%)
Başka YBÜ’ye transfer	38 (6.8%)
Exitus	121 (21.6%)
Kliniğe transfer	245 (43.7%)
Taburcu	157 (28.0%)

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 561 hasta incelendiğinde 94 (%16,8) hastada kabul esnasında tanımlı bir enfeksiyon olduğu görüldü. Hastaların 509’unda (%90,7) YBÜ’ye kabulünden önce veya yatışının ilk gününde antibiyotik başlandığı tespit edildi. Kabul esnasında 308 (%54,9) hastanın invaziv mekanik ventilatör desteği aldığı gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7:YBÜ’ye kabul esnasında bazı demografik veriler

	Grup	n (%)
Kabul esnasında enfeksiyon varlığı	Var	94 (16.8%)
	Yok	467 (83.2%)
Antibiyotik kullanım durumu	Kullanmıyor	52 (9.3%)
	Kullanıyor	509 (90.7%)
Yatış esnasında invaziv MV desteği	Var	308 (54.9%)
	Yok	253 (45.1%)

561 hastanın yıllara göre yatış dağılımına bakıldığında hastaların 152’sinin (%27,1) 2016 yılında, 98’inin (%17,5) 2017 yılında, 99’unun (%17,6) 2018 yılında, 116’sının (%20,7) 2019 yılında ve 96’sının (%17,1) 2020 yılında tedavi ve takip amaçlı yoğun bakım ünitesine yattıkları görüldü (Tablo 8).

Tablo 8:Hastaların yatış yılına göre dağılımı

Yatış Yılı	n (%)
2016	152 (27.1%)
2017	98 (7.5%)
2018	99 (17.6%)
2019	116 (20.7%)
2020	96 (17.1%)

Tüm hastaların YBÜ'deki yatış günü ortalaması $17,80 \pm 25,22$ gün (min 3-maks 245 gün) olarak bulundu. Erkek hastaların $20,67 \pm 27,79$ gün, kadın hastaların ise $14,35 \pm 21,83$ gün idi (Tablo 9).

Tablo 9:Cinsiyete göre ortalama yatış süresi

	n	Ort. yatış süresi $\pm$ SD	Min-Maks
Yatış süresi (gün)	561	17.80 ± 25.22	3-245
Erkek	306	20.67 ± 27.79	3-245
Kadın	255	14.35 ± 21.83	3-210

Yoğun bakıma yatışı yapılan 561 hastanın 454'ünde (%80,9) alınan herhangi bir kültür numunesinde enfeksiyon etkeni veya kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi saptandı. Herhangi bir kültür numunesinde enfeksiyon etkeni üremesi olan 364 (%64,9) hasta, herhangi bir kültür numunesinde kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olan 300 (%53,5) hasta olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10:Hastaların kültürde üremelerine göre dağılımı

	Grup	n (%)
Kültürde Üreme	Var	454 (80.9%)
	Yok	107 (19.1%)
Kontaminasyon/Kolonizasyon etkeni üremesi	Var	300 (53.5%)
	Yok	261 (46.5%)
Enfeksiyon Etkeni Üremesi	Var	364 (64.9%)
	Yok	197 (35.1%)

Herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni üremesi olan 364 hastanın ortalama yatış süresi 22.95 ± 29.68 gün iken, enfeksiyon etkeni üremesi olmayan 197 hastanın ortalama yatış süresi 8.28 ± 6.78 gün saptandı. Herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni üremesi olan hastalarda ortalama 14.67 gün daha fazla hastanede yatış süresi görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$)

Ayrıca herhangi bir kültüründe kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olan 300 hastada ortalama yatış süresi 23.78 ± 31.73 gün iken, kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olmayan 261 hastada ortalama yatış süresi 10.83 ± 10.76 gün saptandı. Herhangi bir kültüründe kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olan hastalarda ortalama yatış süresinin uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Yoğun bakıma kabul esnasında enfeksiyon tanısı olan hastalarda da yoğun bakımda ortalama yatış süresi uzun bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.033$) (Tablo 11).

Tablo 11: Enfeksiyon etkeni ve kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi durumuna göre yatış süresi ortalaması

Enfeksiyon etkeni üremesi	Var (n=364)	Yok (n=197)	p
Yatış Süresi (gün)	22.95±29.68	8.28±6.78	<0.001*
Kontaminasyon/Kolonizasyon etkeni üremesi	Var (n=300)	Yok (n=261)	
Yatış Süresi (gün)	23.78±31.73	10.83±10.76	<0.001*
YBÜ'ye kabul esnasında enfeksiyon varlığı	Var (n=94)	Yok (n=467)	
Yatış Süresi (gün)	24.35±32.96	16.48±23.18	0.033*

*istatistiksel olarak anlamlı

Herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni üremesi olan 364 hastanın 104'ü (%28,6) hayatını kaybederken, enfeksiyon etkeni üremesi olmayan 197 hastadan 17'si (%8,6) hayatını kaybetti. Enfeksiyon etkeni üremesi olan hastalarda 3,3 kat daha fazla ölüm oranı görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo 12).

Tablo 12: Enfeksiyon etkeni üremesine göre mortalite

	Enfeksiyon etkeni üremesi		p
	Var (n=364)	Yok (n=197)	
yaşayan	260 (71,4%)	180 (91,4%)	<0.001*
exitus	104 (28,6%)	17 (8,6%)	

*istatistiksel olarak anlamlı

561 hasta incelendiğinde YBÜ'ye yatışı esnasında tanımlı bir enfeksiyonu olmayan ve yatışının ilk 48 saatinde herhangi bir kültüründe üreme olmayan 222 hasta olduğu görüldü. Bu hastalar incelendiğinde 46 (%20,7) hastada yatışının sonraki günlerinde herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni üremesi görüldüğü, 176 (%79,3) hastada ise üreme görülmediği saptandı. Anestezi ve Reanimasyon YBÜ kaynaklı enfeksiyon gelişim prevelansı %20,7 olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13:Yatış esnasında enfeksiyonu olmayan ve yatışının ilk 48 saatinde herhangi bir kültür numunesinde üreme olmayan hastaların incelenmesi

		n	%
Enfeksiyon etkeni üremesi	yok	176	79,3
	var	46	20,7
Toplam		222	100,0

Yatış esnasında invaziv mekanik ventilatör desteği alan hastaların herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni ve kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi durumu yatış esnasında mekanik ventilatör desteği almayan gruba oranla daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 14)

Tablo 14:Yatış esnasında invaziv MV desteği durumuna göre hastalarda kültür üremeleri

Yatış Esnasında İnvaziv MV Desteği		Var	Yok	p
Enfeksiyon etkeni üremesi	Var	231 (75.0%) †	133 (52.6%) †	<0.001*
	Yok	77 (25.0%) †	120 (47.4%) †	
Kontaminasyon/Kolonizasyon üremesi	Var	186 (61.9%) †	114 (45.1%) †	<0.001*
	Yok	122 (39.6%) †	139 (60.4%) †	
P-değerleri 0.05'den küçük olan hücreler † (yüksek) ve † (dusuk) ile gösterildi.				

*istatistiksel olarak anlamlı

Yatış esnasında antibiyotik kullanan veya yoğun bakıma kabul edildiğinin ilk gününde antibiyotik tedavisi başlanan hastalar ile antibiyotik kullanımı olmayan hastalar arasında enfeksiyon etkeni üremesi ve kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi durumu bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15:Yatış esnasında antibiyotik kullanımına göre hastaların kültür üremeleri

Yatis Antibiyotik		Kullanıyor	Kullanmıyor	p
Enfeksiyon Etkeni Uremesi	Var	333 (65.4%)	31 (59.6%)	0.495
	Yok	176 (34.6%)	21 (40.4%)	
Kontaminasyon Kolonizasyon	Var	279 (54.8%)	21 (40.3%)	0.066
	Yok	230 (45.2%)	31 (60.7%)	

2016-2020 yılında yoğun bakımda yatan 561 hastaya ait 5428 kültür numunesi incelendi. Kültür numuleri dağılımına bakıldığında abse kültürü 12 (%0,2), anaerob kültürü 23 (%0,4), balgam kültürü 23 (%0,4), beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü 46 (%0,8), dren kültürü 10 (%0,2), endotrakeal aspirat (ETA) kültürü 948 (%17,5), idrar kültürü 1252 (%23,1), kan kültürü 2551 (%46,3), katater ucu kültürü 12 (%0,2), plevra kültürü 34 (%0,6), VRE-gaita kültürü 488 (%9.0) ve yara kültürü 69 (%1.3) numune olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 16:Hastalardan alınan kültür numunelerinin dağılımı

Labaratuar Adı	Kültür sayısı(%)
Abse Kültürü	12 (0.2%)
Anaerob Kültürü	23 (0.4%)
Balgam Kültürü	23 (0.4%)
BOS Kültürü	46 (0.8%)
Dren Kültürü	10 (0.2%)
ETA Kültürü	948 (17.5%)
Idrar Kültürü	1252 (23.1%)
Kan Kültürü	2511 (6.3%)
Katater Ucu Kültürü	12 (0.2%)
Plevra Kültürü	34 (0.6%)
VRE Gaita Kültürü	488(9.0%)
Yara Kültürü	69 (1.3%)
Toplam	5428 (100.0%)

Alınan 5428 kültür numunesinden 1204 (%22,2) numunede enfeksiyon etkeni üremesi olup, 683 (%12,6) kültür numunesinde kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olduğu saptandı. Enfeksiyon etkeni üremesi olan 848 (%15,6) kültür numunesinde antibiyogram çalışıldı (Tablo 17).

