



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA COVID-19 PANDEMİSİ
ÖNCESİ VE SONRASI İKİ YILLIK DÖNEMLERDE
ENFEKSİYON TİPLERİ, ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIK PROFİLLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

HÜSEYİN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. AZİZ ÖĞÜTLÜ

2025 – SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA COVID-19 PANDEMİSİ
ÖNCESİ VE SONRASI İKİ YILLIK DÖNEMLERDE
ENFEKSİYON TİPLERİ, ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIK PROFİLLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

HÜSEYİN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. AZİZ ÖĞÜTLÜ

2025 – SAKARYA

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/03/2025 tarihli E-43012747-050.04-459149-181 sayılı onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih: 10/11/2025

Hüseyin ÖZDEMİR

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan ve sosyal olarak da desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Ertuğrul Güçlü ve Doç. Dr. Aslı Vatan'a, Prof. Dr. Oğuz Karabay'a,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Aziz Öğütlü'ye,

Hayatımın en zorlu dönemlerinde yanımda olan, sabır ve sevgisiyle beni ayakta tutan, varlığıyla her anıma anlam katan biricik eşime ve geleceğime umut, hayatıma neşe katan sevgili oğlum Kıvanç Orhun'a,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hüseyin ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanı Kriterleri.....	4
2.2. Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoniler.....	6
2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları.....	10
2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları	17
2.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları	20
2.6. Antimikrobiyal Direnç	23
2.6.1. Bakteriyel direnç mekanizmaları	23
2.6.2. Fungal direnç mekanizmaları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	75
6. KAYNAKLAR	123

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

+ssRNA	: Pozitif yönlü tek sarmallı RNA
5-fdmp	: 5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate
5-FU	: 5-florourasil
5-FUTP	: ATP bağlanma kaskadı
AMD	: Antimikrobiyal direnç
AmpC	: Ampicillinase C
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
CAE	: Cerrahi alan enfeksiyonları
CDC	: Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi
CDR	: <i>Candida</i> ilaç direnci
CFU	: Koloni oluşturan birim
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CoVs	: Koronavirüsler
CRAB	: Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRE	: Karbapenem dirençli Enterobacterales
CRKP	: Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>
CTX-M	: Cefotaximase-Munich
DBO	: Diazabicyclooctane
DDD	: Tanımlanmış Günlük Doz
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTP	: Pozitiflik süresi farkı
DYDE	: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EMB	: Eozin Metilen Mavisi
ERG11	: Lanosterol 14- α -demethylase
ERG3	: C-5 sterol desaturase

ETA	: Endotrakeal aspirat
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
FAST-HUG	: Beslenme, Analjezi, Sedasyon, Tromboz profilaksisi, Başın elevasyona alınması, Stres ülser profilaksisi, Glukoz kontrolü
FKS	: Fungal 1,3-beta-D-glukan sentaz
GES	: Guiana genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
HİE	: Hastane ilişkili enfeksiyonlar
IDICU	: Yoğun Bakım Ünitesinin İdealle Tasarımı
IDSA	: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
IHI	: Sağlık Hizmetlerini Geliştirme Enstitüsü
İL	: İnterlökin
IMP	: İmipenemaz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonu
Kİ-İYE	: Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu
KNS	: Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i>
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPC	: Klebsiella pneumoniae karbapenemaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LTD-KDE	: Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonları
MATE	: Çoklu ilaç ve toksik bileşik atılımı
MDR	: Çoklu ilaç direnci
mecA	: Metisilin direnci A
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MFS	: Majör Kolaylaştırıcı Süper Ailesi
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MODS	: Çoklu organ yetmezliği sendromu
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>

NDM	: New Delhi metallo-beta-laktamaz
NNIS	: Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi
Non-VİP	: Ventilatör ilişkili olmayan pnömoniler
Omp	: Dış membran proteini
OXA	: Oksasilinaz
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PER	: Pseudomonas genişlemiş dirençli
QRDR	: Kinolon direnci belirleyen bölge
RND	: Direnç Nodülasyon Bölümü
Saps	: Salgılanan aspartil proteinazlar
SARS-CoV	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü
SBİE	: Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon
SHIP	: Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni
SHV	: Sülfhidril değişken
SKİ-KDE	: Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
SMR	: Küçük çoklu ilaç direnci
SVK	: Santral venöz kateter
TEM	: Temoniera
TMP/SMX	: Trimetoprim sulfametoksazol
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
VEB	: Vietnam genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
VHA	: Gönüllü Hastane Birliği
VIM	: Verona integron-kodlu metallo-beta-laktamaz
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
XDR	: Yaygın ilaca dirençli
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1.** Gram negatif bakterilerdeki karbapenem direncinin pandemi öncesi ve sonrası değişimi..... 64
- Şekil 4.2.** Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da kolistin direnç oranlarının karşılaştırması 65
- Şekil 4.3.** Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında çoklu ilaç direnci (MDR), yaygın ilaç direnci (XDR) ve tam ilaç direnci (PDR) dağılımının karşılaştırılması..... 67



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı tanı kriterleri (T.C. Sağlık Bakanlığı UHESA 2017 rehberinden uyarlanmıştır)	5
Tablo 2.2. İntravasküler kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi kılavuzunda yer alan kateter yerleştirme ve bakımı uygulamaları (IDSA 2011 rehberinden uyarlanmıştır)	16
Tablo 4.1. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde cinsiyet ve mortalite oranlarının istatistiksel analizi	33
Tablo 4.2. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde vakaların yaş dağılımı	34
Tablo 4.3. Hastaların komorbidite durumları	34
Tablo 4.4. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde hastaneye yatış sonrası enfeksiyon gelişme süresi ve hastanede kalış süresinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.5. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre hastaneye yatış sonrası enfeksiyon gelişme süresinin istatistiksel analizi	36
Tablo 4.6. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara göre pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon gelişme sürelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel analiz sonuçları	37
Tablo 4.7. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde santral kateter ve üriner kateter uygulamalarının dağılımı	38
Tablo 4.8. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde santral kateter yerleşim bölgesine göre enfeksiyon gelişme süresinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları. 39	
Tablo 4.9. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde yoğun bakım ünitelerine göre vaka dağılımı	40
Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastaların pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre genel dağılımı.....	41
Tablo 4.11. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde mikroorganizmaların Gram boyanma özelliklerinin grup içi istatistiksel analizi	42
Tablo 4.12. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre Gram boyanma özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	42
Tablo 4.13. GSBL pozitifliğinin COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	43

Tablo 4.14. GSBL pozitifliğinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde mikroorganizma bazında istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	44
Tablo 4.15. Sefoksitin tarama testinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerdeki değişiminin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	44
Tablo 4.16. Pandemi öncesi ve sonrasında tüm mikroorganizmaların dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	46
Tablo 4.17. Gram negatif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram negatif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	48
Tablo 4.18. Gram pozitif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram pozitif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	49
Tablo 4.19. <i>Candida</i> türlerinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>Candida</i> izolatları içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları ..	50
Tablo 4.20. Kİ-İYE’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	51
Tablo 4.21. SKİ-KDE’de izole edilen mikroorganizmaların COVID-19 öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	52
Tablo 4.22. LTD-KDE’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	53
Tablo 4.23. Non-VİP’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	54
Tablo 4.24. VİP’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	55
Tablo 4.25. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	55
Tablo 4.26. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>A. baumannii</i> ’de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	56
Tablo 4.27. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>E. coli</i> ’de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	58

Tablo 4.28. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>K. pneumoniae</i> 'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	59
Tablo 4.29. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>P. aeruginosa</i> 'da antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	60
Tablo 4.30. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde diğer Enterobacterales* türlerinde antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	61
Tablo 4.31. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>S. aureus</i> 'ta antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	66
Tablo 4.32. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde koagülaz negatif stafilokoklarda antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları	67
Tablo 4.33. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>E. faecalis</i> 'te antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	68
Tablo 4.34. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>E. faecium</i> 'da antibiyotik duyarlılık profili	69
Tablo 4.35. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde <i>C. albicans</i> 'ta antifungal duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	69
Tablo 4.36. Pandemi öncesi ve sonrası Non-albicans <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları.....	70
Tablo 4.37. Pandemi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanım oranları ve insidans hızı oranlarının karşılaştırılması.....	73

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) gelişmiş ülkelerde %7, az gelişmiş ülkelerde %15 oranında görülmekte ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) risk 5-10 kat artmaktadır. COVID-19 pandemisi antibiyotik kullanımını değiştirerek antimikrobiyal direnç (AMD) oranlarını etkilemiştir. Bu çalışma, pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde YBÜ'lerde AMD ve enfeksiyon etkeni mikroorganizmalardaki değişimleri incelemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'lerinde pandemi öncesi (12 Mart 2018- 11 Mart 2020) ve sonrası (10 Nisan 2022- 9 Nisan 2024) dönemlerinde SBİE gelişen 18 yaş üstü hastalar retrospektif incelendi. Mikrobiyolojik analizler VITEK 2 sistemiyle yapıldı ve EUCAST standartlarına göre değerlendirildi. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SKİ-KDE), laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (LTD-KDE), ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), ventilatör ilişkili olmayan pnömoni (Non-VIP), kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (Kİ-İYE) ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (DYDE) olmak üzere altı enfeksiyon tipinde saptanan mikrobiyal etkenler ve direnç durumları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamıza 837 hasta dahil edildi. Mikroorganizma dağılımında *A. baumannii* izolasyonu yaklaşık 3 kat artarak %5,8'den %16,5'e yükselmiş, *S. aureus* %1,8'den %7,0'ye artmış, *K. pneumoniae* %30,7'den %23,0'a azalmıştır. AMD açısından *K. pneumoniae*'de kolistin direnci %16,7'den %47,5'e, *E. coli*'de seftriakson direnci %35,7'den %67,6'ya yükselmiştir. *Candidozyma auris* (*C. auris*) ve *Nakaseomyces glabrata* (*N. glabrata*) sadece pandemi sonrası izole edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: *K. pneumoniae*'de kolistin ve *E. faecium*'de vankomisin direncindeki artış ile çoklu dirençli *C. auris* ve *N. glabrata*'nın sadece pandemi sonrası saptanması, enfeksiyon kontrolü, sürveyans ve antimikrobiyal yönetim programlarının güçlendirilmesinin kritik önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal direnç, COVID-19, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Comparison of changes in infection types, agents, and antibiotic susceptibility profiles in intensive care unit patients in two-year periods before and after the COVID-19 pandemic

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Healthcare-associated infections (HAIs) occur at a rate of 7% in developed countries and 15% in underdeveloped countries, and the risk increases 5-10-fold in intensive care units (ICUs). The COVID-19 pandemic has altered antibiotic use and impacted antimicrobial resistance (AMD) rates. This study aims to examine changes in AMD and infectious microorganisms in ICUs before and after the pandemic.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective review was patients over 18 years of age who developed HAI in the ICUs of Sakarya University Training and Research Hospital during the pre-pandemic (March 12, 2018- March 11, 2020) and post-pandemic (April 10, 2022- April 9, 2024) periods. Microbiological analyses were performed using the VITEK 2 system and evaluated according to EUCAST standards. Microbial agents and resistance status detected in six infection types, namely central catheter-associated bloodstream infection (CLABSI), bloodstream infection (BSI), ventilator-associated pneumonia (VAP), non-ventilator-associated pneumonia (Non-VAP), catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) and skin and soft tissue infection (SSTI), were evaluated.

RESULTS: 837 patients were included in our study. In the distribution of microorganisms, *A. baumannii* isolation increased approximately threefold, from 5.8% to 16.5%, *S. aureus* increased from 1.8% to 7.0%, and *K. pneumoniae* decreased from 30.7% to 23.0%. In terms of AMD, colistin resistance in *K. pneumoniae* increased from 16.7% to 47.5%, and ceftriaxone resistance in *E. coli* increased from 35.7% to 67.6%. *Candidozyma auris* (*C. auris*) and *Nakaseomyces glabrata* (*N. glabrata*) were isolated only after the pandemic.

CONCLUSION: The increase in colistin resistance in *K. pneumoniae* and vancomycin resistance in *E. faecium*, and the detection of multiresistant *C. auris* and *N. glabrata* only after the pandemic, demonstrate the critical importance of strengthening infection control, surveillance, and antimicrobial stewardship programs.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, COVID-19, healthcare-associated infection, intensive care unit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal enfeksiyon" terimi, Yunanca kökenli olup, "nosos" (hastalık) ve "komeion" (bakmak, bakım) sözcüklerinin birleşiminden türeyen "nosokomeion" (hastane) kelimesinden gelmektedir (Vincent, 2003). Bu terim, yıllar boyunca literatürde yaygın olarak ifade edilmiş ve Türkçe'de hastane kaynaklı enfeksiyon veya kısaca hastane enfeksiyonu olarak karşılık bulmuştur. Ancak, günümüzde sağlık hizmetlerinin hastane sınırlarının ötesine geçmesi ve çeşitlenmesi ile birlikte, bu terminolojinin kapsamı yetersiz kalmaya başlamıştır. Modern sağlık hizmetleri artık yalnızca hastane ortamı ile sınırlı değildir; ayaktan tedavi merkezleri, evde bakım hizmetleri, diyaliz merkezleri ve uzun dönem bakım tesisleri gibi çeşitli sağlık hizmeti ortamlarını da içermektedir. Bu genişleme, terminolojide de bir değişimi gerekli kılmıştır. Bu bağlamda, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon (SBİE) terimi daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. SBİE'lerin özellikle 19. yüzyıl ortalarından itibaren önem kazanmakla beraber, tarihsel veriler eski Mısırlılardan Hipokrat'a kadar uzanmaktadır (Pearson, 2009).

Hastane kaynaklı enfeksiyon için risk faktörleri arasında immünsüpresyon, ileri yaş, hastanede kalış süresi, altta yatan komorbidit hastalıklar, sağlık tesislerine sık ziyaretler, mekanik ventilasyon desteği, yakın zamanda uygulanan invaziv prosedürler, kalıcı cihazlar ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalma yer alır (Sydnor ve Perl, 2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 küresel raporuna göre, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon prevalansı gelişmiş ülkelerde 100 hastada 7, az gelişmiş ülkelerde 100 hastada 15 olarak tespit edilmiş olup, bu enfeksiyonlara bağlı mortalite riski 10 hastada 1 olarak bildirilmiştir (Balakrishnan, 2022). Kritik bakım alanlarında izlenen hastaların SBİE gelişimi için artmış risk taşıdığı vurgulanmıştır.

Modern tıp uygulamalarının karmaşıklığı, invaziv işlem sayısının artması, immünsüpresif tedavilerin yaygın olarak kullanılması ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması, nozokomiyal enfeksiyonların kontrolünü giderek zorlaştırmaktadır. Özellikle YBÜ'lerde, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon prevalansı diğer klinik birimlere göre 5-10 kat artış göstermektedir. SBİE'lerin en sık

görülen türleri arasında üriner sistem enfeksiyonları %40, cerrahi alan enfeksiyonları %20, hastane kökenli alt solunum yolu enfeksiyonu %15 ve kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) %10 yer almaktadır (Johnson ve Smith, 2024).

Mart 2020'de pandemi ilan edilen "Coronavirus Disease 2019" (COVID-19) salgını, sağlık sistemine olağanüstü talepler yükledi ve SBİE için riskleri artırma veya azaltma potansiyeline sahip olabilecek rutin hasta bakım uygulamalarında değişikliklere yol açtı (Baker ve ark., 2022). Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), COVID-19'un etken patojeni, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı (Ochani ve ark., 2021). Koronavirüsler (CoV'ler), zarf üzerindeki sivri glikoproteinlerin varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüme sahip pozitif yönlü tek sarmallı RNA (+ssRNA) virüsleridir. "Korona", taç için kullanılan Latince terimdir (Sharma ve ark., 2021). SARS-CoV-2, daha önce sırasıyla %10 ve %35'e varan ölüm oranlarıyla şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) salgınlarına karıştığı bildirilen şiddetli SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt cinse ait yeni bir beta CoV'dur (Chan ve ark., 2020). Yeni bir betakoronavirüs olan SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 genom dizisi özdeşliğine sahiptir (Lu ve ark., 2020). SARS-CoV-2, öncelikle yakın yüz yüze temas sırasında damlacık yoluyla yayılır (Zawilska ve ark., 2021). Enfeksiyon, asemptomatik, presemptomatik ve semptomatik taşıyıcılar tarafından yayılabilir. Maruziyetten semptomların başlangıcına kadar geçen ortalama süre 5 gündür ve semptomlar geliştiren kişilerin %97,5'i bunu 11,5 gün içinde yapar (Wiersinga ve ark., 2019). En yaygın dört semptomun birleştirilmiş yaygınlığı ateş (%76,2); öksürük (%60,4); yorgunluk (%33,6) ve dispne (%26,2)'dir. Yaygınlık açısından en yüksekten en düşüğe diğer semptomlar arasında iştahsızlık, miyaljiler, titreme, boğaz ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı veya kusma, burun akıntısı ve hemoptizi yer almaktadır (Maqbal ve ark., 2022). Ancak, COVID-19'lu hastaların önemli bir kısmında kritik hastalık gelişir ve mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile yoğun bakım gerekir (Grasselli ve ark., 2020). Fransa'da çok merkezli bir çalışmadan edinilen bilgilere göre, COVID-19'da en sık görülen ölüm nedenleri: COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliği (MODS) %37, özellikle ventilatör ilişkili pnömoniye (VİP) bağlı ikincil enfeksiyonlara

sekonder MODS %26, dirençli hipoksemi/akciğer fibrozisi %19, fatal iskemik olaylar (venöz veya arteriyel) %13 olarak saptanmıştır (de Roquetaillade ve ark., 2021). COVID-19'un atipik pnömoni görünümünde akciğerlerde tutulum yapması ve sekonder enfeksiyonlarla birlikte bulunması, bu hastalarda yaygın antibiyotik kullanımına neden olmaktadır (Lansbury ve ark., 2020). COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yapılan çok merkezli bir meta-analizde, ko-enfeksiyon hastaların %3,5'inde ve sekonder enfeksiyon COVID-19'lu hastaların %14,3'ünde bildirilmiştir (Langford ve ark., 2020). Ampirik olarak en sık kullanılan antibiyotikler beta-laktamlar, makrolidler ve florokinolonlardır (Bendala Estrada ve ark., 2021).

YBÜ'de tedavi gören hastalarda gelişen SBİE'lerde antibiyotik direnci önemli bir sorun teşkil etmektedir. COVID-19 pandemisi sürecinde hastanede yatan hastalarda, viral enfeksiyona karşı ampirik ve/veya sekonder bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direnç oranlarında değişimlere neden olması bakımından önemlidir. Bu araştırmada, COVID-19 öncesi ve sonrasındaki dönemde yoğun bakımlarda antimikrobiyal direnç ve enfeksiyon etkeni mikroorganizma türlerindeki değişimleri incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hastane enfeksiyonları sürveyans çalışmaları 1987 yılında Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından belirlenen tanımlamalara göre Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonları Sürveyans Sistemine (NNIS) katılan hastanelerde uygulanmaya başlanmıştır (Garner ve ark., 1988). Bu sayede verilerin güvenilirliği sağlanmış, farklı merkezlerdeki farklı zamanlardaki verilerin karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır. Daha sonrasında CDC tarafından yapılan tanımlamalar farklı ülkeler tarafından kullanılmaya başlanmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi, 2009 yılında hastane enfeksiyonları sürveyansı konusunda, CDC tarafından belirlenen tanımları kullanarak ulusal bir rehber oluşturmuştur. Bu çalışma, hastane enfeksiyonlarının izlenmesi ve kontrol edilmesine yönelik önemli bir kaynak sağlamaktadır.