Tablo 17:Kültürde üreme durumu ve antibiyogram sayısı

Kültürde Üreme Durumu ve Antibiyogram	n (%)
Enfeksiyon etkeni üremesi	1204 (22.2%)
Kontaminasyon/Kolonizasyon üremesi	683 (12.6%)
Antibiyogram	848 (15.6%)

Enfeksiyon etkeni üremesi olan 1204 kültür numunesi incelendiğinde 603 (%50,9) kültürde gram negatif bakteri, 457 (%38,0) kültürde gram pozitif bakteri, 125 (%10,4) kültürde mantar etkeni ve 9 (%0,7) kültürde mycobacterium üremesi olmuştur (Tablo 18).

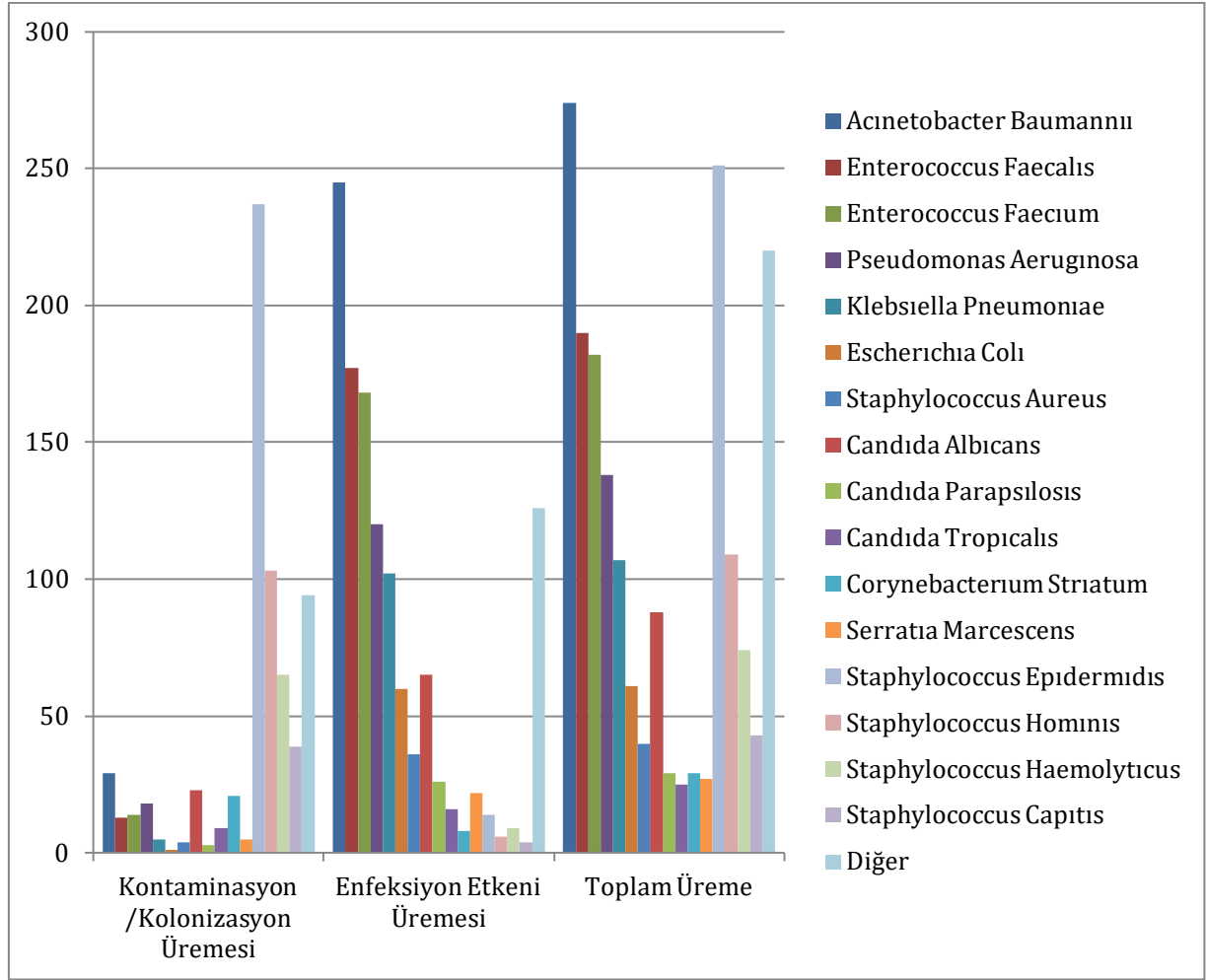
Tablo 18:Kültürde enfeksiyon etkenlerinin üremesine göre mikroorganizmaların sınıflandırılması

Mikroorganizma turu	n (%)
Gram Negatif Bakteri	613 (50.9%)
Gram Pozitif Bakteri	457 (38.0%)
Mantar	125 (10.4%)
Mycobacterium	9 (0,7%)

Kültürlerde en çok üreyen mikroorganizmalar tablo 19’te gösterilmiştir. Kültürde enfeksiyon etkeni olarak en sık üreyen mikroorganizmaların sırası ile Acinetobacter Baumannı, Enterococcus Faecalis, Enterococcus Faecium, Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae, Candida Albicans ve Escherichia Coli olduğu görüldü. En sık kontaminasyon/kolonizasyon etkeni olarak sırasıyla Staphylococcus Epidermidis, Staphylococcus Hominis, Staphylococcus Haemolyticus, Staphylococcus Capitis, Acinetobacter Baumannı ve Candida Albicans ürettiği görüldü (Tablo 19).

Tablo 19:Kültürde üreyen mikroorganizmalar ve dağılımları

Üreyen Mikroorganizma	Kontaminasyon /Kolonizasyon Üremesi		Enfeksiyon Etkeni Üremesi		Toplam Üreme	
	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter Baumannı	29	4,25%	245	20,35%	274	14,52%
Enterococcus Faecalis	13	1,90%	177	14,70%	190	10,07%
Enterococcus Faecium	14	2,05%	168	13,95%	182	9,64%
Pseudomonas Aeruginosa	18	2,64%	120	9,97%	138	7,31%
Klebsiella Pneumoniae	5	0,73%	102	8,47%	107	5,67%
Escherichia Colı	1	0,15%	60	4,98%	61	3,23%
Staphylococcus Aureus	4	0,59%	36	2,99%	40	2,12%
Candida Albicans	23	3,37%	65	5,40%	88	4,66%
Candida Parapsilosis	3	0,44%	26	2,16%	29	1,54%
Candida Tropicalis	9	1,32%	16	1,33%	25	1,32%
Corynebacterium Striatum	21	3,07%	8	0,66%	29	1,54%
Serratia Marcescens	5	0,73%	22	1,83%	27	1,43%
Staphylococcus Epidermidis	237	34,70%	14	1,16%	251	13,30%
Staphylococcus Hominis	103	15,08%	6	0,50%	109	5,78%
Staphylococcus Haemolyticus	65	9,52%	9	0,75%	74	3,92%
Staphylococcus Capitis	39	5,71%	4	0,33%	43	2,28%
Diğer	94	13,76%	126	10,47%	220	11,66%
Toplam	683	100.0%	1204	100.0%	1887	100.0%



Şekil 1:Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımları

Yoğun bakımda en sık enfeksiyon etkeni üremesi olan kültürler incelendiğinde; enfeksiyon etkeni üremesi olan 431 ETA kültürünün %42,5'inde *Acinetobacter Baumannii*, %18,3'ünde *Pseudomonas Aeruginosa* ve %11,8 *Klebsiella Pneumoniae* ürettiği görüldü. Enfeksiyon etkeni üremesi olan 189 idrar kültürünün %21,2'sinde *Candida Albicans*, %12,7'sinde *Acinetobacter Baumannii* ve %12,2'sinde *Escherichia Coli* ürettiği görüldü. Enfeksiyon etkeni üremesi olan 255 kan kültürünün %26,7 sinde *Enterococcus Faecium*, %12,5'inde *Enterococcus Faecalis* ve %10,6'sında *Klebsiella Pneumoniae* ürettiği görüldü. Enfeksiyon etkeni üremesi olan 245 VRE-Gaita kültürünün %55,9'unda *Enterococcus Faecalis*, %36,3'ünde *Enterococcus Faecium* ürettiği görüldü. Enfeksiyon etkeni üremesi olan 33 yara kültürünün %39,4'ünde *Acinetobacter Baumannii*, %18,2'sinde *Pseudomonas Aeruginosa* ve %15,2'sinde *Klebsiella Pneumoniae* ürettiği görüldü.

Tablo 20:Kültürlere göre üreyen enfeksiyon etkenleri

	Abse K. (n=4)	Anaero b K. (n=7)	Balgam K. (n=10)	BOS K. (n=15)	Dren K. (n=2)	ETA K. (n=431)	İdrar K. (n=189)	Kan K. (n=255)	Katater Ucu K. (n=2)	Plevra K. (n=11)	VRE- Gaita K. (n=245)	Yara K. (n=33)
A.Baum annı	0,0%	0,0%	20,0%	13,3%	50,0%	42,5%	12,7%	6,3%	0,0%	36,4%	0,0%	39,4%
C. Albicans	0,0%	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%	1,9%	21,2%	5,9%	0,0%	9,1%	0,0%	0,0%
E. Faecalis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%	12,5%	0,0%	0,0%	55,9%	0,0%
E. Faecium	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	4,8%	26,7%	0,0%	0,0%	36,3%	0,0%
E. Coli	0,0%	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	4,4%	12,2%	5,1%	50,0%	0,0%	0,0%	9,1%
K. Pneumo niae	25,0%	14,3%	10,0%	6,7%	50,0%	11,8%	6,9%	10,6%	0,0%	9,1%	0,0%	15,2%
P. Aerugin osa	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	18,3%	6,9%	6,7%	50,0%	9,1%	0,0%	18,2%
S. Aureus	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	0,5%	3,5%	0,0%	9,1%	0,0%	6,1%
Diğerleri	75.0%	71.4%	70.0%	53.3%	0,0%	15.3%	30.6%	22.7%	0,0%	27.2%	7.8%	12.0%
Toplam	100.0 %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımına bakıldığında 2016-2020 yılları arasında en çok gram pozitif bakterilerin ürediği görüldü. Gram pozitif bakteri üremeleri en fazla 2016 yılında görülürken, en az 2018 yılında görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kültürde mantar üremeleri en az 2016 yılında görülürken, en fazla 2018 yılında ürediği görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21: Kültürde üreyen mikroorganizma türlerinin yıllara göre dağılımı

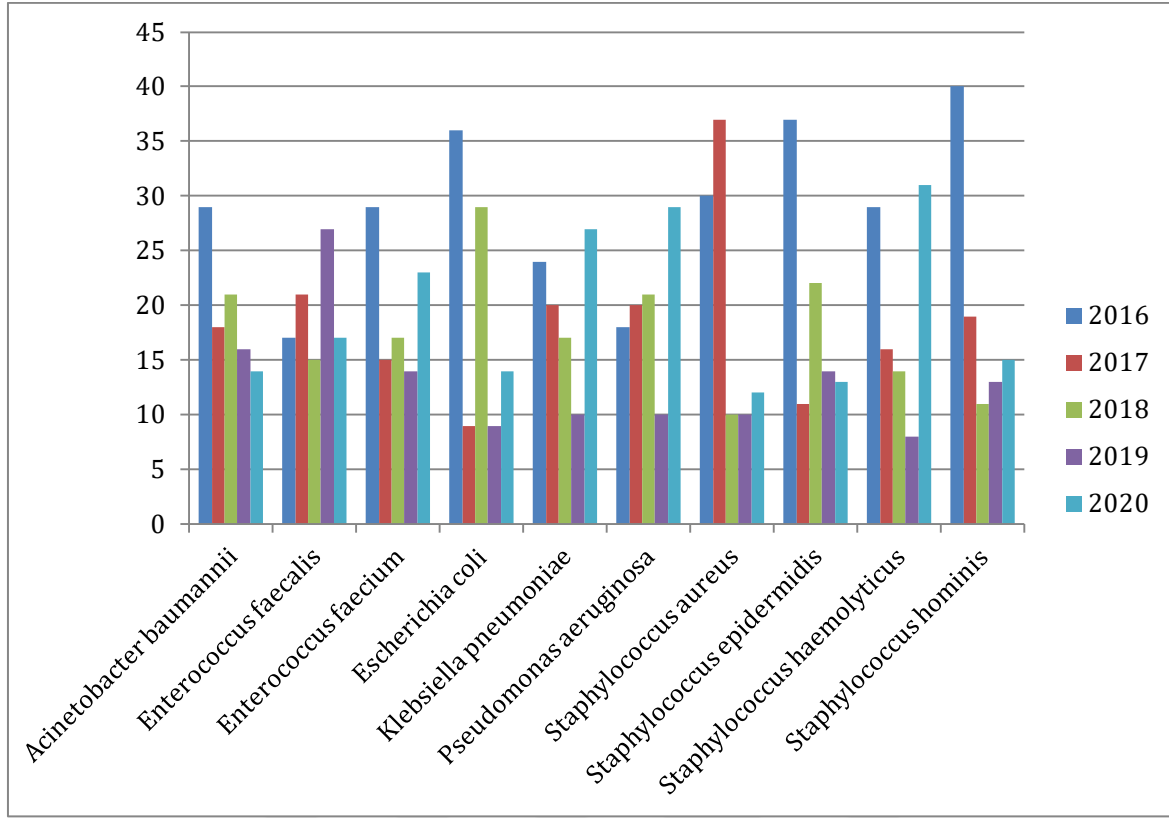
Yatışılı		2016	2017	2018	2019	2020	p
Mikroorganizma Türü	Gram Negatif Bakteri	172 (33.7%)	124 (38.3%)	168 (43.0%)	90 (31.6%)	148 (40.2%)	<0.001*
	Gram Pozitif Bakteri	311 (61.0%) †	176 (54.3%)	170 (43.5%) ✚	160 (56.1%)	189 (51.4%)	
	Mantar	27 (5.3%) ✚	24 (7.4%)	53 (13.6%) †	35 (12.3%)	31 (8.4%)	
P-değerleri 0.05'den kucuk olan hücreler † (yüksek) ve ✚ (dusuk) ile gösterildi.							

*istatistiksel olarak anlamlı

En sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin yatış yılına göre dağılımı tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22:En sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin yatış yılına göre dağılımı

	Grup	A.baumannii (%)	E. faecalis (%)	E. faecium (%)	E. coli (%)	K. pneumoniae (%)	P. aeruginosa (%)	S. aureus (%)	S. epidermidis (%)	S. haemolyticus (%)	S. hominis (%)
Yatış yılı	2016	29.6%	17.4%	29.1%	36.1%	24.3%	18.8%	30.0%	37.2%	29.7%	40.4%
	2017	18.2%	21.1%	15.9%	9.8%	20.6%	20.3%	37.5%	11.7%	16.2%	19.3%
	2018	21.9%	15.8%	17.6%	29.5%	17.8%	21.0%	10.0%	22.6%	14.9%	11.0%
	2019	16.1%	27.9%	14.3%	9.8%	10.3%	10.9%	10.0%	14.6%	8.1%	13.8%
	2020	14.2%	17.9%	23.1%	14.8%	27.1%	29.0%	12.5%	13.9%	31.1%	15.6%



Şekil 2: En sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin yıllara göre dağılımı

Kültürlerde en sık üreyen enfeksiyon etkenlerinin antibiyogramları tablo 23'te gösterilmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç oranları amikacin %87.8, gentamicin %86.6, netilmicin %91.7, streptomycin %100.0, tobramycin %100.0, amoxicillin-clavulate %75.0, ampicillin %100.0, piperacillin %66.7, piperacillin-tazobactam %66.7, cefepime %83.3, ceftazidime %66.7, ceftriaxone %80.0, cefuroxime sodium %66.7, ciprofloxacin %96.9, levofloxacin %100.0, imipenem %99.6, meropenem %95.7, aztreonam %75.0, colistin %17.6, trimethoprim-sulfamethoxazol %58.3 olarak bulundu. *Enterococcus faecalis* antibiyotik direnç oranları gentamicin %40.6, streptomycin %49.3, amoxicillin-clavulate %2.7, ciprofloxacin %62.5, levofloxacin %75.0, vancomycin %2.9, teicoplanin %3.0, trimethoprim-sulfamethoxazol %100.0 olarak bulundu. *Enterococcus faecium* antibiyotik direnç oranları gentamicin %66.2, streptomycin %80.7, amoxicillin-clavulate %78.8, ampicillin %78.8, ciprofloxacin %100.0, levofloxacin %100.0, vancomycin %38.0, teicoplanin %41.7, trimethoprim-sulfamethoxazol %100.0 olarak bulundu. *Escherichia coli* antibiyotik direnç oranları amikacin %10.4, gentamicin %26.9, netilmicin %34.9, tobramycin %50.0, amoxicillin-clavulate %78.8, ampicillin %94.3, ampicillin-sulbactam %100.0, piperacillin %96.4, piperacillin-tazobactam %61.5,

cefepime %78.9, cefixime %93.3, ceftazidime %87.2, ceftriaxone %86.5, cefuroximesodium %97.1, ciprofloxacin %50.0, levofloxacin %50.0, norfloxacin %50.0, ertapenem %17.4, imipenem %20.0, meropenem %24.0, aztreonam %94.1, colistin %23.1, trimethoprim-sulfamethoxazol %58.5 olarak bulundu. *Klebsiella pneumoniae* antibiyotik direnç oranları amikacin %45.5, gentamicin %33.3, netilmicin %41.2, amoxicillin-clavulate %88.1, ampicillin %100.0, ampicillin-sulbactam %94.4, piperacillin %92.2, piperacillin-tazobactam %85.3, cefepime %85.9, cefixime %80.0, ceftazidime %89.2, ceftriaxone %79.3, cefuroxime sodium %86.1, ciprofloxacin %68.7, levofloxacin %88.9, norfloxacin %57.1, ertapenem %91.8, imipenem %37.0, meropenem %61.8, aztreonam %92.6, fosfomicin %16.7, colistin %52.9, trimethoprim-sulfamethoxazol %60.9 olarak bulundu. *Pseudomonas aeruginosa* antibiyotik direnç oranları amikacin %38.6, gentamicin %36.5, netilmicin %70.4, tobramycin %66.7, amoxicillin-clavulate %95.2, ampicillin %100.0, ampicillin-sulbactam %100.0, piperacillin %60.0, piperacillin-tazobactam %50.5, cefepime %69.1, cefixime %100.0, ceftazidime %38.1, ceftriaxone %95.5, cefuroxime sodium %100.0, ciprofloxacin %60.0, levofloxacin %88.0, ertapenem %60.0, imipenem %81.4, meropenem %74.7, aztreonam %52.0, fosfomicin %20.0, colistin %12.5, trimethoprim-sulfamethoxazol %70.6 olarak bulundu. *Staphylococcus aureus* antibiyotik direnç oranları amikacin %50.0, clindamycin %33.3, gentamicin %57.1, netilmicin %75.0, tobramycin %60.0, ampicillin %92.9, piperacillin %100.0, piperacillin-tazobactam %66.7, penicillin g %100.0, cefepime %100.0, ceftazidime %100.0, erythromycin %33.3, ciprofloxacin %65.0, levofloxacin %61.1, ertapenem %60.0, imipenem %75.0, meropenem %100.0, vancomycin %6.7, daptomycin %12.5, teicoplanin %13.3, aztreonam %50.0, linezolid %14.3, fosfomicin %52.6, fusidic acid %13.3, tetracycline %20.0 olarak bulundu.