SBİE'ler, hastanın bir sağlık kurumunda sağlık hizmeti alması ya da bakımı sırasında gelişen ve başvuru sırasında aktif enfeksiyon bulgusu ya da kuluçka döneminde olmayan, hastane başvurusu sonrasında 48. saat ile taburculuk sonrasındaki 48. saate kadar olan dönemde gelişen enfeksiyonlardır. SBİE'ler arasında laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonları (LTD-KDE), santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (SKİ-KDE), kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (Kİ-İYE), deri yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), sağlık hizmeti ilişkili pnömoniler (SHİP) bulunur. Yüzeyel insizyonel CAE'ler için postoperatif 30 günlük, derin insizyonel ve organ/boşluk CAE'leri için prosedür tipine göre 30 gün veya 90 günlük süreçte operasyon bölgesinde ortaya çıkan enfeksiyonlar SBİE kapsamında değerlendirilmektedir.

2.1. Tanı Kriterleri

Çalışmada sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarının tanısı için Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 2017 yılında yayınlanan Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi enfeksiyon tanımlamaları ve özgül enfeksiyon tipleri için tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı tanı kriterleri (T.C. Sağlık Bakanlığı UHESA 2017 rehberinden uyarlanmıştır)

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (Kİ-İYE)

1. Cihaz Şartı: Foley kateterin olay tarihinde veya 1 gün önce, >2 gün takılı olması.
2. Klinik Şart: Başka nedenle açıklanamayan belirti/bulgulardan en az biri: Ateş (>38°C), suprapubik hassasiyet veya kostovertebral açığı ağrısı/hassasiyeti.
 - Not: Sık idrara çıkma, acil idrar yapma ihtiyacı veya dizüri, foley kateteri olan hastada tanı kriteri olarak kullanılamaz.
3. Laboratuvar Şartı: İdrar kültüründe ≤ 2 mikroorganizma ve en az birinin $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri içermesi.

B. Kan dolaşım enfeksiyonları (KDE)

1. Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşım enfeksiyonları (LTD-KDE)

- LTD-KDE 1 (Patojen mikroorganizma): ≥ 1 kan kültüründe patojen mikroorganizma (*S. aureus*, *E. coli*, *Candida* vb.) saptanması ve bu patojenin vücudun başka bölgesindeki enfeksiyonla ilişkisi olmaması.
- LTD-KDE 2 (Cilt florası): Ateş (>38°C), titreme veya hipotansiyon (en az biri) ve kanda saptanan patojenin başka odakla ilişkisi olmaması ve farklı zamanlarda alınan ≥ 2 kan kültüründe aynı cilt flora üyesi (Koagülaz-negatif stafilokoklar, Difteroidler vb.) saptanması.

◦ Not: İki kan kültürü aynı gün içinde farklı zamanlarda veya ardışık iki günde alınmış olmalıdır.

2. Santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları (SKİ-KDE)

- Cihaz Şartı: Olay tarihinde >2 gün santral kateterli hasta (olay tarihi en erken 3. kateter günü olmalıdır).
- Tanı Şartı: Yukarıdaki LTD-KDE kriterlerinden biri (LTD-KDE 1 veya LTD-KDE 2) + santral kateterin >2 gün kullanılıyor olması.

C. PNÖMONİ (PNÖM)

1. Genel sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (PNÖM1 ve PNÖM2)

- Radyoloji Şartı (PNÖM1/2/3 için ortak): Arka arkaya ≥ 2 akciğer grafisinde yeni/progresif/kalıcı infiltrasyon, konsolidasyon veya kavitasyon (≤ 1 yaş için pnömatoseller) bulunması.
- PNÖM1 (Klinik Tanı): Radyoloji kriteri + ateş (>38°C) veya Lökopeni/Lökositoz veya ≥ 70 yaş için mental durum değişikliği (başka nedenle açıklanamayan*) + Aşağıdakilerden en az ikisi: Yeni pürülan balgam, artan öksürük/dispne, ral/bronşiyal solunum sesi, gaz değişiminde kötüleşme.
- PNÖM2 (Spesifik Laboratuvar Tanı): PNÖM1 kriterleri + Aşağıdakilerden en az biri:

◦ Tipik Ajanlar: Başka odakla ilişkisi olmayan kan kültürü pozitifliği, plevral sıvı kültürü, ASY spesimeninde kantitatif kültür pozitifliği (B-BAL: $\geq 10^4$ cfu/ml; B-PSB: $\geq 10^3$ cfu/ml).

◦ Atipik Ajanlar: Solunum sekresyonunda virüs/Chlamydia/Legionella testi pozitifliği veya akut-konvalesan serum IgG titresinde 4 kat artış.

2. Ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP/YOVİP)

- Temel Şart: Ventilatör ilişkili durum (VİD) + Enfeksiyona bağlı ventilatör ilişkili komplikasyon (EVİK) kriterleri + mekanik ventilasyonun (MV) ≥ 3 . günü.

Tablo 2.1. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı tanı kriterleri (devam)
(T.C. Sağlık Bakanlığı UHESA 2017 rehberinden uyarlanmıştır)

-
- Olası (OVİP): Temel şart + Pürülan solunum sekresyonu veya Balgam/ETA/BAL/akciğer dokusu/korunmuş fırça kültüründe üreme. (Oral/solunum flora bakterileri, koagülaz-negatif stafilokoklar, *Candida*, *Enterococcus* kapsam dışıdır).
 - Yüksek Olası (YOVIP): Temel şart + pürülan sekresyon ve kültür pozitifliği (B-BAL: $\geq 10^4$ cfu/ml; B-PSB: $\geq 10^3$ cfu/ml) veya plevra sıvısı kültürü pozitifliği veya Pozitif akciğer histopatolojisi veya *Legionella*/viral pozitif test.
-

D. Deri yumuşak doku enfeksiyonu (DYDE)

Aşağıdakilerden en az biri:

1. Etkilenen bölgeden alınan pürülan drenaj.
 2. Aseptik alınan doku/sıvı kültüründe mikroorganizma saptanması.
 3. Ateş/lokal ağrı/hassasiyet/şişlik/kızarıklık/ısı artışı (en az biri) + pürülan drenaj veya lokalize lenfadenopati veya cilt altı apse.
-

Kİ-İYE : Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu SKİ-KDE : Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu LTD-KDE : Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşım Enfeksiyonu PNÖM : Pnömoni OVİP/YOVIP : Olası Ventilator İlişkili Pnömoni / Yüksek Olası Ventilator İlişkili Pnömoni MV : Mekanik Ventilasyon BAL : Bronkoalveolar Lavaj PSB : Protected Specimen Brush (Korunmuş Fırça Örneği) cfu/ml : Colony Forming Unit per milliliter (Koloni Oluşturan Birim/mililitre) DYDE : Deri Yumuşak Doku Enfeksiyonu

2.2. Sağlık Hizmeti İlişkili Pnömoniler

SHİP'ler hastane ortamında bulunan patojenlerin neden olduğu akciğer parankiminin bir enfeksiyonudur (Kalil ve ark., 2016). SHİP hastaneye yatış sonrası 48. saatten itibaren gelişmeye başlar ve genellikle inkübasyon süresi en az 2 gündür. SHİP'ler ventilatör ve zaman ilişkisine göre ikiye ayrılabilir. SHİP'ler ventilatör ilişkisine göre VİP ve Ventilatör ilişkili olmayan pnömoni (Non-VİP) olarak ikiye ayrılır. VİP, en az 48 saat mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, entübasyon sonrası 48. saatten itibaren gelişen pnömonidir (Craven ve ark., 2011). Gelişim zamanına göre erken dönem (<4 gün) ve geç dönem (≥ 4 gün) şeklinde kategorize edilir.

SHİP'ler tüm yoğun bakım enfeksiyonlarının %25'ine ve reçete edilen antibiyotiklerin %50'sinden fazlasına neden olur (Richards ve ark., 1999). Yoğun bakım hastalarında, SHİP ataklarının yaklaşık %90'ı mekanik ventilasyon sırasında meydana gelişir. VİP riski, hastanede kalış süresinin erken döneminde en yüksektir ve ventilasyonun ilk 5 gününde günde %3, ventilasyonun 5. ila 10. günleri arasında günde %2 ve bundan sonra günde %1 olduğu tahmin edilmektedir (Cook ve ark., 1998). VİP'in tahmini atfedilebilir ölüm oranı yaklaşık %10'dur (Papazian ve ark.,

2020). Bunun sebebi ileri yaş, uygunsuz antibiyotik kullanımları, uzamış entübasyon, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) gibi dirençli ve daha invaziv etkenlerin ölüm oranlarını etkilemesi olarak gösterilebilir. Klasik klinik belirtilerin (ateş, pürülan sekresyon, akciğer grafisinde infiltrasyon) düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması pnömoni tanısının konulmasında sorun olmaktadır (Fernando ve ark., 2020).

Patofizyolojik süreç, primer olarak orofaringeal floranın değişimi ile başlar. Kritik hastalık durumunda, normal flora yerini potansiyel patojenik mikroorganizmalara bırakır. Özellikle Gram negatif basillerden *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) predominant hale gelir (Safdar ve ark., 2005). Bu değişim, gastrik kolonizasyon ve pH değişiklikleri ile daha da kompleks hale gelmektedir. Endotrakeal entübasyon, üst havayolu savunma mekanizmalarını bypass ederek, direkt olarak alt solunum yollarına mikroorganizma geçişine zemin hazırlar. Endotrakeal tüp yüzeyinde oluşan biyofilm tabakası, persistan bakteriyel rezervuar görevi görerek tekrarlayan kontaminasyona neden olur. Tüp kafi çevresinden mikroaspirasyonlar ve ventilatör devresindeki kontamine kondensatın inhalasyonu, alt solunum yollarının kolonizasyonuna katkıda bulunur (Papazian ve ark., 2020). Konakçı savunma mekanizmalarının bozulması, patogenezin kritik bir bileşenidir. Mekanik ventilasyon, mukosiliyer klirensi bozar, öksürük refleksini inhibe eder ve lokal immün yanıtı değiştirir. Alveolar makrofaj fonksiyonu ve nötrofil kemotaksisi bozulur, bu da bakteriyel klirensi önemli ölçüde azaltır (Torres ve ark., 2017). Sistemik faktörler de patogeneze katkıda bulunur. Alta yatan kritik hastalık, malnütrisyon, immunsupresyon ve önceki antibiyotik kullanımı, VİP gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca, hastanın pozisyonu, reentübasyon, nazogastrik tüp varlığı ve sinüzit gibi faktörler de risk oluşturur (Timsit ve ark., 2017). Mikroorganizmaların virülans faktörleri de patogeneze önemli rol oynar. Örneğin, *P. aeruginosa*'nın tip III sekresyon sistemi ve biyofilm oluşturma yeteneği, *S. aureus*'un adhezin proteinleri ve toksin üretimi, kolonizasyon ve enfeksiyon sürecini kolaylaştırır (Chastre ve Fagon, 2002).

Erken başlangıçlı SHİP’de genellikle toplum kökenli mikroorganizmalar etkindir. Bu dönemde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve antibiyotik duyarlı enterik Gram negatif basillerdir (Gastmeier ve ark., 2009). Geç başlangıçlı SHİP’lerin *P. aeruginosa* , *A. baumannii* , Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi çoklu ilaç direnci (Multiple Drug Resistance-MDR) olan patojenlerden kaynaklanma olasılığı daha yüksektir ve bu nedenle daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Giantsou ve ark., 2005; Vallés ve ark., 2007). Fakat, başlangıç zamanlaması MDR için tek risk değildir, çünkü hastaneye yatış öncesi immünosupresyonu olan, daha önce antibiyotik kullanan veya yakın zamanda hastaneye yatırılan hastalar da MDR veya atipik enfeksiyonlar açısından daha büyük risk altındadır (Giantsou ve ark., 2005; Gunalan ve ark., 2023; Khan ve ark., 2016; Restrepo ve ark., 2013).

SHİP’in tanısında kullanılan klinik parametreler yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte özgüllükleri sınırlıdır. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan ateş yüksekliği, lökositoz, solunum sekresyonlarında pürülans artışı, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon gelişimi veya mevcut infiltrasyonlarda progresyon ve hastanın oksijen ihtiyacında artış gibi bulgular, tek başına tanı koymak için yeterli değildir. Bu klinik bulgular invaziv ya da non-invaziv yöntemle alınacak örneklemeler için hasta seçiminde önemlidir. VİP tanısında invaziv yöntemler arasında Bronkoalveolar lavaj (BAL) ve korumalı fırçalama yöntemleri örnek olarak gösterilmektedir. Non-invaziv yöntem olarak ise Endotrakeal aspirat (ETA) kullanılmaktadır. Solunum örneğinden Gram boyama önerilmektedir (Kalil ve ark., 2016). Fakat Gram boyamada mikroorganizma saptanmaması, SHİP’i net olarak dışlayamaz. Solunum örneklerinden kültür çalışılması önerilir. Korumalı fırçalama örneği ile ETA’nın karşılaştırıldığı bir çalışmada cut-off sınırı 10^6 alındığında ETA’nın özgüllüğü düşük olup %83’e karşı %96, ancak duyarlılığı daha yüksek saptanmış olup %82’ye karşı %64’tür (Marquette ve ark., 1993). Yapılan farklı çalışmalarda invaziv veya noninvaziv tekniklerle teşhis edilen VİP hastaları arasında genel mortalitede herhangi bir fark göstermemiştir (Ruiz ve ark., 2000; Shorr ve ark., 2005). Anaerobik bakteriler VİP’in nadir bir nedenidir ancak özellikle pnömoni aspirasyondan

kaynaklandığında polimikrobiyal enfeksiyonlarda rol oynayabilir (Kohbodi ve ark., 2024).

Ampirik antibiyotik tedavisi öncesinde kültür yapılması için invaziv yada non-invaziv yöntemle uygun örnekleme yapılmalıdır. Ampirik antibiyotik seçimi; erken yada geç başlangıçlı pnömoni olması, ülkedeki ve tedavi merkezindeki lokal antibiyotik direncine göre belirlenmelidir. Kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tedavisi revize edilmelidir. SHİP hastalarında 7 günlük antimikrobiyal tedavi önerilmektedir. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'de, kısa süreli antibiyotik tedavisi tekrarlama ile ilişkilendirilmiştir, ancak mortalite veya başka klinik farklar bulunamamıştır (Kalil ve ark., 2016)

The Institute for Healthcare Improvement (IHI) ve Voluntary Hospital Association (VHA), 2001 yılında 13 hastaneyi kapsayan Yoğun Bakım Ünitesinin İdealize Tasarımı (IDICU) ile yoğun bakım süreçlerini iyileştirmeyi amaçlamıştır (Resar ve ark., 2012). Bu amaçla Paket kavramı (Bundle Concept) geliştirilmiştir. Girişim, yoğun bakım süreçlerini en yüksek güvenilirlik seviyelerine çıkarmayı ve büyük ölçüde iyileştirilmiş sonuçlar elde etmeyi hedeflemektedir. Paketlerde kanıta dayalı müdahaleler setleri kullanılmaktadır. VİP'i önlemek için FAST-HUG (Feeding: Beslenme, Analgesia: Analjezi, Sedation: Sedasyon, Thrombo-prophylaxis: Tromboz profilaksisi, Head of bed elevation: Başın elevasyona alınması, Stress Ulcer prophylaxis: Stres ülser profilaksisi ve Glucose Control: Glukoz Kontrol) paketinin uygulanması ile VİP'in görülme sıklığında ve ölüm oranlarında azalma sağlanırken, aynı zamanda YBÜ'lerdeki hastane maliyetlerinde de önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Ferreira ve ark., 2016).

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2021 yılında yayımlanan Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Ulusal Önlem Paketi'nde VİP'in önlenmesine yönelik bir paket hazırlanmıştır. Bu pakette; tüm hasta müdahalelerinde el hijyeninin uygulanması, endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacının günlük olarak değerlendirilmesi ve mümkün olan en erken zamanda ekstübasyonun gerçekleştirilmesi, sedasyon tatilinin uygulanması, hasta başının 30-45 derece açıyla pozisyonlandırılması ve steril su kullanılarak günlük ağız bakımının yapılması gibi uygulamalar yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

KDE'ler primer, sekonder ve SKİ-KDE olarak sınıflandırılır. Primer KDE (LTD-KDE), vücudun herhangi bir spesifik anatomik bölgesindeki primer enfeksiyon odağına atfedilemeyen kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Sekonder KDE, bölgeye spesifik en az bir enfeksiyon (pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları veya diğer sistemlerdeki enfeksiyonlar) bulgusu taşıyan hastalarda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları olarak ifade edilir. SKİ-KDE, bir hastada merkezi venöz kateterin varlığı sırasında veya kateterin çıkarılmasından sonraki 48 saat içinde kan kültüründe patojenin saptanması ile tanımlanmaktadır.

Hasta popülasyonunun karakteristik özellikleri, özellikle komorbidite profili, immünolojik durumu, invaziv girişim sıklığı ve önceki antimikrobiyal maruziyet öyküsü, KDE'deki etken mikroorganizmaların çeşitliliğini etkileyen önemli parametrelerdir. Sağlık kuruluşlarının enfeksiyon kontrol protokolleri, antimikrobiyal yönetim programları ve izolasyon önlemlerinin etkinliği, kurumsal düzeyde mikrobiyal ekolojiiyi şekillendirmektedir.

KDE'ler dünya çapında yüksek yaygınlığa sahip yaşamı tehdit eden bir durumdur (Diekema ve ark., 2019; Kontula ve ark., 2021; Accsukiennik ve ark., 2011; Verway ve ark., 2022; Wisplinghoff ve ark., 2004). Hastane ilişkili KDE'lerin yaklaşık yarısı YBÜ'lerde meydana gelmektedir (Wisplinghoff ve ark., 2004). YBÜ'de edinilen KDE'ler, yatışların %5-7'sinde meydana gelir ve bu da 1000 hasta günü başına ortalama 6-10 olaya karşılık gelmektedir (Climo ve ark., 2013; Noto ve ark., 2015; Prowle ve ark., 2011; Wittekamp ve ark., 2018). YBÜ'lerde görülen KDE'lerin yaklaşık %19.7-40.7'si primer KDE, %26.4-37.3'ü kateter ilişkili enfeksiyonlardır (Stewart ve ark., 2023). YBÜ'de KDE'li hastalarda mortalite %25 olarak tahmin edilmektedir (Pittet ve ark., 1994; Pittet ve Wenzel, 1995). Santral venöz kateter (SVK) hemodinamik monitörizasyon, total parenteral nütrisyon, uzun süreli antibiyotik tedavisi, kemoterapi, vazoaktif ilaç infüzyonu ve santral venöz basınç ölçümü için kullanılır; komplikasyonları erken dönemde pnömotoraks, hemotoraks ve arter ponksiyonu, geç dönemde SKİ-KDE ve tromboz gelişimidir. Tünelli kateter uzun süreli kemoterapi, kronik hemodiyaliz, sürekli total parenteral nütrisyon ve kemik iliği transplantasyonunda kullanılır; erken dönemde kanama ve pnömotoraks,

geç dönemde tünel enfeksiyonu ve kateter trombozu görülür. Port kateter uzun süreli kemoterapi, aralıklı tedaviler ve kontrast madde uygulaması için kullanılır; erken dönemde cerrahi komplikasyonlar, geç dönemde port cebi enfeksiyonu, kateter kopması ve septum hasarı gelişebilir. Hemodiyaliz kateteri acil hemodiyaliz, geçici diyaliz erişimi, arteriyovenöz fistül matürasyonu, plazmaferez ve akut böbrek yetmezliğinde kullanılır; erken dönemde kanama ve arter ponksiyonu, geç dönemde kateter trombozu ve santral ven stenoza komplikasyonları görülür (Boersma ve ark., 2008; McGee ve Gould, 2003; Teja ve ark., 2024; Tsotsolis ve ark., 2015).