Tablo 23:Kültürde en sık üreyen enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik dirençleri

Antibiyotik	A.baumannii (%)	E.faecalis (%)	E.faecium (%)	E.coli (%)	K.pneumoniae (%)	P.aeruginosa (%)	S. aureus (%)
Amikacin	87.8		100.0	10.4	45.5	38.6	50.0
Clindamycin							33.3
Gentamicin	86.6	40.6	66.2	26.9	33.3	36.5	57.1
Netilmicin	91.7		100.0	34.6	41.2	70.4	75.0
Streptomycin	100.	49.3	80.7	100.0	100.0		
Tobramycin	100.			50.0		66.7	60.0
Amoxicillin-clavulate	75.0	2.7	78.8	78.8	88.1	95.2	50.0
Ampicillin	100.0	2.6	78.8	94.3	100.0	100.0	92.9
Ampicillin-sulbactam				100.0	94.4	100.0	
Piperacillin	66.7			96.4	92.2	60.0	100.0
Piperacillin-tazobactam	66.7			61.5	85.3	50.5	66.7
Penicillin G						100.0	100.0
Cefepime	83.3			78.9	85.9	69.1	100.0
Cefixime				93.3	80.0	100.0	
Ceftazidime	66.7			87.2	89.2	38.1	100.0
Ceftriaxone	80.0			86.5	79.3%	95.5	100.0
Cefuroximesodium	66.7			97.1	86.1	100.0	100.0
Erythromycin			100				33.3
Ciprofloxacin	96.9	62.5	100.0	50.0	68.7	60.0	65.0
Levofloxacin	100.	75.0	100.0	50.0	88.9	88.0	61.1
Norfloxacin				50.0	57.1	100.0	
Ertapenem				17.4	91.8	60.0	100.0
Imipenem	99.6		100.0	20.0	37.0%	81.4	75.0
Meropenem	95.7		100.0	24.0	61.8	74.7	100.0
Vancomycin		2.9	38.0		100.0		6.7
Daptomycin							12.5
Teicoplanin		3.0	41.7		100.0		13.3
Aztreonam	75.0			94.1	92.6	52.0	50.0
Linezolid					100.0		14.3
Fosfomycin					16.7	20.0	52.6
Colistin	17.6			23.1%	52.9%	12.5%	
Trimethoprim-sulfamethoxazol	58.3	100.	100.0	58.5	60.9	70.6	
Fusidicacid							13.3
Tetracycline						100.0	20.0

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 2016-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak YB hizmeti verilen 48 saatten uzun süre izlenen 18 yaş ve üstü 561 hastanın dosyaları enfeksiyon etkenleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Alınan kültür numunelerinde üreyen mikroorganizmalar, enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar, mikroorganizma türlerinin dağılımı, antibiyotik dirençleri belirlendi. Bu retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre, 2016-2020 yılları arasında YBÜ de tedavi edilen 561 hastadan kültür numunelerinde enfeksiyon etkeni mikroorganizma üremesi olan 364 hasta olduğu saptanıp, kültürlerde enfeksiyon etkeninin izole edildiği genel enfeksiyon prevelansının % 64,8 olduğu görüldü. Yatış esnasında enfeksiyonu olmayan ve ilk 48 saatteki kültürlerinde üreme olmayan 222 hasta olduğu belirlendi. Bu 222 hastadan yoğun bakım yatışı sırasında 46 (%20,7) hastada sonraki günlerde enfeksiyon etkeni üremesi olduğu görüldü. Anestezi ve Reanimasyon YBÜ kaynaklı enfeksiyon gelişim prevelansı %20,7 olarak saptandı.

Çalışmamızda 561 hastaya ait 5428 kültür numunesi incelenmiş ve bunların %22,2 sinde enfeksiyon etkeni üremesi olmuştur. Ertürk ve arkadaşlarının 2010-2011 yılları arasındaki benzer bir çalışmasında 295 hastaya ait 892 kültür numunesi incelenmiş olup %33'ünde enfeksiyon etkeni üremesi tespit edilmiştir¹²¹.

Bu çalışmada YBÜ' de beş yılda kültürlerde enfeksiyon etkeni üremesi olarak en sık gram negatif bakterilerin izole edildiğini ve gram negatif bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakterilerin *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* olduğunu gösterdi. Kontaminasyon/kolonizasyon etkeni olarak gram pozitif bakterilerin kültür üremelerinde daha fazla olduğu görüldü. Gram pozitif bakteriler içerisinde kontaminasyon/kolonizasyon etkeni olarak en sık *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* ve *Staphylococcus hominis* üremesi görüldü.

2011-2014 yılları arasında aynı yoğun bakım ünitesinde 720 hastanın incelendiği bir çalışmada 128 hastada hastane enfeksiyonu gelişmiş olup, hastane enfeksiyon hızı %17 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık enfeksiyon etkenleri *Acinetobacter baumannii* %40,5 *Pseudomonas aeruginosa* %10,4, *Klebsiella pneumoniae* %11,0 *Escherichia coli* %8,1, *Enterococcus faecalis* %8,1 ve *Candida albicans* %6,9 olarak saptanmıştır. Bu

çalışmada da YBÜ’de dört yılda enfeksiyon etkeni olarak en sık gram negatif bakterilerin izole edildiğini ve gram negatif bakteriler içerisinde de en sık izole edilen bakterilerin *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* olduğunu gösterdi¹²². Hastane enfeksiyonu etkenlerinin dağılımı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı kurum içinde bile bir yoğun bakım ünitesinden diğerine farklılık gösterir; etkenlerin dağılımı zamanla değişebilir⁶. Bizim çalışmamızda en sık üreyen enfeksiyon etkenleri aynı olmakla birlikte etkenlerin görülme sıklığı farklı bulunmuştur. Çalışmamızda en sık üreyen enfeksiyon etkenlerinin dağılımı *Acinetobacter baumannii* %20,35 *Pseudomonas aeruginosa* %9,97, *Klebsiella pneumoniae* %8,47 *Escherichia coli* %4,98, *Enterococcus faecalis* %14,7, *Enterococcus faecium* %13,95 ve *Candida albicans* %5,4 olarak saptandı. Ghanshani ve arkadaşlarının 2012 yılında Hindistan’daki bir çalışmasında gram negatif bakteriler (*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia* ve *Pseudomonas*) en yaygın enfeksiyon etkeni olarak saptanmış. *A. Baumannii* (%20,9), *K. Pneumoniae* (%19,7), *E. Coli* (%18,3) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%14,0) etken olarak tespit edilmiş¹²³.

Ülkemizde Şenol ve ark. 5204 hastayı içeren bir çalışmasında kültürlerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı %57,2 *A.baumannii*, %25,7 *P.aeruginosa*, %4,8 *E.coli*, %12,3 *K.pneumoniae* olarak bulunmuştur¹¹⁸. Bizim çalışmamızda da kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma *A.baumannii* olup sıklığı %20,35 saptandı. Çalışmamızda ayrıca *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*’un görülme sıklığındaki artış dikkat çeken bir husus olarak gözlendi. Şahin ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında *Acinetobacter* %28,9, *E. Coli* %15,7, *Klebsiella* %13,1 *Enterococcus* %10,5, *Pseudomonas* %5,2 ve *Candida* %5,2 olarak saptamışlar¹²⁴. Bizim çalışmamızda farklı olarak *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* ve *Candida* etkenlerinin alt suşlarını incelememişler.

Hastane enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olabilmek ve alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemlerini belirlemek için YBÜ enfeksiyonlarını, etken mikroorganizmalarını ve antibiyotik duyarlılıklarını sürekli olarak takip etmek gerekir¹⁵. Dikici ve ark.’nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada hastalarda izole edilen enfeksiyon etkenlerin %64,2’si gram-negatif bakteri, %27,3’ü gram pozitif bakteri ve %8’i *Candida* spp. idi¹²⁵. Çalışmamızda izole edilen enfeksiyon etkenlerinin %50,9’u gram negatif bakteri, %38,0’i gram pozitif bakteri, %10’ü mantar etkeni ve %0,7’si *mycobacterium*

olarak tespit edildi. Gram negatif bakteri görülme sıklığı azalırken gram pozitif bakteri ve mantar etkenli enfeksiyonların görülme sıklığında artış tespit ettik.

Beş yıllık süreyi kapsayan çalışmamızda yoğun bakımdaki genel enfeksiyon prevelansı % 64,8 olarak saptanırken, anestezi ve yoğun bakım ünitesi kaynaklı enfeksiyon prevelansı %20,7 olarak tespit edildi. Araç ve arkadaşları ülkemizde çok merkezli yaptıkları bir çalışmada hastane kaynaklı enfeksiyon prevelansını %21,7 olarak tespit etmişler¹²⁶. Çalışmamızda Anestezi ve Reanimasyon YBÜ kaynaklı enfeksiyon oranı beklenen hastane enfeksiyon oranlarına benzer bulundu. Şahin ve arkadaşları birden fazla yoğun bakım türünde yürüttükleri bir çalışmada enfeksiyon prevalansının en yüksek anestezi ve yoğun bakım ünitesinde olduğunu tespit etmişler ve Anestezi ve Reanimasyon YBÜ’de enfeksiyon prevalansını bizim çalışmamıza benzer olarak %64,7 olarak saptamışlar¹²⁷. Bu yoğun bakım ünitelerinde tanı ve tedaviye yönelik olarak yapılan invaziv işlemler, hastaların altta yatan ağır hastalıkları ve uygulanan tedaviler (sedatifler, antiasitler, H2 reseptör antagonistleri immunsupresif tedaviler) hastaların savunma sistemini zayıflatıp hastane enfeksiyonu gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalar YBÜ’de daha uzun süre kalmakta, bu ise hastaların mikroorganizmalarla kolonizasyon ve takiben enfeksiyon gelişim riskini artırmaktadır¹²⁸.

Yoğun bakımda enfeksiyon gelişimi mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. Çevik ve ark.’nın ülkemizde yaptıkları çalışmada enfeksiyon varlığının mortaliteyi 1.69 oranında arttırdığı saptanmıştır¹²⁹. Bizim çalışmamızda kültürde enfeksiyon etkeni üremesi olan 364 hastanın 104’ü (%28,6) hayatını kaybetti. Enfeksiyon etkeni üremesi olan hastalarda 3,3 kat daha fazla ölüm oranı görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Şahin ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada HE gelişen hastalarda %56,5 ve HE gelişmeyen hastalarda %22,7 mortalite saptamışlar¹²⁴. Carlos ve ark, çalışmasında YBÜ’lerdeki hasta mortalitesi için enfeksiyonu bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlar¹³⁰.

Yatış esnasında invaziv mekanik ventilatör desteği alan hastaların herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni ve kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi durumu yatış esnasında mekanik ventilatör desteği almayan gruba oranla daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda yatış esnasında invaziv MV desteği alan hastalarda enfeksiyon etkeni üremesi, MV desteği almayan hastaların 3 katı

olarak saptandı. Namıduru ve arkadaşlarının MV desteği alan hastalarda %56,7 oranında VİP geliştiği saptanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski artmakta ve %2 -70'e ulaşmaktadır⁵⁹.

Enterococcus spp. için glikopeptid direnci, tedavide ciddi zorluklar yaşanmasına neden olan bir durumdur. İlk kez İngiltere ve Fransa'dan bildirilen VRE suşları günümüzde birçok ülkede enfeksiyon veya kolonizasyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 1989'dan 1993'e kadar geçen süre içinde National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistemine bildirilen nozokomiyal VRE enfeksiyonlarının oranı %0.3'den %7.9'a çıkmıştır¹³¹. Günümüzde enterokoklar kan dolaşımı enfeksiyonlarında genellikle stafilokoklardan sonra en sık izole edilen mikroorganizmalardır²⁵. Çelik ve arkadaşlarının ülkemizde 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada hastane enfeksiyonu etkenleri arasında *Enterococcus* spp.'yi %3,1 olarak tespit etmişler⁴⁴. 2011-2014 yıllarında aynı yoğun bakımda yapılan bir çalışmada *Enterococcus faecalis* için vankomisin direnci %10,0 olarak saptanmıştır¹²². Çalışmamızda *Enterococcus faecalis* %14,70 ve *Enterococcus faecium* %13,95 oranında kültürlerde enfeksiyon etkeni olarak saptandı. Vankomisin dirençlerine bakıldığında *Enterococcus faecalis* için %2,9 ve *Enterococcus faecium* için %38,0 oranında vankomisin direnci olduğu görüldü. Davarcı ve ark. yara yeri kültürlerinde izole ettikleri *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında vankomisin direncini sırası ile % 2.7 ve % 29.8 olarak bizim direnç oranlarımıza yakın tespit etmişler¹³². *Enterococcus* spp. sıklığında ve vankomisin direncinde görülen bu artış dikkat uyandırmaktadır.

Kültürlerde en sık üreyen enfeksiyon etkenlerinden biri olan *P. aeruginosa*'nın antibiyotik dirençlerine bakıldığında colistin %12,5, fosfomycin %20,0, gentamicin %36,5, ceftazidime %38,1, amikacin %38,6 ve piperacillin-tazobactam %50,5 direnç oranıyla en duyarlı olduğu antibiyotikler olduğu görüldü. Ampicillin, penicillin G, cefixime, cefuroxime sodium, norfloxacin ve tetracycline %100 oranında dirençli olduğu görüldü. Daha önce aynı yoğun bakımda yapılan çalışmada *P. Aeruginosa*'nın colistin %0,0, meropenem %16,7, levofloksasin %50 oranında dirençli olduğu görülmüştür¹²². Bizim çalışmamızda colistin %12,5, meropenem %74,7, levofloksasin %88 oranında artan bir direnç gelişimi olduğu görüldü. Artan bu antibiyotik direnci hastane enfeksiyonlarının tedavisinde endişe vermektedir.

Aksaray ve ark.nın Türkiye’de yaptıkları çok merkezli çalışmada *P.aeruginosa*’ya karşı en etkili antibiyotikleri piperasilin-tazobaktam (%53,4), siprofloksasin (%65,6) ve imipenem (%67,5) oranında dirençli olarak saptamışlar¹³³. Çalışmamızda *P. Aeruginosa*’ya en etkili antibiyotiklerin direnç oranları colistin %12,5, fosfomycin %20,0, gentamicin %36,5, ceftazidime %38,1, amikacin %38,6 ve piperacillin-tazobactam %50,5 olarak görüldü. Dede ve ark. derin trakeal aspirat (DTA) kültürlerinde izole ettikleri *P. aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem direncini %20 oranlarında saptamışlar. Trimetoprim-sulfametoksazole karşı %100 oranında direnç görülmüş¹³⁴. Çalışmamızda bütün kültürlerde üreyen *P. aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem direnci sırası ile %81,4 ve %74,7 olarak bulundu. Trimethoprim-sulfamethoxazol direnci %70,6 saptandı. İmipenem ve meropeneme karşı bu yüksek direnç oranları, YBÜ’de bu antibiyotiklerin sık kullanılmasından dolayı gelişmiş olabilir.

Çalışmamızda en sık enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Acinetobacter baumannii*, 1990 yılından itibaren antibiyotiklere yüksek oranda direnç geliştirdiği görülmektedir¹³⁵. Son otuz yıldır hastane ortamında yeni, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı hem *Acinetobacter* türleri ile gelişen nozokomiyal enfeksiyon oranını arttırmış hem de bu bakterilerin birçok antibiyotiğe direnç geliştirmesine neden olmuştur¹⁰⁵. Çalışmamızda üreyen *A.baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotikler colistin ve trimethoprim-sulfamethoxazol olduğu görüldü. Bu antibiyotiklere direnç oranı colistin %17,6, trimethoprim-sulfamethoxazol %58,3, piperacillin-tazobactam %66,7, ceftazidime %66,7 ve cefuroximesodium %66,7 olarak saptandı. Mansur ve arkadaşları *A. Baumannii*’ye karşı en etkili antibiyotikleri tigesiklin ve colistin olarak saptamışlar. *A. Baumannii* suşlarında tigesikline karşı direnç saptamamalarına rağmen colistin direncini %9,0 olarak saptamışlar¹³⁶. Bizim çalışmamızda tigesiklin direncine bakılamayıp colistin direnci %17,6 gibi bir yüksek oranda saptandı. Çalışmamızdan 5 yıl önce aynı yoğun bakımda yapılan bir çalışmada colistin direnci %2,4 olarak bulunmuştur¹²². *Acinetobacter baumannii* karşı günümüzde etkili bir antibiyotik olan colistin aynı zamanda nefrotoksisite, nörotoksisite, nöromusküler blokaj gibi ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı sorunlu bir antibiyotiktir¹³⁶.

Kurtoğlu ve ark.nın YBÜ'lerinde sık kullanılan bir antibiyotik olan imipenem için *A.baumanii* direnç oranlarını %83,0 olarak saptamışlardır¹³⁵. Rhomberg ve ark. 2008-2010 yılları arasında yaptıkları üç farklı çalışmada *Acinetobacter* spp. izolatında imipeneme direnç oranlarını sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit etmişler¹³⁷. Çalışmamızda imipeneme direnci %99,6 gibi yüksek bir oranda saptandı. *A.baumanii* suşlarına en etkin antibiyotiklerden biri olan imipeneme direnç oranlarının bu denli yüksek olması YBÜ enfeksiyonlarında tedavi oranını düşürmektedir. Güney ve ark.nın meropenem direnci *A.baumanii* için %44 olarak saptanmıştır¹³⁸. Çalışmamızda bu direnç, %95,7 gibi daha yüksek orandadır. Özdem ve ark. *A.baumanii* 'de %37 oranında amikasin direnci bildirmişler¹³⁹. Çalışmamızda % 87,8 gibi yüksek bir oranda olduğu görüldü. *A.baumanii* için genel olarak antibiyotiklere karşı görülen bu artan direnç oranları enfeksiyonların tedavisinde endişe vermektedir. *Acinetobacter* türlerinin birçok antibiyotiğe dirençli olmaları özellikle yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların tedavisinde sorunlara yol açmaktadır.

Çalışmamızda izole edilen *K.pneumoniae* suşlarına en etkili antibiyotiklerin direnç oranları Fosfomycin %16,7, Imipenem %37,0, Gentamicin %33,3, Netilmicin %41,2 ve Amikacin %45,5 olarak saptandı. Yoğun bakımda sık kullanılan antibiyotikler olan ertapenem, meropenem ve piperacilin-tazobaktam direnç oranları sırası ile %91,8, %61,8 ve %85,3 olarak bulundu. Son yıllarda sıklığı giderek artan ve YBÜ'de sorun teşkil etmeye başlayan *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının artan direnç oranlarıyla mortalitenin ilişkili olduğuna dair yayınlar vardır. Karbapeneme dirençli Gram-negatif bakterilerde colistin yaygın kullanımıyla *K. pneumoniae* suşlarında colistin direnci de artmaya başlamıştır. Yeşilbağ ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında colistin direncinin 3 yıl içinde %5'ten %25,7'ye yükseldiğini tespit etmişler²⁷. Bizim çalışmamızda *K. Pneumoniae* suşlarında %52,9 gibi yüksek bir oranda colistin direnci saptanmıştır.