KDE'lerin çoğunluğu bakterilerden olmaktadır (Verway ve ark., 2022). Bakteriyemi, kan dolaşımında patojen bakterilerin invazyonu ve persistansı olarak tanımlanır. Bakteriyemi geçici, asemptomatik bir enfeksiyondan yaşamı tehdit eden bir KDE'ye kadar değişebilir (Smith ve Nehring, 2024). Asemptomatik bakteriyemi konakta daha az hasara neden olur. Patojenlerin virülans faktörleri patogeneze önemli rol oynamaktadır. Yapısal faktörler (kapsül, hücre duvarı komponentleri, pili ve fimbrialar) ve salgısal faktörler (toksinler, enzimler ve sideroforlar) bakterilerin konakta yerleşmesini ve çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Bu virulan faktörlerin bakterilerin konak savunma mekanizmalarından kaçmasına da yardımcı olduğu belirtilmektedir. Bakteriler konak savunma sistemlerini farklı yollarla aşabilmektedir. Fagositozdan korunma, *S. pneumoniae*'nin polisakkarit kapsülü ve *S. aureus*'un Protein A'sı, kompleman sisteminin inhibisyonu ve antikor yanıtının engellenmesi bunların başında gelir (Boero ve ark., 2022; Foster, 2005; Lambris ve ark., 2008). Özellikle biyofilm oluşumu, bakterilerin hem antibiyotiklerden hem de immün sistem hücrelerinden korunmasını sağlayarak persistan enfeksiyona yol açmaktadır.

Bakteriyemi sırasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, klinik seyrinde kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar yanıt Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınımı, proinflamatuvar mediatörler ve akut faz proteinlerinin üretimi ile karakterizedir (Jaffer ve ark., 2010). Endotel aktivasyonu sonucu vasküler permeabilite artar, koagülasyon kaskadı aktive olur ve mikrovasküler disfonksiyon gelişir (Pober ve Sessa, 2014). Sürecin ilerlemesiyle doku hasarı ve organ disfonksiyonu ortaya çıkar. Mikrovasküler hasar sonucu doku perfüzyonu bozulur, mikrotrombüsler oluşur ve iskemi-reperfüzyon hasarı gelişir. Bu

değişiklikler kardiyovasküler, renal, pulmoner ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organ sistemlerini etkiler (Dolmatova ve ark., 2021).

Candida türlerinin patogenezi, çok aşamalı ve kompleks bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu süreç başlıca *Candida*'ların konak dokularına tutunması, kolonizasyonu ve ardından invazyon aşamalarını kapsamaktadır. Normal koşullarda konakta kommensal olarak bulunan bu mikroorganizmalar, konakta immün sisteminin zayıflaması veya mikrobiyom dengesinin bozulması gibi durumlarda patojen hale gelebilmektedirler. *Candida*'ların en önemli virülans faktörlerinden birisi morfolojik değişim yeteneğidir (Mayer ve ark., 2013). Özellikle *Candida albicans*'ın (*C. albicans*) maya formundan hif formuna geçiş yapabilmesi, patojenitesi açısından kritik öneme sahiptir. Hif formu ile dokulara penetrasyonu kolaylaşır ve fagositik hücrelerden kaçışı sağlanır (Lu ve ark., 2011). Bakterilerde olduğu gibi *Candida*'larda da biyofilm patogenezi önemli bir faktördür. Biyofilmler antifungal direncin artmasına, konak immün yanıtından korunmaya ve persistan enfeksiyonların gelişmesine olur. Adezinler (Als protein ailesi, Hwp1 ve Int1) *Candida*'nın konak hücrelere tutunmasını ve invazyonunu sağlayan önemli moleküllerdir (Hoyer, 2016; Staab ve ark., 1999). *Candidalar* hidrolize edici enzimler (Secreted Aspartyl Proteinases (SAPs), Fosfolipazlar) aracılığı ile doku hasarı oluşturup invazyon sağlarlar (Ghannoum, 2000).

SKİ-KDE'de ilk aşama patojenin ekstraluminal veya intraluminal kolonizasyonudur. İlk hafta içerisinde en sık ekstraluminal kolonizasyon görülür. İntraluminal kolonizasyon uzun süredir kullanılan kateterlerde daha sık görülmektedir (Raad ve ark., 1993). Yerleştirme bölgesinden kaynaklanan SKİ-KDE'leri ekstraluminaldır ve yerleştirme bölgesinin yeterli kutanöz antisepsisi bu tür enfeksiyon riskini azaltır (Chaiyakunapruk ve ark., 2002). İntraluminal bir kaynaktan kaynaklanan SKİ-KDE'ler kateter kapakları, bağlantı aparatları veya musluklarla temas ederken aseptik teknikte bir ihlali veya infüzyonun kendisinin kontaminasyonunu yansıtır. Kolonizasyon sonrası biyofilm oluşma aşaması gelmektedir. Biyofilm mikroorganizmaları hem konak immün sisteminden hem de antibiyotiklerden korur. Lokal yanıtta nötrofil infiltrasyonu ve sitokin salınımı görülür. Sistemik bulgular asemptomatikten sepsise kadar geniş bir yelpazeye yayılır.

SKİ–KDE risk faktörleri hasta ilişkili, hasta bakımı ilişkili ve kateter ilişkili olmak üzere üç kategoride incelenir. Hasta ilişkili risk faktörleri arasında yenidoğan dönemi ve 65 yaş üzeri olmak, cilt bütünlüğünün bozulması, immüsupresyon (hematopoetik kök hücre nakli, son dönem böbrek hastalığı, HIV/AIDS, kritik hastalık, siroz), komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, yapısal akciğer hastalıkları, obstrüktif üropati) ve aktif sekonder enfeksiyon varlığı bulunmaktadır (Cabrero ve ark., 2023; Pandit ve ark., 2021). Hasta bakımı ilişkili risk faktörleri arasında hasta başına düşen personel yetersizliği, hijyen kurallarına uyulmaması, kateter takılması sırasında asepsi kurallarına uyulmaması ve bundle uygulamasının olmaması yer almaktadır. Yerleştirme bölgesinden kaynaklanan enfeksiyonlar ekstraluminaldır ve yeterli kutanöz antisepsi bu riski azaltır (Safdar ve ark., 2002). Kateter ilişkili risk faktörleri arasında kateter malzemesi (polytetrafluoroethylene, poliüretan, polivinil klorür), kateter tipi (implante, balon uçlu, perkütan), lümen sayısı ve çapı, kullanım amacı, lokalizasyon (santral, periferik, femoral, juguler, subklavyen), kullanım süresi ve takılma ihtiyacı (acil/elektif) bulunmaktadır. Çok lümenli kateterlerin tek lümenli kateterlere göre, femoral ve juguler yerleşimin subklavyen yerleşime göre, tünelli olmayan kateterlerin tünelli kateterlere göre daha yüksek enfeksiyon riski taşıdığı ve 7 günü aşan kullanım süresinin riski artırdığı bildirilmektedir (Cabrero ve ark., 2023; Safdar ve ark., 2002; Zaroni ve ark., 2021).

KDE'lerin başlıca bakteriyel patojenleri *S. aureus*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *K. pneumoniae* ve koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) türleri; fungal patojen ise *C. albicans*'tır. Sık görülen diğer KDE etkenleri arasında Gram pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) ve *S. pneumoniae*; Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Enterobacter* türleri; mantarlardan ise *Nakaseomyces glabrata* (*N. glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) ve diğer *Candida* türleri bulunmaktadır (Holmes ve ark., 2024).

Kültür bazlı yöntemler, KDE'lerde etken mikroorganizmayı tanımlamak için altın standart olarak kabul edilmektedir (Rhodes ve ark., 2017). Kan kültürü için, sıkı cilt dezenfeksiyonu sonrasında, aerobik ve anaerobik kan kültürü en az iki set olarak (şişe başına 10–20 mL) alınması önerilmektedir. Kültür için kan örneği periferik bir

venden alınamıyorsa, farklı kateter lümenlerinden ≥ 2 kan örneği alınması önerilmektedir. SKİ-KDE tanısı için Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) kılavuzundaki öneriler kantitatif kan kültürü yöntemi, diferansiyel zaman yöntemi ve kateter ucu kültürü yöntemi olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır. Kantitatif kan kültürü yönteminde santral kateterden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın üremesi ve santral kateterden alınan örnekte koloni sayısının periferik venden alınan örneğe göre en az 3 kat fazla olması gerekmektedir. Diferansiyel zaman yönteminde (DTP: Differential Time to Positivity) santral kateter ve periferik venden alınan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın üremesi ve santral kateterden alınan örnekte üreme zamanının periferik vene göre en az 2 saat önce olması önerilmektedir. Kateter ucu kültürü yönteminde ise periferik kan kültüründe üreyen mikroorganizma ile kateter ucu kültüründe üreyen mikroorganizmanın aynı olması ve kateter ucu kültüründe ≥ 15 Colony forming unit (CFU) üreme olması SKİ-KDE'yi düşündürmektedir (Mermel ve ark., 2009).

KDE'lerin güncel tedavi yaklaşımı, iki temel bileşenden oluşur. İlki, enfeksiyona neden olan patojene karşı in vitro etkinliği kanıtlanmış antimikrobiyal ajanların uygun dozda ve sürede kullanılmasıdır. İkincisi ve eşit derecede önemli diğer bileşen ise enfeksiyon kaynağının kontrol altına alınmasıdır (Holmes ve ark., 2024). Kaynak kontrolü, enfeksiyonun tipine ve lokalizasyonuna göre çeşitli müdahaleleri kapsar. Bu müdahaleler arasında enfekte intravasküler kateterlerin çıkarılması, çeşitli vücut bölgelerindeki apselerin drenajı ve dekompresyon işlemleri yer alır. Örneğin, intraabdominal veya yumuşak doku apselerinin perkütan ya da cerrahi drenajı, plevral boşluktaki ampiyemin boşaltılması, tıkanmış genitoüriner ve hepatobiliyer sistemlerin dekompresyonu gibi işlemler gerekebilir. Tedavi başarısı bu iki bileşenin doğru şekilde uygulanmasına bağlıdır. Günümüzde uygulanan tedavi süresi ve uygulama yolu büyük ölçüde geçmiş deneyimlere dayanmaktadır. Tedavi seçiminde, uygun hastalarda intravenöz tedaviye alternatif olarak, biyoyararlanımı yüksek oral antibiyotikler tercih edilebilir (Iversen ve ark., 2019; Kawasuji ve ark., 2023; Sutton ve ark., 2020).

Antimikrobiyal tedavide genel prensip, tekli ajan kullanımıdır. Rutin kombinasyon tedavisi, bakteri eliminasyonunu hızlandırabilmesine rağmen, hasta sonuçlarında anlamlı bir iyileşme sağlamamakta ve ilaç toksisitesi riskini artırabilmektedir (Babich ve ark., 2021; Cosgrove ve ark., 2009; Kaye ve ark., 2023; Tong ve ark., 2020). Bununla birlikte, özellikle MDR olan patojenlerin neden olduğu ve kaynak kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyon tedavisi gerekebilir.

KDE’de optimal antibiyotik seçimi, üç temel faktörün kapsamlı değerlendirmesini gerektirir: hasta özellikleri, etken mikroorganizma ve klinik tablo. Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen in vitro duyarlılık testleri, antibiyotiklerin patojen üzerindeki etkinliğini göstermekle birlikte, klinik çalışmalarda aynı etkinlik saptanamamaktadır. Spesifik antibiyotik seçiminin morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkiler yaratabilmektedir (McDanel ve ark., 2015). Özellikle tedavisi güç patojenlerin neden olduğu veya kaynak kontrolünün optimal yapılamadığı enfeksiyonlarda, antimikrobiyal ajan seçimi kritik önem taşır. Bu durumlarda uygun olmayan antibiyotik seçimi, enfeksiyonun tekrarlama riskini artırabilir ve zaman içinde direnç gelişimine yol açabilir (Albin ve ark., 2018). İmmün yetmezliği olan hastaların (nötropeni, HIV enfeksiyonu veya immünosüpresif tedavi alanlar) tedavi planlaması, özel bir risk değerlendirmesi gerektirir. Bu hasta grubu, sık hastane yatışları ve tekrarlayan antibiyotik kullanımları nedeniyle MDR olan bakteriyel enfeksiyonlara, aynı zamanda bozulmuş immün yanıt nedeniyle invaziv mantar enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadır. Antimikrobiyal tedavide diğer bir önemli konu antibiyotik dozajının ve verilen antibiyotiğin enfekte bölgeye yeterli konsantrasyonda ulaşabilmesidir. Kemik ve eklem dokusu, santral sinir sistemi ve alveoller, belirli ilaçların penetrasyonunun güç olduğu anatomik bölgelerdir (Nau ve ark., 2010; Thabit ve ark., 2019). KDE'leri önlemede sağlık çalışanlarının el hijyenine uyması birincil öneme sahiptir. Hasta ile her temastan önce ve sonra ellerin uygun prosedürle yıkanması veya alkol içerikli dezenfektanların kullanılması şarttır. Kateter uygulamalarında aseptik tekniğe kesinlikle uyulmalı ve mümkünse tek lümenli kateterler tercih edilmelidir (Maki ve ark., 2006). SVK’lerin yerleşiminde femoral ven kullanımından kaçınılmalıdır (Ishizuka ve ark., 2009). Kateterlerin rutin değişimi yerine sadece endikasyon varlığında değiştirilmesi önerilmektedir.

CDC kılavuzlarında ve Sağlık bakanlığı tarafından yayımlanan SKİ-KDE önleme paketlerinin uygulanması enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltır. Bu paketler kanıta dayalı uygulamaları içerir ve düzenli olarak güncellenir. Sağlık personeline düzenli eğitimler verilerek enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda farkındalık artırılmalıdır. Enfeksiyon oranları sürekli takip edilmeli ve alınan önlemlerin etkinliği değerlendirilmelidir.

Steril malzeme kullanımı, uygun antiseptik solüsyonların seçimi ve maksimum bariyer önlemlerinin alınması da enfeksiyon kontrolünde kritik öneme sahiptir. Tüm bu önlemlerin bir bütün olarak uygulanması, KDE'lerin önlenmesinde başarı sağlar. Bu sayede hasta mortalitesi ve morbiditesi azalır, hastanede yatış süreleri kısalır ve tedavi maliyetleri düşer (Siddiqui, 2015). Özellikle YBÜ'lerde bu önlemlere sıkı bir şekilde uyulması hayati önem taşır. Kateter takılması sırasında ve bakımında dikkat edilecek noktalara dair IDSA tarafından hazırlanan kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi kılavuzu tabloda verilmiştir (O'Grady ve ark., 2011; Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. İntravasküler kateter ilişkili enfeksiyonların önlenmesi kılavuzunda yer alan kateter yerleştirme ve bakımı uygulamaları (IDSA 2011 rehberinden uyarlanmıştır)

Kateter yerleştirme sırasında	Kateter bakımı sırasında
El Hijyeni: • Alkol bazlı dezenfektan veya antimikrobiyal sabunla 20-30 saniye • Eldiven giymeden önce eller kurutulmalı Kateter Yeri Seçimi: • Subklavian ven tercih edilmeli • Femoral venden kaçınılmalı • Ultrason kılavuzluğu kullanılmalı Cilt Antisepsisi: • %0.5-2 klorheksidin + alkol • Alternatif: Povidon iyot veya %70 alkol • Antiseptik kuruması beklenmeli Maksimal Bariyer Önlemleri: • Personel: Steril önlük, eldiven, bone, maske • Hasta: Steril örtü ile kapatılmalı	El Hijyeni: • Her erişimden önce ve sonra alkol bazlı dezenfektan veya antimikrobiyal sabun Günlük Değerlendirme: • Kateter gerekliliği gözden geçirilmeli • Endikasyon kalktığında çıkarılmalı • Giriş yeri enfeksiyon açısından değerlendirilmeli Bağlantı Noktaları: • Her erişim öncesi en az 30 saniye antiseptikle dezenfekte edilmeli • Antiseptik kuruması beklenmelidir Pansuman Değişimi: • Şeffaf örtü: 7 günde bir • Steril spanç: 2 günde bir • Kirlenme/ıslanma durumunda hemen değiştirilmeli İnfüzyon Setleri Değişimi: • Lipid içermeyen: 96 saatte bir • Lipid içeren: 24 saatte bir • Kan ürünleri: 4 saatte bir • Propofol: 6-12 saatte bir

2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), üriner sistemin (üretra, mesane, üreter ve böbrekler) normalde steril olan kısımlarına mikroorganizmaların, genellikle bakterilerin yerleşmesi ve invazyonu ile oluşan klinik durumdur. İYE'ler, klinik görünüm ve risk faktörlerine göre komplike ve komplike olmayan olmak üzere iki temel grupta değerlendirilmektedir. Komplike olmayan İYE'ler, yapısal ve nörolojik açıdan normal üriner sisteme sahip, genç, sağlıklı, gebe olmayan kadınlarda ortaya çıkan, altta yatan risk faktörü bulunmayan ve tedaviye olumlu yanıt veren enfeksiyonlardır. Komplike İYE'ler ise yapısal veya fonksiyonel üriner sistem bozukluğu olan, immüsupresif durumdaki hastalarda, erkeklerde, gebelerde, ileri yaş grubunda, üriner kateter kullanımında, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ve tedaviye dirençli veya tekrarlayan olgularda görülen enfeksiyonları içermektedir. Bu enfeksiyonlar genellikle daha ağır seyretmekte ve tedavisi daha karmaşık olmaktadır. İYE'ler ayrıca toplum kaynaklı ve sağlık hizmeti ilişkili olarak da gruplandırılabilir. Toplum kaynaklı İYE'ler, hastaneye yatıştan önce veya yatışın ilk 48 saatinde ortaya çıkan, son 90 günde hastane yatış öyküsü olmayan ve sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörleri taşımayan hastalarda gelişen enfeksiyonlardır. Sağlık hizmeti ilişkili İYE'ler ise hastaneye yatıştan 48 saat sonra ortaya çıkan, yatış sırasında inkübasyon döneminde bulunmayan ve özellikle üriner kateter kullanımı ile bağlantılı olan enfeksiyonlardır (Flores-Mireles ve ark., 2015; Foxman, 2014).