Bir diğer sık hastane enfeksiyon etkeni olan *E.coli*'nin anitibiyotik direnci Yücesoy ve ark.'nın çalışmasında imipenem %97,8, cefepim %68,9, piperacilin-tazobaktam %48,9 ve ciprofloksasin %62,2 olarak bulunmuştur¹³³. Çalışmamızda *E.coli* için en etkili antibiyotiklerin direnç oranları amikacin % 10,4, ertapenem %17,4, imipenem %20,0 ve meropenem %24,0 olarak bulundu. Ampicillin, Piperacillin, Ceftazidime, Cefepime ve Cefuroxime sodium gibi B-laktam antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olduğu saptandı. Davarcı ve ark. çalışmasında *E.coli* suşlarının ampisiline %86,9, seftriaksona %60,7,

sefepime %60,0, trimetoprim-sülfametoksazole %4,1 ve imipeneme %0,6 dirençli olduğunu saptamışlar¹³².

S.aureus en virulan bakteriyel patojenlerden biridir. Çeşitli çalışmalarda endokardit, yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve pnömoninin nedeni olarak bu organizma belirtilmiştir¹⁴⁰. EPIC çalışmaları, S. aureus enfeksiyonlarında fark edilebilir bir azalma olduğunu, ancak gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda ve mantar enfeksiyonunda bir artış olduğunu göstermektedir⁴. Çalışmamızda S.aureus'un enfeksiyon etkeni olarak kültürlerde %2,99 oranında ürediği tespit edildi ve S.aureus'a en etkili antibiyotiklerin direnç oranları vancomycin %6,7, daptomycin %12,5, fusidicacid %13,3, teicoplanin %13,3 ve linezolid %14,3 olarak saptandı. Çalışmamızın antibiyogramlarında metisilin çalışılmadığı için metisilin direncine bakılamamıştır. Güzel ve arkadaşlarının 2001-2005 yılında aynı hastanenin beyin cerrahi yoğun bakımında yaptıkları bir çalışmada S. Aureus suşlarının vankomisin %100,0, siprofloksasin %40,0, piperasilin-tazobaktam %53,0, setriakson %42,0 ve seftazidime %42,0 duyarlı olduklarını saptamışlar¹⁴¹.

SONUÇ

Hastane enfeksiyonu kontrol programında başarıya ulaşmak, HE hızlarını minimum düzeyde tutmakla, salgınları önlemekle ve kontrol etmekle yani sürveyans uygulamasıyla mümkündür. Hastane enfeksiyonlarının sürveyansının tüm hastanelerde yapılması, her hastane ve kliniğin kendi bakteri florasını tanıması ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık ve direnç paternlerini belirlemesi gerekir. Hastanelerin bakteri florası ve antibiyotik paternlerinin tanınması tedavi başarısının artmasına ve uygun ampirik tedavi başlanmasına yardımcı olarak klinisyenlere yol gösterir. Her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi; ampirik tedavide YBÜ'nin florasına uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması suretiyle dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Mikroorganizma ve duyarlılıkların belirlenmesi kolonizasyon ve kontaminasyon oluşumunun öngörülmesini de sağlayarak gerekli önlemlerin zamanında alınması konusunda faydalı olacaktır.

Yoğun bakım üniteleri hastane enfeksiyon gelişimi ve hastaların mortaliteleri açısından yüksek riskli birimlerdir. Hastane enfeksiyonu gelişiminin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi bilinip enfeksiyon gelişiminde risk faktörleri üzerine çalışmaların yapılması ve merkezlere özgü enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması hastane enfeksiyonlarını azaltmada önemli unsurlardır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitemizde izole edilen enfeksiyon etkenleri, bu etkenlerin antibiyotik direnç ve duyarlılıkları tespit edilmiştir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, III. Basamak Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki hastalarda genel enfeksiyon prevelansı, yoğun bakım ünitesi kaynaklı enfeksiyon prevelansı, enfeksiyon gelişiminin mortalite ve yatış süresi üzerine etkisi, izole edilen enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin saptanmasını amaçladığımız bu çalışmamızda;

1. Çalışmaya dahil edilen 561 hastanın 306'sı (%54,5) erkek ve 255'i (%45,5) kadın cinsiyet idi. Hastaların genel yaş ortalaması $45,09 \pm 19,45$ iken, erkeklerin yaş ortalaması $47,14 \pm 20,06$ ve kadınların yaş ortalaması $42,64 \pm 18,42$ saptandı.
2. Yoğun bakıma yatış nedenleri incelendiğinde; en sık nedenler arasında %24,8'i multi travma, %11,6'sı postoperatif genel durum bozukluğu, %10,3'ü serebrovasküler olay ve %10,2'si solunum yetmezliği tanısı yer almaktaydı.

3. Hastalarda en sık görülen ek hastalıklar HT %13,5, kardiyak hastalıklar %11,1, solunumsal hastalıklar %10,5 ve DM %8,4 idi.
4. Hastalar incelendiğinde 94 (%16,8) hastanın kabul esnasında tanıli bir enfeksiyonu olduğu, 509 (%90,7) hastanın YBÜ'ye kabulünden önce veya yatışının ilk gününde antibiyotik başlandığı ve 308 (%54,9) hastanın kabul esnasında invaziv mekanik ventilatör desteği aldığı gözlemlendi.
5. Hastaların yoğun bakımdan çıkış durumlarına bakıldığında 121 hastanın hayatını kaybettiği ve 5 yıllık mortalitenin %21,6 olduğu görüldü.
6. Hastaların YBÜ'de ortalama yatış süresi 17,80±25,22 gün olarak tespit edildi. Cinsiyetlerine göre YBÜ yatış günü incelendiğinde; erkek hastaların ortalama 20,67±27,79 gün, kadın hastaların 14,35±21,83 gün yatış süresine sahip olduğu görüldü.
7. Yoğun bakım ünitemizdeki 5 yıllık genel enfeksiyon prevelansı %64,9 olarak saptanmıştır. Anestezi ve Reanimasyon YBÜ enfeksiyon prevelansı %20,7 tespit edilmiştir.
8. Herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni izole edilen hastaların ortalama yatış süresi 22,95±29,68 gün iken, enfeksiyon etkeni izole edilemeyen hastaların ortalama yatış süresi 8,28±6,78 gün saptandı. Kültürde enfeksiyon etkeni izole edilmesi hastalarda ortalama 14,67 gün daha fazla hastanede yatış süresi görülmesine neden olmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).
9. Herhangi bir kültüründe kontaminasyon/kolonizasyon etkeni izole edilen hastalarda ortalama yatış süresi 23,78±31,73 gün iken, kontaminasyon/kolonizasyon etkeni izole edilemeyen hastalarda ortalama yatış süresi 10,83±10,76 gün saptandı. Herhangi bir kültüründe kontaminasyon/kolonizasyon etkeni izole edilen hastalarda ortalama yatış süresinin uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).
10. Herhangi bir kültüründe enfeksiyon etkeni izole edilen hastaların 104'ü (%28,6) hayatını kaybederken, enfeksiyon etkeni izole edilemeyen hastaların 17'si (%8,6) hayatını kaybetti. Enfeksiyon etkeni izole edilmesi hastalarda 3,3 kat daha fazla ölüm oranı görülmesine neden olmakta ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).
11. Yatış esnasında invaziv mekanik ventilatör desteği alan hastaların herhangi bir kültüründe enfeksiyon veya kontaminasyon/kolonizasyon etkeni izole edilmesi,

yatış esnasında mekanik ventilatör desteği almayan gruba oranla daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$).

12. Yatış esnasında antibiyotik kullanan veya yoğun bakıma kabul edildiğinin ilk gününde antibiyotik tedavisi başlanan hastalar ile antibiyotik kullanımı olmayan hastalar arasında kültürlerde enfeksiyon etkeni veya kontaminasyon/kolonizasyon etkeni izole edilmesi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
13. Alınan 5428 kültür numunesinden 1204 (%22,2) numunede enfeksiyon etkeni üremesi olup, 683 (%12,6) kültür numunesinde kontaminasyon/kolonizasyon etkeni üremesi olduğu saptandı.
14. Enfeksiyon etkeni üremesi olan kültür numuneleri incelendiğinde 603 (%11,3) kültürde gram negatif bakteri, 457 (%8,4) kültürde gram pozitif bakteri, 125 (%2,3) kültürde mantar etkeni ve 9 (%0,2) kültürde mycobacterium üremesi olmuştur.
15. Kültürde enfeksiyon etkeni olarak en sık üreyen mikroorganizmaların sırası ile Acinetobacter Baumannii, Enterococcus Faecalis, Enterococcus Faecium, Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae, Candida Albicans ve Escherichia Coli olduğu görüldü. En sık kontaminasyon/kolonizasyon etkeni olarak sırasıyla Staphylococcus Epidermidis, Staphylococcus Hominis, Staphylococcus Haemolyticus, Staphylococcus Capitis, Acinetobacter Baumannii ve Candida Albicans ürediği görüldü.
16. A.baumanii çalışmamızda en sık izole edilen enfeksiyon etkeni olarak saptandı. A.baumanii karşı en etkili antibiyotikler olan colistin ve trimethoprim-sulfamethoxazole direnç oranları sırası ile %17,6 ve %58,3 olduğu görüldü. Acinetobacter baumanii'de imipenem %99,6 ve meropenem %95,7'e kadar yükseldiği görüldü.
17. 5 yıl önce aynı yoğun bakımda yapılan bir çalışmada Acinetobacter baumanii'nin colistin direnci %2,4 iken çalışmamızda %17,6'ya kadar yükseldiği görülmüştür.
18. Çalışmamızda Enterococcus faecalis %14,70 ve Enterococcus faecium %13,95 gibi yüksek oranlarda kültürlerde izole edilmiştir. Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium karşı en etkili antibiyotikler vancomycin ve teicoplanin olduğu görüldü. Vancomycin dirençleri ında Enterococcus faecalis için %2,9 ve Enterococcus faecium için %38,0 olarak saptandı.