SBİE'ler arasında Kİ-İYE önemli bir yer tutmaktadır. Bu enfeksiyonlar hastaların hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerini yükseltmekte, hastalık ve ölüm oranlarını artırmakta ve uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Yoğun bakımda görülen İYE'lerin büyük çoğunluğu kateter ilişkilidir (Bagshaw ve Laupland, 2006). Kİ-İYE'lerin bir kısmı asemptomatik olarakta görülmekte ve bu durumda antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. İYE'ler, global ölçekte yılda yaklaşık 150 milyon kişiyi etkileyen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardır (Stamm ve Norrby, 2001). Komplike İYE'ler özellikle, hastaneye yatışların yaygın bir sebebi olarak sağlık sistemlerine büyük bir maliyet yükü getirmektedir. Sağlık hizmeti ilişkili İYE'lerin yaygınlığı %1,4 ile %5,1 arasında değişmektedir ve bunların çoğunluğu kateterle ilişkili İYE'lerdir (R. Öztürk ve Murt, 2020). Hastanede yatan yetişkin hastaların yaklaşık %12-16'sında hastanede yatışları sırasında bir noktada

kalıcı idrar sondası bulunur ve kalıcı idrar sondası takılı kaldığı her gün, Kİ-İYE kapma riski %3-7 artar (Lo ve ark., 2014).

Gastrointestinal sistem florası kaynaklı bakteriler (özellikle *E. coli*) periüretal bölgeye yerleşir. Periüretal bölgede çoğalma ve kolonizasyon gerçekleşir. Vajinal pH değişiklikleri ve lokal flora değişimleri kolonizasyonu kolaylaştırır (Flores-Mireles ve ark., 2015). Kolonize bakteriler üretral meatustan üretraya giriş yapar. Cinsel ilişki, kateterizasyon gibi mekanik faktörler bakterilerin asendan geçişini kolaylaştırır. Üretranın kadınlarda daha kısa olması bu süreci hızlandırır (McLellan ve Hunstad, 2016). Kateterizasyon süresi uzadıkça İYE riski artmaktadır. 30 günlük kateterizasyonda bakteriüri riski %100'e yaklaşmaktadır (Li ve ark., 2019). Patojen üriner sistemde bulunan yabancı cisimler üzerinde biyofilm oluşturur. Biyofilm oluşumu ile bakteriler konak immün yanıtı ve antimikrobiyal ajanların etkisinden korunur. Bakteriyel toksinler epitel hasarına neden olur. Sitokin ve kemokin salınımı artar. Nötrofil infiltrasyonu başlar. Piyüri oluşur. Lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt gelişir (Abraham ve Miao, 2015).

İYE'lerin etken patojenleri; hastane kaynaklı olup olmama, komplike olma durumu, yaş, cinsiyet, immün sistem fonksiyonu ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir. İYE'lerin hem komplike hem de komplike olmayan türlerinde en yaygın etken *E. coli*'dir. Komplike olmayan İYE'de görülen diğer etkenler sırasıyla *K. pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *E. faecalis*, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *Candida* türleri olarak sıralanmaktadır. Komplike İYE'lerde ise *E. coli*'den sonra en sık görülen etkenler sırasıyla *Enterococcus* türleri, *K. pneumoniae*, *Candida* türleri, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* ve grup B Streptokok'tur (Flores-Mireles ve ark., 2015). İdrar kültüründe *S. aureus* üremesi durumunda başka odaktan hematogen yayılım göz önünde bulundurulmalıdır. Son çalışmalarda MRSA, MDR *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* sıklığında artış görülmektedir (Naghavi ve ark., 2024). İnvaziv mantar enfeksiyonlarının sıklığı artış göstermektedir. Özellikle *Candidozyma auris* (*C. auris*) gibi yeni ortaya çıkan türlerde artış görülmektedir (J. Rhodes ve Fisher, 2019).

Tanıda kullanılacak testler klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. İYE tanısında tek başına piyüri veya bakteriüri yeterli değildir. Piyüri hastada enfeksiyon

olmadan da görülebilmektedir. İdrar kültürü altın standart tanı yöntemidir. Kateteri olmayan hastada mümkünse taze miksiyon orta akım idrar gönderilmesi önerilir. Üriner kateteri olan hastada bakterilerin kateter kolonize olması nedeniyle kateter değişimi sonrası idrar kültürü örneği alınmalıdır.

Tedavi idrar kültürü sonucuna şekillendirilmelidir. Komplike olmayan sistitte antibiyotiklere göre optimal tedavi süreleri belirlenmiştir. Nitrofurantoin 5 gün, Trimetoprim sulfametoksazol (TMP/SMX) 3 gün, florokinolonlar 3 gün, fosfomisin tek doz ve pivmesilinam 3 gün olarak önerilmektedir. Beta-laktamlar ve aminoglikozidler için kesin tedavi süresi belirlenmemiş olmakla birlikte, oral beta-laktamlar için 5 günlük tedavi uygun görünmektedir. Akut piyelonefritte Florokinolonlarla 5-7 gün, optimize edilmiş beta-laktamlarla 7 günlük tedavi önerilmektedir. Kİ-İYE’de optimal tedavi süresi için yeterli kanıt olmamakla birlikte, 5-7 günlük tedavi çoğu vaka için yeterli görünmektedir. Tedavide kateterin değiştirilmesi veya çıkarılması önemlidir. İYE’ye sekonder bakteriyemide randomize kontrollü çalışmalar, 7 günlük tedavinin 14 günlük tedavi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Kaynak kontrolünün sağlanması durumunda 7 günlük tedavi yeterlidir. Asemptomatik bakteriüride gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır. Sadece gebelikte ve ürolojik girişim öncesinde tedavi düşünülmelidir. Gebelikte 3-5 günlük tedavi, ürolojik girişimlerde tek doz profilaksi yeterlidir. MDR olan organizmalarda tedavi süresi, dirençli olmayan organizmalardaki sürelerden farklı olmamalıdır. Önemli olan, kullanılan antibiyotiğin etkili olması ve gerekli kaynak kontrolünün sağlanmasıdır. Tedavi süresi, enfeksiyonun yerine ve klinik şiddetine göre belirlenmelidir (Nelson ve ark., 2024).

Kİ-İYE’de kateterizasyonun sadece kesin endikasyon varlığında uygulanması en temel önlemdir. Günlük kateter gerekliliğinin değerlendirilmesi ve mümkün olan en erken dönemde çıkarılması önerilmektedir. Alternatif yöntemler (kondom kateter, aralıklı kateterizasyon) uygun hastalarda tercih edilmelidir. Kateter yerleştirilmesi sırasında aseptik teknik kullanımı zorunludur. Steril eldiven, örtü ve antiseptik solüsyonların kullanımı enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Kapalı drenaj sisteminin korunması ve gereksiz sistem açılmalarından kaçınılması önemlidir. Sağlık personelinin düzenli eğitimi, standart protokollerin uygulanması ve el hijyeni

uyumunun artırılması enfeksiyon oranlarını düşürmektedir. Düzenli sürveyans programları, enfeksiyon oranlarının takibi ve erken müdahale için önemlidir. Kateter günlerinin kaydedilmesi ve düzenli değerlendirme yapılması gerekmektedir. Antimikrobiyal kaplı kateterler, gümüş alaşımlı kateterler ve biyofilm oluşumunu engelleyen yeni materyaller enfeksiyon riskini azaltabilmektedir (Kanti ve ark., 2022; Zhao ve ark., 2024). Ancak maliyet etkinlik analizleri ve antimikrobiyal direnç göz önünde bulundurulmalıdır. İdrar torbasının mesane seviyesinin altında tutulması, düzenli boşaltılması ve yerle temasının engellenmesi önemlidir. Torba değişimi sadece kontaminasyon durumunda önerilmektedir.

2.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları epidermisten başlayarak yüzeysel fasyaya kadar uzanan kutanöz ve subkutanöz doku katmanlarını etkileyen, polimikrobiyal karakterde olabilen enfeksiyöz patolojilerdir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları nadir görülen ancak potansiyel olarak mortalite ve morbidite oluşturan enfeksiyonlardır. Yoğun bakımlarda takipli hastalarda en sık dekübit ülseri şeklinde görülmektedir. Bu enfeksiyonlar, anatomik lokalizasyonlarına ve invazyon derinliklerine göre farklı klinik prezentasyonlar gösterebilmektedir. Yumuşak doku enfeksiyonları için IDSA tarafından pürülan ve pürülan olmayan enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmakta ve her biri hafif, orta şiddette ve şiddetli olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Pürülan enfeksiyonlarda hafif tabloda insizyon ve drenaj yeterlidir. Orta şiddette enfeksiyonlar sistemik bulgularla seyreder. Şiddetli enfeksiyonlar ise insizyon ve drenaja rağmen oral antibiyotik tedavisine yanıtızsız kalan veya 38°C üzerinde ateş, taşikardi (kalp hızı >90/dakika), takipne (solunum hızı >24/dakika), anormal lökosit sayısı (>12.000 veya <4.000 hücre/ μ L) gibi sistemik bulgular gösteren ya da immünsupresif hastalarda görülür. Pürülan olmayan enfeksiyonlarda hafif tablo tipik selülit veya erizipel şeklindedir. Orta şiddette enfeksiyonlar sistemik bulgularla seyreden selülit veya erizipel vakalarını kapsar. Şiddetli enfeksiyonlar oral antibiyotik tedavisine yanıtızsız kalan, sistemik bulgular gösteren, immünsupresif olan veya büllöz lezyonlar, deri nekrozu, hipotansiyon veya organ disfonksiyonu gibi derin doku tutulumu bulgularının eşlik ettiği hastalarda görülür (Stevens ve ark., 2014).

DYDE sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Hem ayakta tedavi edilen hem de nazokomiyal enfeksiyonlar arasında karşılaşılan en yaygın enfeksiyonlardandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde özel sağlık sigortasına sahip 0-64 yaş arasındaki yaklaşık 50 milyon kişinin incelendiği retrospektif kohortta yatan ve ayakta hastalar değerlendirmeye alınmış. DYDE vaka sayısı 2,3 milyon olarak saptanmış. Bu rakam, aynı dönemde görülen İYE ve pnömoni vakalarının oldukça üzerinde olduğu saptanmıştır (Miller ve ark., 2015).

Bası yarası (dekübit ülseri), YBÜ'lerde sık görülen ve önemli bir morbidite nedeni olan klinik durumdur. Patogenezinde birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Temel patofizyolojik mekanizma, doku üzerine uygulanan basınç sonucu kapiller kan akımının bozulmasıdır. Uzamış basınç, doku hipoksisi ve iskemiye yol açar. İskemik dokunun yeniden kanlanması sırasında oluşan reperfüzyon hasarı, serbest radikal üretimi ile doku hasarını artırır (Pan ve ark., 2023). Mekanik faktörler arasında basınç ve sürtünme kuvvetleri yer alır. Bu kuvvetler, doku deformasyonuna ve hücresel düzeyde mekanik strese neden olur. Özellikle kemik çıkıntıları üzerindeki dokular bu açıdan risk altındadır (Schwartz ve Gefen, 2019). Bası yarası gelişiminde immobilizasyon, mekanik ventilasyon, vazopressör ilaç kullanımı ve hemodinamik instabilite önemli risk faktörleridir. Malnütrisyon doku bütünlüğünü ve yara iyileşmesini olumsuz etkilerken, nem ve inkontinans cildin maserasyonuna neden olarak bası yarası riskini artırmaktadır. Diyabet ve periferik vasküler hastalıklar ise doku perfüzyonunu bozarak bası yarası gelişimini kolaylaştırmaktadır (Edsberg ve ark., 2016).

Bası yaralarının önlenmesi ve tedavisi için patogenezin iyi anlaşılması kritik önem taşır. Risk faktörlerinin erken tanınması ve uygun önlemlerin alınması, yara gelişimini önlemede temel yaklaşımdır. Pozisyon değişikliği, basınç azaltıcı yüzeyler, nem kontrolü ve optimal beslenme desteği, önleyici stratejilerin temelini oluşturur (Alderden ve ark., 2011). Bası yaraları sağlık bakımı ile ilgili hizmetlerde daha sık görülmesi ve takibi gerekli bir durumdur.

DYDE'lerin mikrobiyolojisi oldukça karmaşık ve tanısı zordur. Özellikle selülitte enfekte bölgeden alınan kültürün başarısı %5-40 gibi düşük oranlardadır ve kan kültürlerinin verimi %5'in altındadır (Stevens ve ark., 2014). Bu nedenle gerçek

etken dağılımını belirlemek oldukça güçtür. Gram pozitif bakteriler, DYDE'lerde en sık görülen patojenlerdir. Bunlar arasında en yaygın etken *S. aureus*'tur ve bunu streptokoklar takip eder. Özellikle MRSA önemli bir sorun haline gelmiştir. Gram negatif patojenlere ise genel olarak hastane kaynaklı enfeksiyonlarda daha sık rastlanır. Bu patojenler özellikle karın duvarı cerrahi alan enfeksiyonları ile anal ve perineal bölge enfeksiyonlarında görülme eğilimindedir. Polimikrobiyal enfeksiyonların görülme sıklığı farklı çalışmalarda %10-24 arasında değişmektedir ve bu enfeksiyonlar da hastane kaynaklı vakalarda daha sık görülür (Lipsky ve ark., 2014; McGinnis ve ark., 2009). Bu tür enfeksiyonlarda tedavi başarısızlığı riski daha yüksektir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık saptanan etken *E. coli* olmuştur. Sıklığına göre etkenler; *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) şeklinde sıralanmıştır (İ. Öztürk ve Öztin, 2020).

Dekübit ülserinin tanısı, kapsamlı bir klinik değerlendirme ile başlar. Tanı sürecinde cilt bütünlüğü incelenir, yaranın lokalizasyonu, boyutu ve derinliği belirlenir. Doku hasarı Evre I'den IV'e kadar evrelendirilir. Yara yatağı değerlendirilir, eksüda miktarı ve özellikleri incelenir, enfeksiyon belirtileri araştırılır. Görüntüleme yöntemleri tanıda önemli rol oynar. Ultrasonografi ile yumuşak doku hasarının kapsamı belirlenir. Gerekli durumlarda X-ray ile kemik tutulumu değerlendirilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle derin doku hasarını ve osteomyeliti değerlendirmek için kullanılır. Laboratuvar testleri tanıyı desteklemek için kullanılır. Enfeksiyon şüphesi varsa yara kültürü alınır. Kemik tutulumu düşünülüyorsa kemik biyopsisi gerekebilir.

Dekübit tedavisinin temelinde basınç azaltma ve pozisyon değişikliği yer alır. Hasta 2-3 saatte bir pozisyonu değiştirilmeli, özel basınç azaltıcı yataklar ve minderler kullanılmalıdır. Basınç noktaları desteklenmelidir. Yara bakımı tedavinin önemli bir parçasıdır. Yara düzenli olarak temizlenmeli ve uygun pansuman yapılmalıdır. Nekrotik doku debride edilmeli, enfeksiyon kontrol altına alınmalı ve yarada uygun nem dengesi sağlanmalıdır. Beslenme desteği iyileşme sürecinde kritik öneme sahiptir. Protein alımı artırılmalı, yeterli kalori desteği sağlanmalıdır. Sıvı dengesi

korunmalıdır. Enfeksiyon kontrolü için düzenli yara bakım yapılmalı, gerektiğinde sistemik veya topikal antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Pansumanlar aseptik tekniklerle yapılmalıdır. Destekleyici tedavi yöntemleri fizik tedavi uygulamalarını, elektrik stimülasyonunu, negatif basınçlı yara tedavisini ve hiperbarik oksijen tedavisini içermektedir. Önleyici yaklaşımlar kapsamında düzenli cilt bakımı ve temizliği gerçekleştirilmeli, nem dengesi korunmalı, cilt periyodik olarak incelenmeli ve risk faktörleri kontrol edilmelidir.

2.6. Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal direnç (AMD), mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanların bakteriyostatik veya bakterisidal etkilerine karşı geliştirdikleri moleküler adaptasyon mekanizmalarının sonucunda ortaya çıkan fenotipik ve/veya genotipik transformasyonlardır. Bu transformasyonlar, mikroorganizmaların terapötik antimikrobiyal konsantrasyonlarda bile canlılıklarını ve replikasyonlarını sürdürebilmelerine olanak tanır (Blair ve ark., 2015). Son kanıtlar, AMD'nin 2019'da yaklaşık 5 milyon ölümle ilişkili olduğunu ve bunların 1,27 milyonunun doğrudan AMD'den kaynaklandığını, çoğunluğunun Sahra Altı Afrika ve Asya'da olduğu tahmin edilmektedir (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

2.6.1. Bakteriyel direnç mekanizmaları

Bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı geliştirdiği majör direnç mekanizmalarından biri enzimatik inaktivasyon ve modifikasyondur. Patojen mikroorganizmalar spesifik enzimler aracılığıyla antimikrobiyal bileşiklerin moleküler yapısını değiştirerek farmakolojik aktivitelerini inhibe eder veya elimine ederler (Blair ve ark., 2015). Bu mekanizma özellikle beta-laktam antibiyotiklerini hidrolize eden beta-laktamaz enzimleri ile gözlenir. Aminoglikozid modifiye edici enzimler, kloramfenikol asetiltransferazlar ve eritromisin esterazlar da antimikrobiyal direnç gelişiminde kritik rol oynar (Munita ve Arias, 2016). Beta-laktamaz enzimlerinin sınıflandırılmasında moleküler yapı ve amino asit sekanslarını temel alan Ambler sınıflandırması en yaygın kullanılan sistemdir ve enzimleri dört ana sınıfa ayırır (Bush ve Jacoby, 2010). Sınıf A beta-laktamazlar, "Temoniera" (TEM), "sulfhydryl variable" (SHV) ve "cefotaximase-Munich" (CTX-M) gibi en yaygın serin beta-laktamazlarını kapsayarak penisilinleri ve sefalosporinleri parçalar

ve klavulanik asit ile inhibe edilebilir. Sınıf B metallo-beta-laktamazlar olan "Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase" (VIM), "imipenemase" (IMP) ve "New Delhi metallo-beta-lactamase" (NDM), aktif bölgelerinde çinko iyonu içerir, karbapenemleri parçalama yeteneğine sahiptir ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile inhibe edilir. Sınıf C beta-laktamazlar "ampicillinase C" (AmpC) sefalosporinlere karşı yüksek direnç geliştirir ve klavulanik asit ile inhibe edilemez. Sınıf D beta-laktamazlar "oxacillinase" (OXA) tipi karbapenemleri bozar, klavulanik asit ile zayıf inhibe olur ve özellikle *Acinetobacter* türlerinde bulunur (Sawa ve ark., 2020). Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) önemli bir enzim ailesidir. TEM grubu 220'den fazla türevi ile en geniş üyedir, SHV grubu özellikle *K. pneumoniae*'da yaygındır, CTX-M grubu sefotaksime karşı özel etkinlik gösterir, OXA grubu *P. aeruginosa*'da sık görülür ve "Pseudomonas extended resistant" (PER), "Vietnamese extended-spectrum beta-lactamase" (VEB), "Guiana extended-spectrum beta-lactamase" (GES) grupları daha az yaygındır (Bradford, 2001). GSBL'ler özellikle Enterobacteriaceae ailesinde görülür, geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinler üzerinde etkilidir ancak karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri karşısında etkisizdir. Bu enzimatik inaktivasyon mekanizmaları klinik pratikte tedavi başarısızlığına yol açan majör faktörlerden biridir (Bush ve Jacoby, 2010).

Hedef değişikliği yoluyla antibiyotik direnci, bakterilerde önemli direnç mekanizmalarından biridir. Bu mekanizmada antibiyotiğin bağlanması gereken hedef molekülde meydana gelen yapısal değişiklikler sonucu antibiyotik etkinliği azalır veya kaybolur (Hooper ve Jacoby, 2015). Beta-laktam antibiyotiklerde penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan modifikasyonlar önemlidir. MRSA'da "methicillin resistance A" (mecA) geni aracılığıyla PBP2a üretimi ve *S. pneumoniae*'da PBP mutasyonları dikkat çekicidir (Zapun ve ark., 2017). Florokinolonlarda topoizomeraz II ve topoizomeraz IV enzimlerindeki "quinolone resistance-determining region" (QRDR) bölgesi mutasyonları dirence neden olur (Hooper ve Jacoby 2015). Makrolid-Linkozamid-StreptoGramin grubunda 23S rRNA metilasyonu ve ermA, ermB, ermC genleri rol oynar (Roberts ve ark., 1999). Aminoglikozidlerde 16S rRNA metilasyonu ve ribozomal protein S12'deki mutasyonlar, tetrasiklinlerde 16S rRNA mutasyonları ve ribozomal korunma

proteinleri direnç gelişiminde etkilidir (Connell ve ark., 2003; Garneau-Tsodikova ve Labby, 2016). Glikopeptidlerde peptidoglikan öncül moleküllerinde değişiklik ve VanA-VanG operonları aracılığıyla D-Ala-D-Ala yerine D-Ala-D-Lac veya D-Ala-D-Ser oluşumu görülür (Courvalin, 2006). Bu direnç mekanizması genellikle spontan mutasyonlar veya gen aktarımı yoluyla ortaya çıkar ve yüksek düzey dirence neden olur. Klinik açıdan tedavi başarısızlığına yol açması ve çapraz direnç gelişimine neden olması önemlidir. Tanı için fenotipik (disk difüzyon, E-test, mikrodilüsyon) ve genotipik (PCR, sekanslama, MLST) yöntemler kullanılır. Epidemiyolojik açıdan hastane enfeksiyonlarında artış, toplum kökenli dirençli suşların yayılımı ve artan ekonomik yük nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Bakterilerin hücre duvarı ve zar geçirgenliğindeki değişiklikler, antibiyotiğe karşı geliştirdikleri direncin diğer temel mekanizmalarından biridir. Bakteriler, dış membran porin proteinlerinin ekspresyonunu değiştirip ya da yapısal dönüşümler yaparak ilaçların hücreye etkisini azaltabilir. *P. aeruginosa*'da karbapenem direncinde önemli rol üstlenen "outer membrane protein D" (OprD) porin proteini kaybı ve Enterobacteriaceae familyasında yaygın gözlenen "outer membrane protein F" (OmpF) ve "outer membrane protein C" (OmpC)'nin ifade düzeylerindeki değişiklikler buna örnek olarak gösterilebilir (Bornet ve ark., 2004; Terzi ve ark., 2015). Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki bozulmalar da hücre duvarının geçirgenliğini önemli ölçüde etkiler. Özellikle lipid A ve O-antijenin yapısındaki dönüşümler ile çekirdek oligosakkaritlerindeki değişiklikler, bakterinin antibiyotiğe direnci üzerinde etkilidir (Silipo ve Molinaro, 2010). Membran yapısındaki değişiklikler ve lipid kompozisyonundaki farklılıklar antibiyotiklerin geçişine etki eden en önemli unsurlardandır. Özellikle kolistin gibi membran hedefli ilaçlara karşı direncin oluşmasında bu değişimler büyük rol oynar. Lipid A modifikasyonları ve LPS yapısındaki farklılaşmalar kolistin direncinde hayati önem taşır (Gogry ve ark., 2021). Bütün bu mekanizmalar genellikle birlikte çalışmakta ve çoklu ilaç dayanıklılığına katkı sağlamaktadır.

Bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç kazanmak için çeşitli eflüks pompa sistemleri kullanmaktadır. Bu sistemler beş ana gruba ayrılmaktadır. ATP bağlanma kaskadı (ABC) taşıyıcıları, diğer pompalardan farklı olarak ATP'nin parçalanmasından elde

edilen enerjiyi kullanarak antibiyotikleri hücre dışına aktif bir şekilde pompalar. Diğer dört pompa sistemi olan "Major Facilitator Superfamily" (MFS), "Small Multidrug Resistance" (SMR), "Resistance Nodulation Division" (RND) ve "Multidrug ve Toxic Compound Extrusion" (MATE), hücre zarında bulunan proton veya sodyum iyonlarının yoğunluk farkından kaynaklanan elektrokimyasal enerjiyi kullanarak çalışır. Bu sistemler sekonder taşıyıcılar olarak adlandırılır ve antibiyotikleri hücre dışına atarak bakterinin hayatta kalmasına yardımcı olur (Blair ve ark., 2014).

Genetik direnç mekanizmaları genel olarak 2 ana başlıkta incelenebilir. Bakterilerin kromozomlarında meydana gelen spontan mutasyonlar veya çevresel koşullara adaptasyon sonucu oluşan mutasyonlar kromozomal direncin temelini oluşturur. Bu mutasyonlar genellikle antibiyotiklerin hedef aldığı yapısal genlerde, ilaç inaktive edici enzimlerin genlerinde veya hücre geçirgenliğini etkileyen genlerde meydana gelir (Fukuda ve Hiramatsu, 1997). Kromozomal mutasyonlar sadece bakteri bölünmesiyle yavru hücrelere aktarılabilir ve diğer bakterilere yatay gen transferi ile geçemez.

Plazmidler aracılığıyla taşınan direnç genleri, bakteriler arasında yatay transfer ile aktarılabilir. Bu transfer üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir. Canlı bakteriler arasında doğrudan temas yoluyla plazmid Deoksiriboz nükleik asit'inin (DNA) aktarılması Konjugasyon olarak adlandırılır. Bu mekanizma, antibiyotik direnç genlerinin bakteriler arasında yayılmasında en sık görülen yöntemdir (Harbottle ve ark., 2006). Transformasyon, ortamda bulunan serbest DNA'nın kompetan bakteriler tarafından alınması ve genomlarına entegre edilmesidir. Bu süreç, özellikle doğal ortamlarda direnç genlerinin yayılmasında önemli rol oynar (Smith ve Lewin, 1993). Bakteriyofajlar aracılığıyla bir bakteriden diğerine genetik materyal transferine Transdüksiyon denir. Bu mekanizma özellikle *S. aureus* gibi patojenlerde direnç genlerinin yayılmasında etkilidir (Pantosti ve ark., 2007). Plazmid aracılı direnç, kromozomal dirençten farklı olarak türler arası transfer edilebilir ve çoklu antibiyotik direnci genlerini taşıyabilir. Bundan dolayı plazmid aracılı direnç klinik açıdan daha endişe verici olmaktadır.

2.6.2. Fungal direnç mekanizmaları

Azol grubu antifungaller, fungal enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur ve 1980'lerden itibaren sistemik ve yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde birincil tercih olmuştur (Sheehan, 1999). Günümüzde kullanılan başlıca azol antifungaller flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve ketokonazoldür. Mantar hücre zarının temel yapı taşı olan ergosterol, hücre zarının bütünlüğünü ve akışkanlığını sağlar ve hücre büyümesi ile bölünmesinde kritik rol oynar (Dupont ve ark., 2012). Ergosterol sentezi, "lanosterol 14- α -demethylase" (ERG11) geninin kodladığı lanosterol 14-alfa-demetilaz enzimi vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Villasmil ve ark., 2020). Azol grubu antifungaller bu enzimin aktif bölgesindeki hem grubuna bağlanarak lanosterolün demetilasyonunu engeller ve ergosterol sentezini bloke eder. Bu blokaj sonucunda 14-alfa-metil steroller birikir, zar fosfolipidlerinin düzenini ve zara bağlı enzimlerin fonksiyonlarını bozarak mantar hücresinin ölümüne yol açar (Odds ve ark., 2003). ERG11 geninin aşırı ekspresyonu önemli bir direnç mekanizmasıdır ve kullanılan ilaç miktarının yetersiz kalmasına neden olur (Flowers ve ark., 2012). Eflüks pompa sistemlerinin "Candida drug resistance 1" (CDR1), "Candida drug resistance 2" (CDR2) ve "multidrug resistance 1" (MDR1) aktivasyonu da ilaçların hücre içindeki miktarını azaltarak azol direncinde kritik rol oynar (Prasad ve ark., 2006).

Polyen grubu içerisinde en önemli ve yaygın kullanılan ilaç Amfoterisin B'dir. Sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde altın standart olarak kabul edilen Amfoterisin B, IV uygulanır. İlacın yan etkilerini azaltmak için lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks ve amfoterisin B kolloidal dispersiyon gibi lipid formülasyonları geliştirilmiştir (Hamill, 2013). Nistatin ağırlıklı olarak topikal ve oral kullanım için geliştirilmiş olup, özellikle ağız ve vajinal kandidiyazis gibi mukozal fungal enfeksiyonların tedavisinde tercih edilir (Rai ve ark., 2022). Natamisin ise daha çok göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir polyen antifungaldir. Polyen grubu antifungallere karşı en önemli direnç mekanizması, hücre membranındaki ergosterol içeriğinin değiştirilmesine dayanır (Ghannoum ve Rice, 1999). *Candida* türlerinde "C-5 sterol desaturase" (ERG3) ve ERG11 genlerindeki mutasyonlar ergosterol biyosentez yolağını değiştirerek, hücre membranında ergosterol yerine alternatif sterollerin birikmesine neden olur (Sanglard ve ark.,

2003). Membran lipid kompozisyonundaki değişiklikler ve fosfolipid/sterol oranının değişmesi de polyen antibiyotiklerin membrana bağlanmasını ve por oluşturmasını engeller (Bolard, 1986). Polyen direnci genellikle çoklu mekanizmaların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar ve klinik tedavide önemli sorunlara yol açabilir.

Ekinokandinler, antifungal tedavide kullanılan en yeni ilaç sınıfını oluşturur ve kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin olmak üzere üç önemli ajan içerir. Mantar hücre duvarının kritik bir unsuru olan 1,3-β-D-glukan sentezinin baskılanması, ekinokandinlerin etki mekanizmasını oluşturur. Direnç gelişimi genellikle "fungal 1,3-beta-D-glukan synthase 1" (FKS1) ve "fungal 1,3-beta-D-glukan synthase 2" (FKS2) genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve bu mutasyonlar 1,3-β-glukan sentaz enziminin yapısını değiştirerek ilacın bağlanmasını engeller (Perlin, 2015). *Candida* türlerinde görülen ekinokandin direnci, sıklıkla FKS hot-spot bölgelerindeki amino asit değişiklikleri ile ilişkilidir. *N. glabrata*'da görülen direnç özellikle endişe vericidir çünkü bu tür aynı zamanda azol grubu ilaçlara da direnç gösterebilmektedir (Garcia-Effron ve ark., 2009). Uzun süreli ekinokandin kullanımı ve önceki antifungal tedaviler direnç gelişimi riskini artırır. Ekinokandin direncinin gelişiminde rol oynayan diğer faktörler arasında hücre duvarı yeniden modellemesi ve biyofilm oluşumu yer alır.

Bu grubun tek üyesi flusitozin'dir (5-florositozin). Flusitozin mantar hücrelerine sitozin permeaz enzimi aracılığıyla alınır ve hücre içinde sitozin deaminaz tarafından aktif metaboliti olan 5-fluorourasile (5-FU) dönüştürülür. 5-FU daha sonra "5-fluorouridine triphosphate" (5-FUTP) ve "5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate" (5-FdUMP)'ye metabolize olur. 5-FUTP RNA sentezini bozarken, 5-FdUMP DNA sentezini inhibe eder (Vermes ve ark., 2000). İlacın seçici toksisitesi, sitozin permeaz ve sitozin deaminaz enzimlerinin sadece mantar hücrelerinde bulunmasına dayanır (Hope ve ark., 2004). Flusitozine karşı direnç, sitozin permeaz enzimindeki mutasyonlarla ilaç alımının engellenmesi, sitozin deaminaz enzimindeki değişikliklerle aktif forma geçişin önlenmesi, urasil fosforibozil transferaz enzimindeki mutasyonlar ve efflux pompa sistemleri ile ilaçların hücre dışına atılması yoluyla gelişir (Hope ve ark., 2004; Lockhart, 2019; Prakash ve ark., 2018).

Antimikrobiyal direnç sınıflandırmasında; MDR, en az üç antimikrobiyal kategoride bir veya daha fazla ajana karşı gelişen direnç olarak belirlenmiştir. Yaygın ilaca dirençli (Extensively Drug Resistant- XDR), maksimum iki antimikrobiyal kategoriye duyarlılık olarak tanımlanmıştır (bu durumda, bakteri izolatları sadece bir veya iki antimikrobiyal kategoriye hassas kalırken, kalan tüm kategorilere dirençlidir). Pan-ilâç dirençli (Pandrug Resistant- PDR), tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı tam direnç olarak ifade edilmiştir (Basak ve ark., 2016).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Anestezi ve Reanimasyon, İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Nöroloji YBÜ'lerinde gerçekleştirildi. Çalışma periyodu, DSÖ'nün COVID-19 pandemisini ilan ettiği ve Türkiye'de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden önceki iki yıllık dönem (12 Mart 2018- 11 Mart 2020) ile 9 Nisan 2022 tarihinde 31804 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren normalleşme sürecinin başladığı tarihten sonraki iki yıllık dönemi (10 Nisan 2022- 9 Nisan 2024) kapsamaktadır. Çalışmada pandemi sonrası dönem için 10 Nisan 2022 ile 9 Nisan 2024 tarihleri seçilmiş, pandeminin başlangıcı olan 11 Mart 2020 ile 10 Nisan 2022 arasındaki dönem kapsam dışı bırakılmıştır. Bu seçimin temel gerekçeleri şunlardır: 11 Mart 2020- 10 Nisan 2022 arası COVID-19 pandemisinin akut fazıdır ve bu dönemde hastane hizmetleri olağanüstü koşullarda işlemiştir. Elektif cerrahiler ertelenmiş, yoğun bakım üniteleri ağırlıklı olarak COVID-19 hastalarına ayrılmış ve hasta profili normal dönemden önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Bu atipik koşullar, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisini normal paternlerden saptırmıştır. Pandemi döneminde uygulanan olağanüstü enfeksiyon kontrol önlemleri (evrensel maske kullanımı, katı izolasyon protokolleri, yoğunlaştırılmış el hijyeni, yaygın kişisel koruyucu ekipman kullanımı) enfeksiyon insidansını ve dağılımını atipik şekilde etkilemiştir. Bu önlemler normal koşullarda sürdürülebilir değildir ve elde edilen veriler pandemi sonrası dönemle karşılaştırılabilir nitelikte değildir. Pandemi döneminde antibiyotik kullanım paternleri önemli ölçüde değişmiştir. COVID-19 hastalarında bakteriyel süperenfeksiyon endişesiyle yaygın ampirik antibiyotik kullanımı söz konusu olmuş, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımı artmıştır. Bu durum antimikrobiyal direnç paternlerini etkilemiş ve normal koşullardaki direnç profilini yansıtmayan veriler oluşturmuştur. Pandemi döneminde sürveyans sistemlerinin işleyişi ve veri kalitesi ciddi şekilde etkilenmiştir. Sağlık personelinin COVID-19 yönetimine yönlendirilmesi, enfeksiyon kontrol ekiplerinin pandemi faaliyetlerine odaklanması ve rutin sürveyans kaynaklarının azalması nedeniyle, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların kayıt ve raporlama sistemlerinde

aksamalar yaşanabilmiş olması muhtemeldir. 9 Nisan 2022 tarihli ve 31804 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanan normalleşme sürecine ilişkin düzenleme ile 10 Nisan 2022 tarihi, Türkiye'de pandeminin endemik faza geçiş döneminin başlangıcı olarak değerlendirilebilir. Bu tarihten itibaren toplumsal bağışıklığın gelişmesi ve sağlık sistemlerinin deneyim kazanması ile hastane hizmetleri normale dönüş sürecine girmiştir. Elektif cerrahiler yeniden planlanmış, yoğun bakım kullanımı normale yaklaşmış ve genel hasta akışı stabil hale gelmiştir. Bu nedenle 10 Nisan 2022 sonrası dönem pandemi öncesi koşullara daha yakın bir dönemi temsil etmektedir. Çalışmanın amacı pandemi sonrası dönemde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisini değerlendirmek olduğuna göre, homojen ve karşılaştırılabilir bir zaman diliminin seçilmesi gereklidir. Pandemi döneminin atipik koşullarının dahil edilmesi sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır ve çalışmanın odağını dağıtır. İki yıllık süre, epidemiyolojik trendleri değerlendirmek ve anlamlı istatistiksel analizler yapmak için yeterlidir. Sonuç olarak, 11 Mart 2020- 10 Nisan 2022 döneminin kapsam dışı bırakılması, bu dönemin olağanüstü koşulları, atipik hasta popülasyonu, değişken enfeksiyon kontrol uygulamaları ve güvenilirliği şüpheli sürveyans verileri nedeniyle epidemiyolojik ve metodolojik açıdan gerekçelendirilebilir. Çalışmanın pandemi sonrası stabil döneme odaklanması, daha güvenilir ve yorumlanabilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Veriler, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA), hastane enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak toplandı. UHESA sürveyans kriterlerine göre yoğun bakım enfeksiyonu tanısı alan toplam 837 hasta (pandemi öncesi: n=225, pandemi sonrası: n=612) çalışmaya dahil edildi.

Demografik veriler kapsamında hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri değerlendirilmiştir. Klinik parametreler olarak hastaların yoğun bakımda yatis süreleri, enfeksiyon gelişme zamanları, santral kateterin varlığı ve lokalizasyonu ile taburculuk durumları incelenmiştir. Mikrobiyolojik parametreler açısından enfeksiyon türü, izole edilen mikroorganizmalar, Gram boyama özellikleri, GSBL üretimi, sefoksitin tarama testi sonuçları ve antibiyogram profilleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olmak, SBİP (VİP ve Non-VİP), İYE,

DYDE ve KDE tanısı almış olmak ve yoğun bakım yatışı sürecinde gelişen ilk enfeksiyon olması dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise 18 yaş altında olmak, toplum kökenli enfeksiyonlar ve cerrahi alan enfeksiyonları olarak belirlenmiştir.

Altı farklı enfeksiyon türü (SKİ-KDE, LTD-KDE, VIP, Non-VIP, Kİ-İYE ve DYDE) ile enfekte olan hastalar arasında her bir enfeksiyon türünün oransal dağılımı belirlendi.

Çalışmamızda mikroorganizmaların tanımlanması ve izolasyonu hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Hastalardan aseptik şartlarda alınan kan kültürü örnekleri BACTEC FX otomatize kan kültür sisteminde (Becton Dickinson, ABD) inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerden %5 koyun kanlı agar ve EMB (Eozin Metilen Blue) agara pasajlar yapıldı. Diğer klinik örnekler de uygun besiyerlerine (kanlı agar, EMB agar, çikolata agar) ekilmiş ve $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 18–24 saat aerobik koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası üreyen kolonilerden öncelikle Gram boyama yapıldı. Gram boyama sonuçlarına göre VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemiyle mikroorganizmaların identifikasyonu yapıp antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. İzole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testleri, güncel European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre çalışıldı ve sonuçlar aynı kılavuzun klinik sınır değerlerine göre değerlendirildi.