19. E.coli için en etkili antibiyotiklerin amikacin %10,4, ertapenem %17,4, imipenem %20,0 ve meropenem %24,0 direnç oranlarına sahip olduğu görüldü. Ampicillin, piperacillin, ceftazidime, cefepime ve cefuroxime sodium gibi B-laktam antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olduğu saptandı.
20. K.pneumoniae suşlarına en etkili antibiyotiklerin direnç oranları fosfomycin %16,7, imipenem %37,0, gentamicin %33,3, netilmicin %41,2 ve amikacin %45,5 olarak saptandı. Colistin, ertapenem, meropenem ve piperacilin-tazobaktam direnç oranları sırası ile %52,9, %91,8, %61,8 ve %85,3 olarak bulundu.
21. P. Aeruginosa'ya karşı colistin %12,5, fosfomycin %20,0, gentamicin %36,5, ceftazidime %38,1, amikacin %38,6 ve piperacillin-tazobactam %50,5 direnç oranlarıyla en duyarlı antibiyotikler olarak tespit edildi. Ampicillin, penicillin G, cefixime, cefuroxime sodium, norfloxacin ve tetracycline %100 oranında dirençli olduğu görüldü. P. aeruginosa suşlarında imipenem ve meropenem direnci sırası ile %81,4 ve %74,7 olarak bulundu.
22. S.aureus'a en etkili antibiyotiklerin direnç oranları vancomycin %6,7, daptomycin %12,5, fusidicacid %13,3, teicoplanin %13,3 ve linezolid %14,3 olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Vincent J, Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *J Am Med Assoc.* 2009;302(21):2323-2329.
2. Çetin Ş, Çelik İ, Artan C. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Profilinin Değerlendirilmesi. *Turkish J Intensive Care.* 2021;19(1):9-17.
3. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(2):144-148.
4. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med.* 2021;49(2):169-187.
5. Denny KJ, De Wale J, Laupland KB, Harris PNA, Lipman J. When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(1):35-40.
6. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med.* 1994;20(3 Supplement):1-4.
7. Yüksek A, Turan BC, Güneş H, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Paternleri. *Int J Basic Clin Med.* 2013;1(1):1-6.
8. Orucu M, Geyik MF. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2008;1:40-43.
9. Osme SF, Souza JM, Osme IT, et al. Financial Impact Of Healthcare-Associated Infections On Intensive Care Units Estimated For Fifty Brazilian University Hospitals Affiliated To The Unified Health System. *J Hosp Infect.* 2021;117:96-102.
10. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: The history and future of the intensive care unit. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2014;14(4):376-379.
11. Borulu B, Parlak E, Yılmaz S, Borulu F, Parlak M. The Causative Agents, Their

- Antimicrobial Susceptibilities and Their Effects on Mortality of Intensive Care Infections in Atatürk University Medical Faculty Research Hospital. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob*. 2021;10(33).
12. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, et al. Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122(2):160-166.
 13. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN Surveillance Definition Of Health Care-Associated Infection And Criteria For Specific Types Of Infections In The Acute Care Setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332.
 14. Özer-Balın Ş, Aktaş-Şenol A. Yoğun bakım ünitesinde gelişen hastane infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Klinik Derg*. 2017;30(3):108-113.
 15. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan ÖA, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007;65(3):251-257.
 16. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial Infections in the ICU: The Growing Importance of Antibiotic-Resistant Pathogens. *Chest*. 1999;115(3):34S-41S.
 17. Alay H, Yılmaz S, Kesmez Can F. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Çoklu İlaç Direnci ve Maliyet Analizi: Retrospektif Çalışma. *Flora*. 2021;26(1):142-150.
 18. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2-year survey. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1482-1488.
 19. Aurora Bueno-Cavanillas, Delgado-Rodriguez M. Influence of nosocomial infection on mortality rate intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994;22(1):55-60.
 20. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, et al. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilim Derg*. 2016;1(4):1-8.
 21. Eggimann P, Pittet D. Infection Control in the ICU. *Chest*. 2001;120(6):2059-2093.
 22. Biswal S, Mishra P, Malhotra S, Puri GD, Pandhi P. Drug Utilization Pattern in the

- Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(8):945-951.
23. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 2003;361(9374):2068-2077.
 24. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care.* 2021;25(1):1-10.
 25. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tip Bul.* 2016;54(2):97-102.
 26. Inweregbu K, Dave J, Pittard A. Nosocomial Infections. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2005;5(1):14-17.
 27. Yeşilbağ Z, Tekdöş-şeker Y, Şenoğlu S, Hergünel GO. Yoğun Bakım Ünitesinde Klebsiella Pneumoniae İnfeksiyonları Ve Karbapenem Direncine Etki Eden Risk Faktörleri. *Klimik Derg.* 2021;34(1):25-30.
 28. Wolff M, Brun-Buisson C, Lode H, Mathai D, Lewi D, Pittet D. The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microbiol Infect.* 1997;3(SUPPL. 1):s36-s47.
 29. Craven DE. Epidemiology of Ventilator Associated Pneumonia. *Chest.* 2000;117(4):186-187.
 30. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş. Risk Faktörleri , Antibiyotik Direnci ve Prognozun Değerlendirilmesi. 2000;5(4):229-237.
 31. Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, et al. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome.* 2016;4:1-13.
 32. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):433-440.
 33. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH. Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *Pediatrics.* 1999;103(4):1-7.
 34. McEachern R, Campbel GD. Hospital-Acquired Pneumonia: Epidemiology, Etiology, And Treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12(3):761-779.

35. Beekmann SE, Henderson DK. *Infections Caused by Percutaneous Intravascular Devices*. Vol 2.; 2014.
36. Hampton AA, Sherertz RJ. Vascular-access infections in hospitalized patients. *Surg Clin North Am*. 1988;68(1):57-71.
37. Rosenthal VD, Todi SK, Álvarez-Moreno C, et al. Impact Of A Multidimensional Infection Control Strategy On Catheter-Associated Urinary Tract Infection Rates İn The Adult Intensive Care Units Of 15 Developing Countries: Findings Of The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Infection*. 2012;40(5):517-526.
38. Moro ML, Vigano EF, Lepri AC. Risk Factors For Central Venous Catheter-Related Infections In Surgical And Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(4):253-264.
39. Chandrasekar PH, Kruse JA, Mathews MF. Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med*. 1986;14(5):508-510.
40. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guideline For The Prevention Of Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004;141(4):305-313.
41. Lee MK, Chiu CS, Chow VC, Lam RK, Lai RW. Prevalence of hospital infection and antibiotic use at a University Medical Center in Hong Kong. *J Hosp Infect*. 2007;65(4):341-347.
42. Dede B, Kadanali A, Karagöz G, et al. Yoğun Bakım Ünitemizden Gönderilen Derin Trakeal Aspirat Kültürlerinin Değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg*. 2014;54(1):15-20.
43. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respir Care*. 2005;50(6):725-739.
44. Çelik İ, İnci N, Denk A, Sevim E, Yaşar D, Yaşar MA. Prevalence of Hospital Acquired Infections in Anesthesiology Intensive Care Unit. *Fırat Tıp Derg*. 2005;10(3):132-135.
45. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A Comparative Analysis of Patients

- With Early-Onset vs Late-Onset Nosocomial Pneumonia in the ICU Setting. *Chest*. 2000;117(5):1434-1442.
46. Tomak Y, Ertürk A, Şen A, Erdivanlı B, Kurt A. Anestezi yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni hızları ve etken mikroorganizmaların dağılımı. *Şişli Etfal Hastan Tıp Bülteni*. 2012;46(3):115-119.
47. Torres A, El-Ebiary M, Rano A. Respiratory Infectious Complications İn The Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 1999;20(2):287-301.
48. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial Infection and Fatality in Medical and Surgical Intensive Care Unit Patients. *Arch Intern Med*. 1988;148(5):1161-1168.
49. Vincent JL. Prevention Of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *Thorax*. 1999;54(6):544-549.
50. Gürgün A, Korkmaz Ekren P, Bacakoğlu F, et al. Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısında Endotrakeal Aspiratın Değeri. *Tuberk Toraks*. 2013;61(4):288-294.
51. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C. The Occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia in a Community Hospital. *Chest*. 2001;120(2):555-561.
52. Chomarat M. Resistance Of Bacteria İn Urinary Tract İnfections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):483-487.
53. Sobel JD, Brown P. Urinary Tract İnfections. In: *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. Vol 12. ; 2000.
54. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: Diagnosis and prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(SUPPL. 1):44-48.
55. Ece Terek, Başoğlu T. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg*. 2013;52(3):136-140.
56. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med*. 1991;91(3 SUPPL. 2).
57. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. Distribution of Bacterial Pathogens in Urine Samples and Resistance Patterns of ESBL positive and negative Escherichia coli Isolates against Fosfomycin and other Antimicrobials. *Ankem Derg*. 2012;25(4):232-236. doi:10.5222/ankem.2011.232