Verilerin analizi için SPSS v22.0 (IBM SPSS Statistics For Windows, Version 22.0; Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma ile birlikte ortanca ve çeyreklikler kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin saptanmasında dört gözlü tablolarda; en küçük beklenen değer < 5 ise Fisher'in kesin testi, ≥ 5 ve ≤ 25 ise Yates düzeltilmeli ki-kare testi, > 25 ise Pearson ki-kare testi tercih edildi. Pandemi öncesi ve sonrası dönemler arasındaki antibiyotik direnç oranları odds ratio (OR), rölatif risk (RR) ve %95 güven aralığı (GA) ile belirlendi. Normal dağılım analizi için Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. İki grup arasındaki farkların değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t-testi, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi

uygulanmıştır. Antibiyotik kullanım verileri Poisson regresyon ile analiz edilmiştir. Bağımlı değişken olarak toplam kutu sayısı, bağımsız değişken olarak pandemi öncesi ve sonrası seçildi. Offset değişkeni olarak $\log(\text{yatak-gün})$ kullanılmıştır. Ayrıca toplam DDD (Defined Daily Dose - Tanımlanmış Günlük Doz) ve antibiyotik bazlı DDD hesaplamaları yapılmıştır. Her antibiyotik için ayrı ayrı analiz yapılmış, Rate Ratio (İnsidans Hızı Oranı), %95 güven aralıkları ve p-değerleri hesaplanmıştır. Post-hoc analizlerde, ki-kare testinde anlamlı sonuç elde edildiğinde, bu anlamlılığın hangi hücrelerden kaynaklandığını belirlemek için post-hoc testler kullanılmıştır. En yaygın yöntem olan düzeltilmiş artık değer analizi uygulanmıştır. Düzeltilmiş artık değerler, standartlaştırılmış artıkların satır ve sütun marjinal toplamalarının etkisine göre düzeltilmiş halidir ve Z-skoru olarak ifade edilir. Z değeri sıfıra yaklaştıkça gruplar arasında belirgin bir fark olmadığı anlaşılır. Negatif Z değerleri gözlenen frekansın beklenenden düşük, pozitif Z değerleri ise beklenenden yüksek olduğunu gösterir. Düzeltilmiş artık değerler $\pm 1,96$ eşik değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu eşik değerlerin dışında kalan hücreler, mutlak Z değeri 1,96'dan büyük olan hücreler, %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlayan hücreler olarak belirlenmiştir. Ayrıca ikili ki-kare testleri de uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/03/2025 tarihli E-43012747-050.04-459149-181 sayılı etik kurul karar numarası ile onay alındı.

4. BULGULAR

COVID-19 öncesi dönemde toplam 225 hasta değerlendirilirken, COVID-19 sonrası dönemde 612 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, COVID-19 öncesi dönemde hastaların %50,2'sini kadınlar (n=113), %49,8'ini erkekler (n=112) oluşturmaktadır. COVID-19 sonrası dönemde ise kadın hastaların oranı %47,5'e (n=291), erkek hastaların oranı %52,5'e (n=321) değişmiştir. Her iki dönem arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,493; OR = 0,899; %95 GA: 0,662-1,220). Taburcu durumu açısından yapılan değerlendirmede, COVID-19 öncesi dönemde hastaların %70,7'si (n=159) ölü olarak kaydedilirken, %29,3'ü (n=66) sağ olarak taburcu edilmiştir. COVID-19 sonrası dönemde ise ölüm oranı %70,4 (n=431), sağ taburcu oranı %29,6 (n=181) olarak belirlenmiştir. İki dönem arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,946; OR = 0,988; %95 GA: 0,707-1,383; Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde cinsiyet ve mortalite oranlarının istatistiksel analizi

Değişken	Pandemi öncesi (n=225)		Pandemi sonrası (n=612)		p	OR (%95 GA)
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)		
Cinsiyet	Kadın	113	50,2	291	0,493	0,899 (0,662-1,220)
	Erkek	112	49,8	321		
Taburcu durumu	Ölü	159	70,7	431	0,946	0,988 (0,707-1,383)
	Sağ	66	29,3	181		

OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

Dönemler ve cinsiyet bazında hasta yaşına ilişkin betimsel istatistikler incelendiğinde; COVID-19 öncesi dönemde kadın hastaların (n=113) ortalama yaşı $72,65 \pm 15,90$ yıl, ortanca yaşı 76,00 yıl olarak hesaplanmıştır. COVID-19 sonrası dönemde ise kadın hastaların (n=291) ortalama yaşı $74,05 \pm 13,00$ yıl, ortanca yaşı 76,00 yıl olarak saptanmıştır. COVID-19 öncesi dönemde erkek hastaların (n=112) ortalama yaşı $68,79 \pm 16,49$ yıl, ortanca yaşı 71,50 yıl olarak hesaplanmıştır.

COVID-19 sonrası dönemde ise erkek hastaların (n=321) ortalama yaşı $67,21 \pm 17,24$ yıl, ortalanca yaşı 70,00 yıl olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan olguların en genci 18, en yaşlısı ise 104 yaşında idi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde vakaların yaş dağılımı

Değişken	Cinsiyet	Sayı (n)	Ort.+SS (Yıl)	Ortanca [1.Ç-3.Ç]
Pandemi öncesi	Kadın	113	$72,65 \pm 15,90$	76,00 [66-83,5]
	Erkek	112	$68,79 \pm 16,49$	71,50 [58,25-82]
Pandemi sonrası	Kadın	291	$74,05 \pm 13,00$	76,00 [68-83]
	Erkek	321	$67,21 \pm 17,24$	70,00 [59,5-80,5]

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Toplam 837 hastanın komorbidite dağılımına bakıldığında, en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%40,6), diabetes mellitus (%31,4) ve koroner arter hastalığıdır (%23,8). KOAH %19,2 ve hiperkolesterolemi %17,9 oranında görülmektedir. En az görülen komorbiditeler ise kronik böbrek hastalığı (%7,6) ve malignitedir (%6,0). Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom bileşenleri hasta grubunda oldukça yaygın olarak saptanmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında en az bir kardiyovasküler komorbidite mevcuttur (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların komorbidite durumları

Komorbidite	Yok (n (%))	Var (n (%))
Hipertansiyon	497 (59,4)	340 (40,6)
Diabetes mellitus	574 (68,6)	263 (31,4)
Hiperkolesterolemi	687 (82,1)	150 (17,9)
Koroner arter hastalığı	638 (76,2)	199 (23,8)
KOAH	676 (80,8)	161 (19,2)
Malignite	787 (94,0)	50 (6,0)
Kronik Böbrek Hastalığı	773 (92,4)	64 (7,6)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

COVID-19 sonrası dönemde hastaneye yatıştan sonra enfeksiyon gelişme süresi ortalanca değer olarak 18,00 (10,00-30,00) günden 15,00 (9,00-25,00) güne anlamlı şekilde kısalmıştır ($p=0,004$). Ayrıca hastanede kalış süreleri de ortalanca değer olarak 48,00 (26,50-84,00) günden 36,00 (21,00-64,00) güne anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,001$; Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde hastaneye yatış sonrası enfeksiyon gelişme süresi ve hastanede kalış süresinin karşılaştırılması

Değişken	Dönem	Vaka sayısı (n)	Ort.+SS	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	P
Hastaneye yatış sonrası enfeksiyonun gelişme süresi	Covid-19 öncesi	225	24,47±23,13	18,00 [10,00-30,00]	0,004*
	Covid-19 sonrası	612	19,80±16,53	15,00 [9,00-25,00]	
Hastanede kalış süresi	Covid-19 öncesi	225	61,15±50,11	48,00 [26,50-84,00]	<0,001*
	Covid-19 sonrası	612	49,05±43,96	36,00 [21,00-64,00]	

* Mann-Whitney U Ort: Ortalama, SS: Standart sapma Ç: Çeyreklik

COVID-19 pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde hastane kaynaklı enfeksiyonların başvuru sonrası gelişme sürelerini karşılaştıran bu tabloya göre, genel olarak tüm enfeksiyon tiplerinde COVID-19 sonrası dönemde enfeksiyonların daha erken gelişme eğilimi görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak hiçbir enfeksiyon tipinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kİ-İYE'de COVID-19 öncesi ortalama 22,50 (13,25-32,25) gün iken, sonrasında 19,00 (9,00-33,00) güne düşmüştür. Bu azalma enfeksiyon tiplerine göre ilk enfeksiyonun gelişmesine kadar geçen sürede en belirgin fark olup anlamlılık eşiğine en yakın sonuçtur ($p=0,079$). SKİ-KDE'de her iki dönemde de en fazla vaka görülmüştür. COVID-19 öncesi 106 vaka varken sonrasında 239 vaka görülmüştür. Ortanca gelişme süresi 19,00 (10,75-30,25) günden 16,00 (10,00-27,00) güne düşmüş, çeyrekler arası aralık da belirgin şekilde azalmıştır, bu da pandemi sonrası dönemde enfeksiyon gelişme sürelerinin daha homojen olduğunu göstermektedir. LTD-KDE'de ve Non-VİP'te ortalama süre düşüş göstermiştir. VİP'te COVID-19 sonrası dönemde ortalama gelişme süresinde artış görülmüştür. Ortanca değerlere bakıldığında 13,00 (7,00-21,00) günden 15,00 (9,00-24,00) güne olacak şekilde bir artış vardır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonunda (DYDE) en az vaka görülmüş ve en uzun gelişme süreleri kaydedilmiştir. Pandemi öncesi dönemde 9 pandemi sonrası dönemde 18 hasta saptanmıştır ve ortalama değerler 54,00 (23,50-64,00) günden 23,50 (14,75-32,50) güne düşmüştür (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre hastaneye yatış sonrası enfeksiyon gelişme süresinin istatistiksel analizi

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi Ort. $\pm$ SS (Gün)	Pandemi öncesi Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası Ort. $\pm$ SS (Gün)	Pandemi sonrası Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
Kİ-İYE	28	30,32 $\pm$ 30,26	22,50 (13,25-32,25)	82	24,87 $\pm$ 21,17	19,00 (9,00-33,00)	0,079*
SKİ-KDE	106	24,35 $\pm$ 23,93	19,00 (10,75-30,25)	239	20,02 $\pm$ 14,01	16,00 (10,00-27,00)	0,420*
LTD-KDE	38	22,76 $\pm$ 18,81	14,50 (10,00-32,50)	107	17,46 $\pm$ 17,03	13,00 (8,00-21,00)	0,122*
Non-VİP	17	17,35 $\pm$ 9,46	16,00 (9,50-24,50)	72	14,93 $\pm$ 12,01	11,00 (7,00-19,75)	0,154*
VİP	27	18,33 $\pm$ 18,59	13,00 (7,00-21,00)	94	19,97 $\pm$ 18,87	15,00 (9,00-24,00)	0,420*
DYDE	9	46,78 $\pm$ 22,73	54,00 (23,50-64,00)	18	26,22 $\pm$ 16,82	23,50 (14,75-32,50)	0,387*

*Mann-Whitney U Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik Kİ-İYE: Kateter ilişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu, SKİ-KDE: Santral Kateter ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu, LTD-KDE: Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşım Enfeksiyonu, Non-VİP: Ventilator ilişkili Olmayan Pnömoni, VİP: Ventilator ilişkili Pnömoni, DYDE: Deri Yumuşak Doku Enfeksiyonu

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara göre hastaneye yatış sonrası enfeksiyon gelişme süreleri karşılaştırıldığında, toplam 30 farklı mikroorganizma değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, sadece iki mikroorganizmada anlamlı fark tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* için COVID-19 öncesi dönemde ortalama enfeksiyon gelişme süresi 25,00 (14,50-34,00) gün iken, COVID-19 sonrası dönemde 16,00 (9,50-25,00) güne düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Benzer şekilde *C. parapsilosis* için de COVID-19 öncesi dönemde 31,00 (26,50-34,00) gün olan enfeksiyon gelişme süresi, COVID-19 sonrası dönemde 14,00 (9,00-23,50) güne düşmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Diğer mikroorganizmalarda COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında enfeksiyon gelişme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). *C. auris*, *N. glabrata* ve *Providencia stuartii* sadece bir dönemde izole edildiğinden, bu mikroorganizmalar için dönemler arası karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara göre pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon gelişme sürelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=225)			Pandemi sonrası (n=612)			p
	Sayı (n)	Ort. $\pm$ SS (Gün)	Ortanca (1Ç/3Ç)	Sayı (n)	Ort $\pm$ SS (Gün)	Ortanca (1Ç/3Ç)	
<i>A. baumannii</i>	13	14,38 $\pm$ 9,90	11,00 (6,50 / 22,50)	101	18,70 $\pm$ 17,09	14,00 (8,00 / 22,00)	0,380*
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	17,00 $\pm$ 4,24	17,00 (14,00 / -)	1	14,00	-	1,000*
<i>C. albicans</i>	16	19,25 $\pm$ 18,82	12,00 (10,00 / 21,75)	19	22,53 $\pm$ 12,91	19,00 (14,00 / 35,00)	0,174*
<i>C. auris</i>	0	-	-	3	10,00 $\pm$ 3,00	10,00 (7,00 / -)	x
<i>C. dubliniensis</i>	1	14,00	-	1	10,00	-	x
<i>N. glabrata</i>	0	-	-	4	11,50 $\pm$ 3,11	11,50 (8,50 / 14,50)	x
<i>P. kudriavzevii</i>	1	14,00	-	0	-	-	x
<i>C. parapsilosis</i>	8	30,13 $\pm$ 10,32	31,00 (26,50 / 34,00)	9	15,56 $\pm$ 7,33	14,00 (9,00 / 23,50)	0,004*
<i>C. tropicalis</i>	2	20,00 $\pm$ 4,24	20,00 (17,00 / -)	8	17,63 $\pm$ 8,25	16,00 (11,25 / 26,50)	0,689*
<i>E. cloacae</i>	5	19,60 $\pm$ 14,83	14,00 (8,00 / 34,00)	8	26,63 $\pm$ 23,51	26,00 (6,75 / 35,75)	0,833*
<i>E. faecalis</i>	7	24,00 $\pm$ 17,07	17,00 (9,00 / 42,00)	31	15,87 $\pm$ 10,98	12,00 (8,00 / 20,00)	0,192*
<i>E. faecium</i>	3	15,00 $\pm$ 5,20	12,00 (12,00 / -)	23	16,57 $\pm$ 15,26	14,00 (8,00 / 20,00)	0,705*
<i>E. coli</i>	24	20,92 $\pm$ 22,67	14,50 (7,25 / 23,25)	69	21,75 $\pm$ 17,38	16,00 (9,50 / 29,00)	0,340*
<i>K. aerogenes</i>	7	23,43 $\pm$ 10,72	23,00 (14,00 / 31,00)	7	17,29 $\pm$ 9,32	16,00 (9,00 / 23,00)	0,259*
<i>K. oxytoca</i>	1	14,00	-	4	29,25 $\pm$ 28,05	22,50 (7,75 / 57,50)	x
<i>K. pneumoniae</i>	69	27,42 $\pm$ 20,34	25,00 (14,50 / 34,00)	141	19,15 $\pm$ 13,41	16,00 (9,50 / 25,00)	<0,001*
<i>M. morgani</i>	4	20,00 $\pm$ 19,06	12,50 (7,50 / 40,00)	1	14,00	-	0,800*
<i>P. mirabilis</i>	3	22,33 $\pm$ 5,03	23,00 (17,00 / -)	17	32,47 $\pm$ 35,47	21,00 (7,50 / 47,00)	0,765*
<i>P. penneri</i>	1	14,00	-	1	14,00	-	x
<i>P. stuartii</i>	0	-	-	3	20,33 $\pm$ 9,24	15,00 (15,00 / -)	x
<i>P. aeruginosa</i>	25	32,36 $\pm$ 27,12	22,00 (10,00 / 46,50)	69	23,87 $\pm$ 18,93	17,00 (10,00 / 32,00)	0,178*
<i>P. oryzihabitans</i>	1	14,00	-	0	-	-	x
<i>S. aureus</i>	4	18,25 $\pm$ 16,72	14,50 (4,50 / 35,75)	43	14,21 $\pm$ 11,62	10,00 (7,00 / 19,00)	0,777*
<i>S. capitis</i>	2	62,00 $\pm$ 65,05	62,00 (16,00 / .)	2	10,50 $\pm$ 3,54	10,50 (8,00 / .)	x

Tablo 4.6. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara göre pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon gelişme sürelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel analiz sonuçları (devam)

<i>S. epidermidis</i>	11	31,18 ± 56,54	14,00 (10,00 / 19,00)	11	26,73 ± 22,38	23,00 (10,00 / 33,00)	0,427*
<i>S. haemolyticus</i>	2	24,50 ± 17,68	24,50 (12,00 / -)	2	18,50 ± 12,02	18,50 (10,00 / -)	x
<i>S. hominis</i>	3	13,00 ± 8,54	12,00 (5,00/-)	9	11,22 ± 7,17	9,00 (6,00 / 14,00)	0,864*
<i>S. marcescens</i>	5	9,20 ± 4,09	8,00 (5,50 / 13,50)	11	17,09 ± 10,27	14,00 (7,00 / 28,00)	0,151*
<i>S. maltophilia</i>	3	15,33 ± 8,33	18,00 (6,00 / -)	7	29,29 ± 27,74	20,00 (7,00 / 40,00)	0,475*
<i>S. pneumoniae</i>	2	14,50 ± 9,19	14,50 (8,00 / -)	0	-	-	x

- Yeterli veri olmadığı için boş bırakılmıştır. * Mann-Whitney U Ort: Ortalama, SS: Standart sapma X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. auris*: *Candidozyma auris*; *C. dubliniensis*: *Candida dubliniensis*; *N. glabrata*: *Nakaseomyces glabrata*; *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. morganii*: *Morganella morganii*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. penneri*: *Proteus penneri*; *P. stuartii*: *Providencia stuartii*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. oryzihabitans*: *Pseudomonas oryzihabitans*; *P. kudriavzevii*: *Pichia kudriavzevii*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. hominis*: *Staphylococcus hominis*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundan elde edilen verilerde invaziv uygulamaların her iki dönemde de yüksek oranlarda devam ettiğini göstermektedir. Santral kateter kullanımı pandemi öncesinde (%77,3) ve pandemi sonrasında (%75,5) benzer oranlarda uygulanmıştır; Üriner kateter uygulaması ise her iki dönemde de yüksek seyretmiştir (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde santral kateter ve üriner kateter uygulamalarının dağılımı

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası (%)	Toplam hasta sayısı (n)
Santral kateter	174	77,3	462	75,5	636
Üriner kateter	222	98,7	609	99,5	831

Çalışmamızda toplam 636 hastanın SVK yerleşim yeri verileri incelenmiş olup, bunların 174'ü (%27,4) COVID-19 pandemi öncesi, 462'si (%72,6) ise pandemi sonrası döneme aittir. SVK yerleşim yeri dağılımı açısından değerlendirildiğinde,

pandemi öncesi dönemde juguler ven 42 hastada (%24,1), subklavyen ven 31 hastada (%17,8), femoral ven 30 hastada (%17,2) ve kalıcı diyaliz kateteri 3 hastada (%1,7) kullanılmıştır. Pandemi sonrası dönemde ise juguler ven 90 hastada (%19,5), subklavyen ven 58 hastada (%12,6), femoral ven 88 hastada (%19,0) ve kalıcı diyaliz kateteri 3 hastada (%0,6) kullanılmıştır. Pandemi öncesi dönemde 68 hastada (%39,1), pandemi sonrası dönemde ise 223 hastada (%48,3) SVK yerleşim yeri verisine ulaşılamamıştır.