58. Bissell MG. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases From a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Yearb Pathol Lab Med.* 2006;2006(April 2003):285-286.
59. Dağlı Ö, Namıduru M. Geçmişten Bir Analiz; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonların İrdelenmesi Ve Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Sağlık Akad.* 2018;3(3):185-209.
60. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1281-1307.
61. Şardan YÇ, Güner R, Çakar N. Damar İçi Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu. *Hastan Enfeksiyonları Derg.* 2013;17(2):233-279.
62. Eggimann P, Pittet D. Overview Of Catheter-Related Infections With Special Emphasis On Prevention Based On Educational Programs. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(5):295-309.
63. Sparling KW, Ryckman FC, Schoettker PJ, et al. Financial impact of failing to prevent surgical site infections. *Qual Manag Health Care.* 2007;16(3):219-225.
64. Bratzler DW, Hunt DR. The Surgical Infection Prevention and Surgical Care Improvement Projects: National Initiatives to Improve Outcomes for Patients Having Surgery. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):322-330.
65. Uzunköy A. Cerrahi alan enfeksiyonları: Risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2005;11(4):269-281.
66. Uzunköy A. Cerrahi Alan Enfeksiyonda Ameliyathanenin Rolü. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2004;1:38-47.
67. Perfect JR, Schell WA. The New Fungal Opportunists Are Coming. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):112-118. doi:10.1093/clinids/22.supplement_2.s112
68. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: New nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(SUPPL. 2):8-24.
69. Moro ML. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Alpe Adria Microbiol J.* 1998;7(3):226-228.
70. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26:781-805.
71. Papanicolaou GA, Meyers BR, Jonathan Meyers. Nosocomial Infections with

- Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in Liver Transplant Recipients: Risk Factors for Acquisition and Mortality. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):760-766.
72. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*. 1991;91(3 SUPPL. 2).
73. Eliopoulos GM. Vancomycin-Resistant Enterococci Mechanism and Clinical Relevance. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(4):851-865.
74. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a University Medical Center. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):250-259.
75. Moellering RC. Emergence of *Enterococcus* as a Significant Pathogen. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1173-1176.
76. Johnson AP. Pathogenicity of enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:1083-1089.
77. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis*. 1996;173(4):909-913.
78. Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. *J Hosp Infect*. 1995;30(SUPPL.):483-493.
79. Öngen B, Gürler N. Glikopeptidlere ve Denendiği Bütün Antibiyotiklere Dirençli *Enterococcus Faecium* Suşu. *Ankem Derg*. 1999;13(4):501-505.
80. Michael B. Edmond, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus Faecium* Bacteremia: Risk Factors for Infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1126-1133.
81. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Perspectives on Measures Needed for Control. *Ann Intern Med*. 1996;124:329-334.
82. Quale J, Landmah D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a Hospital Antimicrobial Formulary to Control an Outbreak of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 1996;23(5):1020-1025.
83. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP.

- Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit - A European and North American surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004;3(14):1-11.
84. Service PH, Services H. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control.* 2003;31(8):481-498.
 85. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(4):813-849.
 86. Becker K, Alen S Van, Idelevich EA, et al. Plasmid-Encoded Transferable mecB - Mediated Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus. *Emerg Infect Dis* •. 2018;24(2):242-248.
 87. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of Vancomycin Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci. *N Engl J Med.* 1987;316(15):927-931.
 88. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin resistant Staphylococcus aureus infection. *Br Med J.* 1993;307(6911):1049-1052.
 89. Aygen B. Nozokomiyal Stafilokok Bakteriyemileri. *Hastan İnfeksiyonları Derg.* 1998;2:210-216.
 90. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-1233.
 91. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-458.
 92. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: Molecular Diversity And Clinical Consequences. *Future Microbiol.* 2007;2(5):501-512.
 93. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: Results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother.* 2009;21(4):383-389.
 94. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):55-

- 60.
95. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The Current State of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli in North America. *Pharmacotherapy*. 2008;28(2):235-249.
96. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):228-236.
97. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: Emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1413-1418.
98. Xian-Zhi Li, Nikaido H. *Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria: An Update*. Vol 69.; 2009.
99. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1379-1382.
100. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic Resistance among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units: Implications for Fluoroquinolone Use. *J Am Med Assoc*. 2003;289(7):885-888.
101. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect*. 2004;57(3):209-216.
102. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, Actis LA. Attachment To And Biofilm Formation On Abiotic Surfaces By *Acinetobacter Baumannii*: Involvement Of A Novel Chaperone-Usher Pili Assembly System. *Microbiology*. 2003;149(12):3473-3484.
103. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(SUPPL. 2):49-56.
104. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-1263.
105. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N. Nosokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora Derg*. 1999;4(3):170-176.
106. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. *Drugs*. 2009;69(14):1879-1901.

107. Büyüktuna SA, Turhan Ö, Cengiz M, Ramazanoğlu A, Yalçın AN. Nosocomial Infections and Agents Determined by Consultations in Intensive Care Unit. *Trak Univ Tıp Fak Derg.* 2010;27(2):150-155.
108. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: An overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003;54(4):258-266.
109. Bergen GA, Toney JF. Infection Versus Colonization İn The Critical Care Unit. *Crit Care Clin.* 1998;14(1):71-90.
110. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(2):479-496.
111. Emori TG, Gaynes RP. An Overview of Nosocomial Infections, Including the Role of the Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6(4):428-442.
112. Safdar N, Dennis G, Maki. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-844.
113. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management Of Multidrug-Resistant Organisms İn Health Care Settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):165-193.
114. Kumar A, Roberts D, Wood KE, 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):1589-1596.
115. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25-31.
116. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1187-1197.
117. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):1-15.
118. Şenol A, Özer Balın Ş. Yoğun Bakım Üniteleri'nde Sık Görülen Enfeksiyonlar,

- Gram-negatif Mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2020;16(1):35-39.
119. Liu J, Wang W, Liu J, Wang W. Staphylococcus aureus in the ICU: are these golden grapes ripe for a new approach? *J Infect Dis.* Published online 2016.
120. Yurttaş A, Kaya A, Engin R. Bir Üniversite Hastanesinin Yoğun Bakım Ünitesindeki El Hijyeni Uyumları ile Hastane Enfeksiyonlarının İncelenmesi: Retrospektif Çalışma. *Sağlık Bilim ve Meslekleri Derg.* 2015;4(1):1-7.
121. Erturk A, Copur Cicek A, Koksall E, Senturk Koksall Z, Ozyurt S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2012;26(1):1-9.
122. Konak R. Anestezi Yoğun Bakımda 2011-2014 Yılları Arasında Ortaya Çıkan Enfeksiyonların Etkenleri Sistemik Dağılımı Ve Antibiyotik Direncinin Retrospektif İncelenmesi. Published online 2015.
123. Ghanshani R, Gupta R, Gupta BS. Epidemiological study of prevalence, determinants, and outcomes of infections in medical ICU at a tertiary care hospital in India. *Lung India.* 2015;32(5):441-448.
124. Şahin AR, Tuğall Yıldız B, Aktemur A, Topal B, Nazik S, Ateş S. Bir Üniversite Hastanesi Noroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Enfeksiyonların Değerlendirilmesi. *J Contemp Med.* 2019;9(1):43-47.
125. Dikici N, Korkmaz F, Dağlı Ş, Ural G. Konya Numune Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastane İnfeksiyonları: Üç Yıllık Deneyim. *İnfeksiyon Derg.* 2009;23(4):163-167.
126. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, et al. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması. *Mikrobiyol Bul.* 2019;53(4):364-373.
127. Şahin AR, Ateş S, Nazik S. Hastane Kökenli Patojenlerde Artan Antimikrobiyal Direnç Sorunu: Acinetobacter baumannii. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* 2019;4(2):156-169.
128. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hastane İnfeksiyonları: 2005 Yılı Sonuçları. *TSK Koryucu Hekim Bülteni.* 2006;5(3):159-165.

129. Cevik MA, Yilmaz GR, Erdinc FS, Ucler S, Tulek NE. Relationship Between Nosocomial Infection And Mortality In A Neurology Intensive Care Unit In Turkey. *J Hosp Infect.* 2005;59(4):324-330.
130. Carlos Junior T, Franca SA, Okamoto VN, Salge JM, Carvalho CRR. Infection As An Independent Risk Factor For Mortality In The Surgical Intensive Care Unit. *Clinics.* 2013;08(07):1103-1108.
131. Çetinkaya Y. Vankomisin Dirençli Enterokoklar : Epidemiyoloji ve Kontrol. *Flora Derg.* 2000;5(1):24-33.
132. Davarcı İ, Koçoğlu ME, Barlas N, Samasti M. Yara Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Üç Yıllık Değerlendirme. *Ankem Derg.* 2018;32(2):53-61.
133. M. Yücesoy, Yulug N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S. Antimicrobial Resistance of Gram-Negative Isolates from Intensive Care Units in Turkey: Comparison to Previous Three Years. *J Antimicrob Chemother.* 2000;12(4):294-298.
134. Dede B, Kadanali A, Karagöz G, Çomoğlu Ş, Bektaşoğlu MF, Yücel FM. Yoğun Bakım Ünitesinde İzole Edilen Acinetobacter Baumanni Suşlarının Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması. *Bakırköy Tıp Derg.* 2013;9(1):20-23.
135. Kurtoglu MG, Opus A, Kaya M, Kesli R, Guzelant A, Yuksekkaya S. Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter Baumanni Suşlarında Antibakteriyel Direnç (2008-2010). *Ankem Derg.* 2011;25(1):35-41.
136. Mansur A, Kuzucu Ç. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 Yılında Yatan Hastalardan İzole Edilen Acinetobacter Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2009;23(4):177-181.
137. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999–2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(4):414-426.
138. Mustafa Güney, Bedir O, Abdullah Kılıç. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Hemokültür Örneklerinden İzole Edilen Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumları. *Gülhane Tıp Derg.* 2011;53:119-122.
139. Ozdem B, Gürel FC, Celikbilek N, Balıkcı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli Klinik

Örneklerden 2007-2010 Yıllarında İzole Edilen Acinetobacter Türlerinin Antibiyotik Direnç Profilleri. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):526-534.

140. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The Economic Impact of Staphylococcus aureus Infection in New York City Hospitals. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(1):9-17.
141. Güzel A, Akta G, Çelen MK, Tatlı M, Geyik MF. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Dicle Tıp Derg.* 2009;36(4):252-257.