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde farklı santral kateter yerleşim bölgelerine göre enfeksiyon gelişme süreleri karşılaştırıldığında, hiçbir kateter tipinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Femoral kateter için COVID-19 öncesi dönemde ortalama enfeksiyon gelişme süresi 11,00 (7,75-16,00) gün iken; COVID-19 sonrası dönemde 10,00 (6,25-15,00) gün olarak tespit edilmiştir ($p=0,384$). Subklavian kateter için COVID-19 öncesi dönemde 13,00 (10,00-18,00) gün; COVID-19 sonrası dönemde 14,00 (8,75-18,00) gün olarak bulunmuştur ($p=0,652$). Juguler kateter için ise COVID-19 öncesi dönemde 13,50 (8,00-20,00) gün; COVID-19 sonrası dönemde 13,00 (8,00-16,00) gün olarak bulunmuştur ($p=0,229$). Kalıcı diyaliz kateterinde ise her iki dönemde de sadece 3'er vaka olması nedeniyle güvenilir bir karşılaştırma yapılamamıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde, femoral kateter yerleşiminde enfeksiyon gelişme süresi diğer bölgelere göre daha kısa olup, COVID-19 pandemisinin santral kateter yerleşim bölgesine göre enfeksiyon gelişme süresini anlamlı düzeyde etkilemediği saptanmıştır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde santral kateter yerleşim bölgesine göre enfeksiyon gelişme süresinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Dönem	Vaka sayısı (n)	Ort.+SS	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
Juguler	Pandemi öncesi	42	14,67± 7,16	13,50 [8,00-20,00]	0,229*
	Pandemi sonrası	90	13,39± 7,40	13,00 [8,00-16,00]	
Subklavyen	Pandemi öncesi	31	14,68± 7,82	13,00 [10,00-18,00]	0,652**
	Pandemi sonrası	58	13,98± 6,34	14,00 [8,75-18,00]	
Femoral	Pandemi öncesi	30	12,07± 5,74	11,00 [7,75-16,00]	0,384*
	Pandemi sonrası	88	11,25± 6,14	10,00 [6,25-15,00]	
Kalıcı diyaliz kateteri	Pandemi öncesi	3	16,33± 11,84	10,00 [9,50-20,00]	x
	Pandemi sonrası	3	31,67± 32,37	21,00 [13,50-44,50]	

* Mann-Whitney U ** Bağımsız t-testi Ort: Ortalama, SS: Standart sapma Ç: Çeyreklik X: Her iki dönemde de izolat sayısının yetersiz olması (n=3) nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde YBÜ'lerin dağılımı incelendiğinde, anestezi YBÜ'leri birlikte değerlendirildiğinde COVID-19 öncesi dönemde 108 vaka (%48,0); pandemi sonrası dönemde 287 vaka (%46,9) tespit edilmiştir. Göğüs hastalıkları yoğun bakımda COVID-19 öncesi 21 vaka (%9,3) bulunurken; pandemi sonrası 90 vaka (%14,7) görülmüştür. İç hastalıkları yoğun bakımda COVID-19 öncesi 42 vaka (%18,7); pandemi sonrası 150 vaka (%24,5) kaydedilmiştir. Nöroloji yoğun bakımda ise COVID-19 öncesi 54 vaka (%24,0); pandemi sonrası 85 vaka (%13,9) saptanmıştır (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde yoğun bakım ünitelerine göre vaka dağılımı

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası (%)	Toplam hasta sayısı (n)
Anestezi YBÜ	108	48,0	287	46,9	395
Göğüs Hastalıkları YBÜ	21	9,3	90	14,7	111
İç Hastalıkları YBÜ	42	18,7	150	24,5	192
Nöroloji YBÜ	54	24,0	85	13,9	139
Toplam	225	100,0	612	100,0	837

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Çalışmaya dahil edilen pandemi öncesi ve sonrasındaki 2 şer yıllık dönemde vakaların 225'i (%26,9) COVID-19 öncesi döneme, 612'si (%73,1) ise COVID-19 sonrası döneme aittir. Her iki dönemde de SKİ-KDE en sık görülen enfeksiyon türüdür. COVID-19 öncesi dönemde SKİ-KDE vakaları tüm enfeksiyonların %47,1'ini (n=106) oluştururken, COVID-19 sonrası dönemde %39,1 (n=239) oranında görülmüştür. VİP COVID-19 öncesi dönemde %12,0 (n=27) oranında görülürken, sonrası dönemde %15,4 (n=94) oranında görülmüştür. Benzer şekilde Non-VİP COVID-19 öncesi dönemde %7,6 (n=17), sonrası dönemde %11,8 (n=72) oranında görülmüştür. Kİ-İYE COVID-19 öncesi dönemde %12,4 (n=28), sonrası dönemde %13,4 (n=82) oranında görülmüştür. LTD-KDE oranları COVID-19 öncesi %16,9 (n=38), sonrası %17,5 (n=107) oranında görülmüştür. DYDE ise COVID-19 öncesi %4,0 (n=9), sonrası %2,9 (n=18) oranında görülmüş olup her iki dönemde de en düşük oranlı enfeksiyon türüdür (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastaların pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre genel dağılımı

Değişken	Dönem	Sayı (n)	Dönem içindeki (%)
Kİ-İYE	Pandemi öncesi	28	12,4
	Pandemi sonrası	82	13,4
SKİ-KDE	Pandemi öncesi	106	47,1
	Pandemi sonrası	239	39,1
LTD-KDE	Pandemi öncesi	38	16,9
	Pandemi sonrası	107	17,5
Non-VİP	Pandemi öncesi	17	7,6
	Pandemi sonrası	72	11,8
VİP	Pandemi öncesi	27	12,0
	Pandemi sonrası	94	15,4
DYDE	Pandemi öncesi	9	4,0
	Pandemi sonrası	18	2,9

Kİ-İYE: Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu, SKİ-KDE: Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu, LTD-KDE: Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşım Enfeksiyonu, Non-VIP: Ventilator İlişkili Olmayan Pnömoni, VIP: Ventilator İlişkili Pnömoni, DYDE: Deri Yumuşak Doku Enfeksiyonu

Gram boyama özelliklerine göre genel dağılım değerlendirildiğinde, COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,033$) Gram boyanma özelliğine göre COVID-19 öncesi ve sonrası grup içi analizlerde her iki dönemde de Gram negatif bakterilerin dominant patojen grubu olduğu görülmektedir. COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakteriler %72,4 oranında izole edilirken, pandemi sonrası dönemde bu oran %72,9'a yükselmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,901$). Gram pozitif bakterilerde pandemi öncesi dönemde %15,1 olan oran, pandemi sonrası dönemde %19,8'e yükselmiş ancak bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,124$). Mantar enfeksiyonlarında ise COVID-19 öncesi dönemde %12,4 ($n=28$) olan izolasyon oranı, pandemi sonrası dönemde %7,4 ($n=45$) düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($z=-2,3$; $p=0,021$; OR = 0,558; %95 GA: 0,339-0,920). Bu bulgu pandemi öncesi dönemde mantar izolasyon olasılığının pandemi sonrası döneme göre yaklaşık 1,8 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde mikroorganizmaların Gram boyanma özelliklerinin grup içi istatistiksel analizi

Değişken	Dönem	Sayı (n)	Dönem içindeki yüzde (%)	P	OR (%95 GA)
Gram Negatif	Pandemi öncesi	163	72,4	0,901	1,021 (0,726-1,439)
	Pandemi sonrası	446	72,9		
Gram Pozitif	Pandemi öncesi	34	15,1	0,124	1,385 (0,914-2,096)
	Pandemi sonrası	121	19,8		
Mantar	Pandemi öncesi	28	12,4	0,021	0,558 (0,339-0,920)
	Pandemi sonrası	45	7,4		

OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

Gram boyanma özelliklerinin incelendiği altı farklı enfeksiyon türü arasında sadece kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Kİ-İYE’de COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakteriler yüzde 89,3 oranında baskın iken, COVID-19 sonrası dönemde bu oran yüzde 81,7’ye gerilemiştir (p=0,001). COVID-19 öncesi dönemde hiç görülmeyen Gram pozitif bakteriler, COVID-19 sonrası dönemde yüzde 18,3 oranında ortaya çıkmıştır (z=2,4). Diğer enfeksiyon türlerinde ise belirgin değişiklikler gözlenmemiştir (p>0,05; Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre Gram boyanma özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Toplam vaka sayısı (n)	Dönem	Gram negatif sayısı (n (%))	Gram pozitif sayısı (n (%))	Mantar sayısı (n (%))	P	OR (%95 GA)
Kİ-İYE	110	Pandemi öncesi	25 (89,3)	0 (0,0)	3 (10,7)	0,001	*
		Pandemi sonrası	67 (81,7)	15 (18,3)	0 (0,0)		
SKİ-KDE	345	Pandemi öncesi	67 (63,2)	21 (19,8)	18 (17,0)	0,581	*
		Pandemi sonrası	151 (63,2)	56 (23,4)	32 (13,4)		
LTD-KDE	145	Pandemi öncesi	21 (55,3)	10 (26,3)	7 (18,4)	0,557	*
		Pandemi sonrası	59 (55,1)	35 (32,7)	13 (12,1)		
Non-VİP	89	Pandemi öncesi	15 (88,2)	2 (11,8)	0	0,712	0,740(0,148-3,695)
		Pandemi sonrası	61 (84,7)	11 (15,3)	0		
VIP	121	Pandemi öncesi	26 (96,3)	1 (3,7)	0	0,896	1,167(0,116-11,628)
		Pandemi sonrası	91 (96,8)	3 (3,2)	0		
DYDE	27	Pandemi öncesi	9 (100,0)	0 (0,0)	0	0,471	**
		Pandemi sonrası	17 (94,4)	1 (5,6)	0		

Tablo 4.12. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon türlerine göre Gram boyanma özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

KI-IYE: Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu, SKI-KDE: Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu, LTD-KDE: Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşım Enfeksiyonu, Non-VIP: Ventilator İlişkili Olmayan Pnömoni, VIP: Ventilator İlişkili Pnömoni, DYDE: Deri Yumuşak Doku Enfeksiyonu aralığı * 3 farklı kategori olması nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamadığı için Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır

COVID-19 pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde GSBL pozitiflik oranları karşılaştırıldığında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Pandemi öncesi dönemde %21,0 (n=25/119) GSBL pozitifliği saptanırken, pandemi sonrası dönemde %29,3 (n=75/256) GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Bu artış istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermektedir (p=0,091; Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. GSBL pozitifliğinin COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası (%)	p	OR (%95 GA)
Pozitif	25	21,0	75	29,3	0,091	1,558 (0,929-2,610)
Negatif	94	79,0	181	70,7		
Toplam	119	100,0	256	100,0		

OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

Mikroorganizma bazında değerlendirildiğinde, en belirgin değişiklik *E. coli* izolatlarında gözlenmiştir. *E. coli*'de GSBL pozitiflik oranı pandemi öncesi %29,2'den pandemi sonrası %47,8'e yükselmiştir. Bu %18,6'lık artış istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,112; OR = 2,227; %95 GA: 0,820-6,061). *K. pneumoniae* izolatlarında da benzer şekilde GSBL pozitiflik oranında artış tespit edilmiştir. Pandemi öncesi %15,9 olan oran, pandemi sonrası %27,0'ye yükselmiştir. Bu %11,1'lik artış istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermektedir (p=0,076; OR = 1,946; %95 GA: 0,820-4,098). Diğer Enterobacterales türlerinde *E. cloacae*, *K. aerogenes* ve *P. mirabilis*'te GSBL pozitifliği azalma eğilimi gösterirken, *S. marcescens*'te pandemi öncesi GSBL pozitif vaka saptanmazken pandemi sonrası pozitiflik tespit edilmiş olup, düşük vaka sayıları nedeniyle bu mikroorganizmalarda istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Sonuç olarak, COVID-19 pandemi sonrası

dönemde genel GSBL pozitiflik oranında artış eğilimi görülmüş ve bu artışın özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarından kaynaklandığı tespit edilmiştir (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. GSBL pozitifliğinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde mikroorganizma bazında istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi GSBL pozitif n (%)	Pandemi öncesi GSBL negatif n (%)	Pandemi sonrası GSBL pozitif n (%)	Pandemi sonrası GSBL negatif n (%)	P	OR (%95 GA)
<i>E. coli</i>	7 (29,2)	17 (70,8)	33 (47,8)	36 (52,2)	0,11, 227	(0,820-6,061) 2
<i>K. pneumoniae</i>	11 (15,9)	58 (84,1)	38 (27,0)	103 (73,0)	0,07 6	1,946 (0,820- 4,098)
<i>E. cloacae</i>	2 (40,0)	3 (60,0)	1 (12,5)	7 (87,5)	x	
<i>K. aerogenes</i>	2 (28,6)	5 (71,4)	1 (20,0)	4 (80,0)	x	
<i>P. mirabilis</i>	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (5,9)	16 (94,1)	x	
<i>S. marcescens</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)	x	

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

COVID-19 öncesi dönemde toplam 4 *S. aureus* izolatının 1'i (%25) sefoksitin tarama testinde pozitif iken, pandemi sonrası 43 izolatın 29'u (%67,4) pozitif bulunmuştur. Koagülaz-negatif stafilokoklarda ise COVID-19 öncesi 18 izolatın 17'si (%94,4) sefoksitin direnci gösterirken, pandemi sonrası 24 izolatın tamamı (%100) dirençli bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,429). Genel olarak pandemi döneminde her iki bakteri grubunda da metisilin direncinde artış eğilimi gözlenmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Sefoksitin tarama testinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerdeki değişiminin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Dönem	Sefoksitin tarama pozitif sayı (n)	Sefoksitin tarama pozitif (%)	Sefoksitin tarama negatif sayı (n)	Sefoksitin tarama negatif (%)	p	OR/RR (%95 GA)
<i>S. aureus</i>	Pandemi öncesi	1	25,0	3	75,0	0,128	6,211 (0,592- 66,824)*
	Pandemi sonrası	29	67,4	14	32,6		
KNS	Pandemi öncesi	17	94,4	1	5,6	0,429	1,059 (0,947- 1,185) **
	Pandemi sonrası	24	100,0	0	0,0		

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; KNS: Koagülaz negatif stafilokok X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OD: Odds ratio RR: Rölatif risk GA: Güven aralığı * Odds ratio ** Rölatif risk

Gram negatif bakterilerin COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde tüm mikroorganizmalar içerisindeki dağılımı incelendiğinde, bazı bakterilerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren bakteriler arasında *A. baumannii* en dikkat çekici artışı sergilemiştir. COVID-19 öncesi dönemde tüm mikroorganizmalar içerisinde 13 izolat ile (%5,8) oranında izole edilen *A. baumannii*, pandemi sonrası dönemde 101 izolata yükselerek (%16,5) oranına ulaşmış ve yaklaşık 3 kat oransal artış göstermiştir ($p<0,001$; OR = 3,226; %95 GA: 1,770-5,882). *K. pneumoniae*'da ters yönde bir değişim gözlenmiştir. COVID-19 öncesi dönemde tüm mikroorganizmalar içerisinde 69 izolat (%30,7) ile en yüksek orana sahip olan *K. pneumoniae*, pandemi sonrası dönemde 141 izolata yükselmesine rağmen oransal olarak %23,0'a gerilemiştir ($p=0,024$; OR = 0,677; %95 GA: 0,482-0,952). *E. coli* COVID-19 öncesi dönemde 24 izolat ile (%10,7) iken pandemi sonrası 69 izolata yükselerek (%11,3) oranına çıkmıştır ($p=0,804$; OR = 1,064; %95 GA: 0,651-1,739). *P. aeruginosa* ise COVID-19 öncesi dönemde 25 izolat ile (%11,1) iken pandemi sonrası 69 izolata yükselerek (%11,3) oranına ulaşmıştır ($p=1,000$; OR = 1,016; %95 GA: 0,626-1,653). Her iki bakterinin de oransal dağılımı pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde neredeyse değişmemiştir. *P. mirabilis*'te de belirgin bir artış gözlenmiştir. COVID-19 öncesi dönemde sadece 3 izolat (%1,3) varken, COVID-19 sonrası dönemde bu sayı 17'ye yükselerek (%2,8) oranına ulaşmıştır. Bu, oransal olarak iki kattan fazla artış anlamına gelmesine rağmen istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,225$; Tablo 4.16).

Tüm mikroorganizmalar içerisinde *S. aureus* izolasyon oranı pandemi öncesi dönemde %1,8 iken pandemi sonrası dönemde %7,0'ye yükselmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$; OR=4,167; %95 GA: 1,481-11,765). *S. epidermidis* izolasyon oranı ise %4,9'dan %1,8'e düşmüş olup bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$; OR=0,356; %95 GA: 0,152-0,833). *S. pneumoniae* pandemi öncesi dönemde 2 vaka (%0,9) oranında izole edilirken pandemi sonrası dönemde hiç izole edilmemiştir. *E. faecium* oranında %1,3'ten %3,8'e artış gözlenirse de bu artış istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0,073$; OR=2,890; %95 GA: 0,859-9,709). *E. faecalis* ($p=0,265$; OR=1,661; %95

GA: 0,721-3,831) ve *S. hominis* (p=1,000; OR=1,105; %95 GA: 0,296-4,115) izolasyon oranlarındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *S. capitis* ve *S. haemolyticus* için her iki dönemde de vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 4.16.).

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde izole edilen *Candida* türlerinin tüm mikroorganizmalar içerisindeki dağılımı incelendiğinde, *C. albicans* her iki dönemde de en sık görülen tür olmakla birlikte, oranının COVID-19 öncesi dönemde %7,1 iken pandemi sonrası dönemde %3,1'e istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (p=0,010; OR=0,419; %95 GA: 0,211-0,829). Bu bulgu, pandemi öncesi dönemde *C. albicans* izolasyon olasılığının pandemi sonrası döneme göre yaklaşık 2,4 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. *C. parapsilosis* oranında da %3,6'dan %1,5'e düşüş gözlenmiş ancak bu azalma istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (p=0,058; OR=0,405; %95 GA: 0,154-1,063). *C. tropicalis* oranında %0,9'dan %1,3'e hafif bir artış gözlenmiş olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Antifungal dirençle ilişkili önemli türlerden *C. auris* ve *N. glabrata* sadece COVID-19 sonrası dönemde izole edilmiş olup, sırasıyla %0,5 ve %0,7 oranında saptanmıştır. *C. dubliniensis*, *C. haemulonii* ve *P. kudriavzevii* için her iki dönemde de vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Pandemi öncesi ve sonrasında tüm mikroorganizmaların dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi yüzde (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası yüzde (%)	Toplam sayı (n)	Toplam yüzde (%)	p	OR (%95 GA)
<i>A. denitrificans</i>	0	0,0	1	0,2	1	0,1	x	
<i>A. baumannii</i>	13	5,8	101	16,5	114	13,6	<0,001	3,226 (1,770-5,882)
<i>B. cepacia</i>	2	0,9	1	0,2	3	0,4	x	
<i>C. albicans</i>	16	7,1	19	3,1	35	4,2	0,010	0,419 (0,211-0,829)
<i>C. auris</i>	0	0,0	3	0,5	3	0,4	x	
<i>C. dubliniensis</i>	1	0,4	1	0,2	2	0,2	x	
<i>N. glabrata</i>	0	0,0	4	0,7	4	0,5	x	
<i>C. haemulonii</i>	0	0,0	1	0,2	1	0,1	x	
<i>P. kudriavzevii</i>	1	0,4	0	0,0	1	0,1	x	
<i>C. parapsilosis</i>	8	3,6	9	1,5	17	2,0	0,058	0,405 (0,154-1,063)
<i>C. tropicalis</i>	2	0,9	8	1,3	10	1,2	1	1,477 (0,311-7,006)

<i>C. koseri</i>	0	0,0	2	0,3	2	0,2	x	
<i>E. cloacae</i>	5	2,2	8	1,3	13	1,6	0,351	0,583 (0,189-1,802)
<i>E. faecium</i>	3	1,3	23	3,8	26	3,1	0,073	2,890 (0,859-9,709)
<i>E. coli</i>	24	10,7	69	11,3	93	11,1	0,804	1,064 (0,651-1,739)

Tablo 4.16. Pandemi öncesi ve sonrasında tüm mikroorganizmaların dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

<i>K. aerogenes</i>	7	3,1	7	1,1	14	1,7	0,066	0,360 (0,125-1,040)
<i>K. oxytoca</i>	1	0,4	4	0,7	5	0,6		
<i>K. pneumoniae</i>	69	30,7	141	23,0	210	25,1	0,024	0,677 (0,482-0,952)
<i>M. catarrhalis</i>	0	0,0	1	0,2	1	0,1	x	
<i>M. morgani</i>	4	1,8	1	0,2	5	0,6	x	
<i>Myroides spp.</i>	0	0,0	1	0,2	1	0,1	x	
<i>P. mirabilis</i>	3	1,3	17	2,8	20	2,4	0,225	2,114 (0,614-7,299)
<i>P. penneri</i>	1	0,4	1	0,2	2	0,2	x	
<i>P. stuartii</i>	0	0,0	3	0,5	3	0,4	x	
<i>P. aeruginosa</i>	25	11,1	69	11,3	94	11,2	1,000	1,016 (0,626-1,653)
<i>S. aureus</i>	4	1,8	43	7,0	47	5,6	0,003	4,167 (1,481-11,765)
<i>S. capitis</i>	2	0,9	2	0,3	4	0,5	x	
<i>S. epidermidis</i>	11	4,9	11	1,8	22	2,6	0,013	0,356 (0,152-0,833)
<i>S. haemolyticus</i>	2	0,9	2	0,3	4	0,5	x	
<i>S. hominis</i>	3	1,3	9	1,5	12	1,4	1,000	1,105 (0,296-4,115)
<i>S. marcescens</i>	5	2,2	11	1,8	16	1,9	0,776	0,805 (0,277-2,341)
<i>S. maltophilia</i>	3	1,3	7	1,1	10	1,2	0,733	0,856 (0,219-3,344)
<i>S. pneumoniae</i>	2	0,9	0	0,0	2	0,2	x	
<i>R. ornithinolytica</i>	0	0,0	1	0,2	1	0,1	x	
<i>P. oryzihabitans</i>	1	0,4	0	0,0	1	0,1	x	

A. denitrificans: *Achromobacter denitrificans*; *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. auris*: *Candidozyma auris*; *C. dubliniensis*: *Candida dubliniensis*; *N. glabrata*: *Nakaseomyces glabrata*; *C. haemulonii*: *Candida haemulonii*; *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *C. koseri*: *Citrobacter koseri*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. catarrhalis*: *Moraxella catarrhalis*; *M. morgani*: *Morganella morgani*; *Myroides spp.*: *Myroides species*; *P. kudriavzevii*: *Pichia kudriavzevii*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. penneri*: *Proteus penneri*; *P. stuartii*: *Providencia stuartii*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. oryzihabitans*: *Pseudomonas oryzihabitans*; *R. ornithinolytica*: *Raoultella ornithinolytica*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. hominis*: *Staphylococcus hominis*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

COVID-19 öncesi dönemde toplam 163 Gram negatif bakteri enfeksiyonu saptanırken, pandemi sonrası dönemde 446 Gram negatif bakteri enfeksiyonu tespit

edilmiştir. COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakteriler arasında %8 ile sınırlı kalan *A. baumannii*, pandemi sonrası dönemde %22,6'ya ulaşmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$; OR=3,378; %95 GA: 1,838-6,211). *K. pneumoniae*'da ise farklı bir tablo gözlenmiştir. COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakteriler arasında %42,3 ile en sık izole edilen bakteri olan *K. pneumoniae*, pandemi sonrası dönemde %31,6'ya gerilemiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$; OR=0,630; %95 GA: 0,435-0,911). *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da pandemi öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. *E. coli* COVID-19 öncesi %14,7 iken pandemi sonrası %15,5'e yükselmiştir ($p=0,821$; OR=1,060; %95 GA: 0,640-1,754). *P. aeruginosa* %15,3'ten %15,5'e yükselmiş ve her iki bakterinin de oransal dağılımı stabil kalmıştır ($p=0,968$; OR=1,010; %95 GA: 0,614-1,661). *P. mirabilis*'te COVID-19 öncesi %1,8 iken pandemi sonrası %3,8'e yükselme gözlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,308$; OR=2,114; %95 GA: 0,611-7,299). *E. cloacae* %3,1 seviyesinden %1,8 seviyesine düşmüş ($p=0,348$; OR=0,577; %95 GA: 0,186-1,789); *S. marcescens* ise %3,1'den %2,5 seviyesine düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Gram negatif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram negatif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası (%)	p	OR (%95GA)
<i>A. baumannii</i>	13	8,0	101	22,6	<0,001	3,378 (1,838-6,211)
<i>K. pneumoniae</i>	69	42,3	141	31,6	0,014	0,630 (0,435-0,911)
<i>E. coli</i>	24	14,7	69	15,5	0,821	1,060 (0,640-1,754)
<i>P. aeruginosa</i>	25	15,3	69	15,5	0,968	1,010 (0,614-1,661)
<i>B. cepacia</i>	2	1,2	1	0,2	x	-
<i>P. mirabilis</i>	3	1,8	17	3,8	0,308	2,114 (0,611-7,299)
<i>P. stuartii</i>	0	0,0	3	0,7	x	-
<i>E. cloacae</i>	5	3,1	8	1,8	0,348	0,577 (0,186-1,789)
<i>C. koseri</i>	0	0,0	2	0,4	x	-
<i>P. penneri</i>	1	0,6	1	0,2	x	-
<i>A. denitrificans</i>	0	0,0	1	0,2	x	-

<i>M. catarrhalis</i>	0	0,0	1	0,2	x	-
<i>Myroides spp.</i>	0	0,0	1	0,2	x	-
<i>R. ornithinolytica</i>	0	0,0	1	0,2	x	-
<i>S. marcescens</i>	5	3,1	11	2,5	0,775	0,799 (0,273-2,336)
<i>K. oxytoca</i>	1	0,6	4	0,9	x	

Tablo 4.17. Gram negatif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram negatif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

<i>S. maltophilia</i>	3	1,8	7	1,6	1,000	0,850 (0,217-3,333)
-----------------------	---	-----	---	-----	-------	---------------------

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *A. denitrificans*: *Achromobacter denitrificans*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *C. koseri*: *Citrobacter koseri*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. catarrhalis*: *Moraxella catarrhalis*; *Myroides spp.*: *Myroides species*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. penneri*: *Proteus penneri*; *P. stuartii*: *Providencia stuartii*; *R. ornithinolytica*: *Raoultella ornithinolytica*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram pozitif mikroorganizmaların Gram pozitif mikroorganizma popülasyonu içerisinde yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı değişimler mevcuttur. *S. aureus* izolasyon oranı pandemi öncesi %11,8 iken pandemi sonrası %35,5'e yükselmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,010; OR=4,132; %95 GA: 1,366-12,500). Buna karşın *S. epidermidis* izolasyon oranı %32,4'ten %9,1'e düşmüş olup bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; OR=0,209; %95 GA: 0,081-0,540). *E. faecalis* (p=0,655; OR=1,328; %95 GA: 0,526-3,356); *E. faecium* (p=0,200; OR=2,427; %95 GA: 0,682-8,621) ve *S. hominis* (p=0,726; OR=0,831; %95 GA: 0,212-3,257) izolasyon oranlarındaki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *S. pneumoniae*, *S. capitis* ve *S. haemolyticus* izolatları için her iki dönemde de vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Gram pozitif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram pozitif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Bakteri Adı	Pandemi öncesi sayı (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası sayı (n)	Pandemi sonrası (%)	p	OR (%95 GA)
<i>S. aureus</i>	4	11,8	43	35,5	0,010	4,132 (1,366-12,500)

<i>S. epidermidis</i>	11	32,4	11	9,1	0,002	0,209 (0,081-0,540)
<i>S. pneumoniae</i>	2	5,9	0	0,0	X	-
<i>E. faecalis</i>	7	20,6	31	25,6	0,655	1,328 (0,526-3,356)
<i>S. capitis</i>	2	5,9	2	1,7	X	-

Tablo 4.18. Gram pozitif bakterilerin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde Gram pozitif bakteriler içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

<i>S. haemolyticus</i>	2	5,9	2	1,7	X	-
<i>E. faecium</i>	3	8,8	23	19,0	0,200	2,427 (0,682-8,621)
<i>S. hominis</i>	3	8,8	9	7,4	0,726	0,831 (0,212-3,257)

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. hominis*: *Staphylococcus hominis*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. -: Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde izole edilen *Candida* popülasyonunun kendi içerisindeki dağılımı karşılaştırıldığında, *C. albicans* her iki dönemde de en sık görülen tür olmakla birlikte oranının %57,1'den %42,2'ye düştüğü görülmektedir ($p=0,215$; OR=0,548; %95 GA: 0,211-1,423). *C. parapsilosis* oranları benzer kalmış ($p=0,399$; OR=0,625; %95 GA: 0,208-1,873), ancak *C. tropicalis* oranında %7,1'den %17,8'e istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artış gözlenmiştir ($p=0,299$; OR=2,809; %95 GA: 0,552-14,286). Antifungal dirençle ilişkili *C. auris* ve *N. glabrata* türlerinin sadece COVID-19 sonrası dönemde izole edilmiştir. Pandemi sonrası dönemde *C. auris* %6,7 ve *N. glabrata* %8,9 oranında saptanmıştır. Bununla birlikte, gözlenen bu değişikliklerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. *Candida* türlerinin pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *Candida* izolatları içerisindeki dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n)	Pandemi öncesi (%)	Pandemi sonrası (n)	Pandemi sonrası (%)	P	OR (%95 GA)
<i>C. albicans</i>	16	57,1	19	42,2	0,215	0,548 (0,211-1,423)
<i>C. parapsilosis</i>	8	28,6	9	20,0	0,399	0,625 (0,208-1,873)
<i>C. auris</i>	0	0,0	3	6,7	x	-
<i>C. dubliniensis</i>	1	3,6	1	2,2	x	-
<i>N. glabrata</i>	0	0,0	4	8,9	x	-
<i>C. haemulonii</i>	0	0,0	1	2,2	x	-
<i>P. kudriavzevii</i>	1	3,6	0	0,0	x	-

C. tropicalis 2 7,1 8 17,8 0,299 2,809 (0,552-14,286)

C. albicans: *Candida albicans*; *C. auris*: *Candidozyma auris*; *C. dubliniensis*: *Candida dubliniensis*; *C. haemulonii*: *Candida haemulonii*; *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *N. glabrata*: *Nakaseomyces glabrata*; *P. kudriavzevii*: *Pichia kudriavzevii* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

Kİ-İYE’lerde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde mikroorganizma dağılımı karşılaştırıldığında, toplam 110 hastanın 28’i pandemi öncesi, 82’si pandemi sonrası döneminde yer almaktadır. *K. pneumoniae* pandemi öncesi dönemde %46,4 (n=13) oranında görülürken, pandemi sonrası dönemde bu oran %23,2 (n=19)’ye azalmıştır (p=0,019, OR=0,348; %95 GA: 0,141-0,858). *E. coli* pandemi öncesi dönemde %21,4 (n=6), pandemi sonrası dönemde %34,1 (n=28) oranında görülmüş olup artış saptanmıştır (p=0,209, OR=1,901; %95 GA: 0,692-5,236). *E. faecalis* pandemi öncesi dönemde hiç saptanmazken pandemi sonrası dönemde %9,8 (n=8) oranında tespit edilmiş olup artış saptanmıştır (p=0,112, RR=1,108; %95 GA: 1,032-1,190). *P. aeruginosa* pandemi öncesi dönemde %14,3 (n=4), pandemi sonrası dönemde %7,3 (n=6) oranında görülmüştür (p=1,000, OR=0,474; %95 GA: 0,123-1,818; Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Kİ-İYE’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	P	OR/RR (%95 GA)
<i>A. baumannii</i>	0 (0,0)	5 (6,1)	5 (4,5)	X	-
<i>C. albicans</i>	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (2,7)	X	-
<i>E. faecalis</i>	0 (0,0)	8 (9,8)	8 (7,3)	0,112	1,108 (1,032-1,190)**
<i>E. faecium</i>	0 (0,0)	7 (8,5)	7 (6,4)	X	-
<i>E. coli</i>	6 (21,4)	28 (34,1)	34 (30,9)	0,209	1,901 (0,692-5,236)*
<i>K. aerogenes</i>	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,9)	X	-
<i>K. oxytoca</i>	0 (0,0)	3 (3,7)	3 (2,7)	X	-
<i>K. pneumoniae</i>	13 (46,4)	19 (23,2)	32 (29,1)	0,019	0,348 (0,141-0,858)*
<i>Myroides spp.</i>	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,9)	X	-
<i>P. aeruginosa</i>	4 (14,3)	6 (7,3)	10 (9,1)	1,000	0,474 (0,123-1,818)*
<i>P. mirabilis</i>	1 (3,6)	5 (6,1)	6 (5,5)	X	-

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *Myroides spp.*:

Myroides species; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio RR: Rölatif risk GA: Güven aralığı *Odds ratio ** Rölatif risk

SKİ-KDE'de en sık izole edilen etken *K. pneumoniae* olup, COVID-19 öncesi dönemde %33,0 (35 vaka), pandemi sonrası dönemde %25,9 (62 vaka) oranında tespit edilmiştir (p=0,177; OR=0,711; %95 GA: 0,432-1,169). *A. baumannii* izolasyon oranı pandemi öncesi dönemde %5,7 (6 vaka) iken, pandemi sonrası dönemde %16,7 (40 vaka) ile anlamlı artış göstermiştir (p=0,005; OR=3,344; %95 GA: 1,374-8,197). *S. aureus* izolasyon oranı pandemi öncesi dönemde %2,8 (3 vaka) iken pandemi sonrası dönemde %7,9 (19 vaka) olarak saptanmış olup bu artış istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (p=0,073; OR=2,967; %95 GA: 0,858-10,204). Diğer mikroorganizmaların izolasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. SKİ-KDE’de izole edilen mikroorganizmaların COVID-19 öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	p	OR (%95 GA)
<i>A. baumannii</i>	6 (5.7)	40 (16.7)	46 (13.3)	0,005	3,344 (1,374-8,197)
<i>B. cepacia</i>	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	X	-
<i>C. albicans</i>	10 (9.4)	13 (5.4)	23 (6.7)	0,170	0,552 (0,234-1,302)
<i>C. dubliniensis</i>	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.6)	X	-
<i>N. glabrata</i>	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.6)	X	-
<i>C. haemulonii</i>	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	X	-
<i>P. kudriavzevii</i>	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	X	-
<i>C. parapsilosis</i>	4 (3.8)	8 (3.3)	12 (3.5)	1,000	0,884 (0,260-3,003)
<i>C. tropicalis</i>	2 (1.9)	7 (2.9)	9 (2.6)	0,727	1,570 (0,321-7,692)
<i>C. koseri</i>	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.6)	X	-
<i>E. cloacae</i>	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.7)	X	-
<i>E. faecalis</i>	3 (2.8)	13 (5.4)	16 (4.6)	0,408	1,976 (0,552-7,092)
<i>E. faecium</i>	2 (1.9)	7 (2.9)	9 (2.6)	0,727	1,570 (0,321-7,692)
<i>K. aerogenes</i>	4 (3.8)	1 (0.4)	5 (1.4)	X	-
<i>K. oxytoca</i>	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	X	-
<i>K. pneumoniae</i>	35 (33.0)	62 (25.9)	97 (28.1)	0,177	0,711 (0,432-1,169)
<i>M. morgani</i>	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (0.9)	X	-
<i>P. mirabilis</i>	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.9)	X	-
<i>P. stuartii</i>	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.6)	X	-
<i>P. aeruginosa</i>	7 (6.6)	11 (4.6)	18 (5.2)	0,450	0,682 (0,256-1,812)
<i>S. aureus</i>	3 (2.8)	19 (7.9)	22 (6.4)	0,073	2,967 (0,858-10,204)
<i>S. capitis</i>	2 (1.9)	1 (0.4)	3 (0.9)	X	-
<i>S. epidermidis</i>	8 (7.5)	10 (4.2)	18 (5.2)	0,195	0,535 (0,205-1,397)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.9)	X	-
<i>S. hominis</i>	2 (1.9)	4 (1.7)	6 (1.7)	X	-
<i>S. marcescens</i>	2 (1.9)	6 (2.5)	8 (2.3)	X	-
<i>S. maltophilia</i>	1 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.2)	X	-
<i>P. oryzihabitans</i>	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	X	-
<i>S. maltophilia</i>	1 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.2)	X	-
<i>P. oryzihabitans</i>	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	X	-

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. dubliniensis*: *Candida dubliniensis*; *C. haemulonii*: *Candida haemulonii*; *C. koseri*: *Citrobacter koseri*; *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*;

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*; *M. morgani*: *Morganella morganii*; *N. glabrata*: *Nakaseomyces glabrata*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. kudriavzevii*: *Pichia kudriavzevii*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. oryzae*: *Pseudomonas oryzae*; *P. stuartii*: *Providencia stuartii*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. hominis*: *Staphylococcus hominis*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde LTD-KDE'de izole edilen mikroorganizmaların dağılımı karşılaştırıldığında, *K. pneumoniae* her iki dönemde de en sık izole edilen patojen olarak stabil kalmış olup, pandemi öncesi dönemde 8 vaka (%21,1) iken pandemi sonrası dönemde 23 vaka (%21,5) olarak tespit edilmiştir ($p=1,000$; OR=1,027; %95 GA: 0,415-2,538). *S. aureus* pandemi öncesi dönemde hiç izole edilmezken pandemi sonrası dönemde 11 vaka (%10,3) olarak saptanmış ve bu artış istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0,067$; RR=1,115; %95 GA: 1,045-1,188). *C. parapsilosis* izolasyon oranı pandemi öncesi dönemde %10,5 (4 vaka) iken, pandemi sonrası dönemde %0,9 (1 vaka) olarak saptanmıştır. *C. auris* ve *N. glabrata* sadece pandemi sonrası dönemde izole edilmiştir. *A. baumannii*, *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. LTD–KDE’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	p	OR/RR (%95 GA)
<i>A. baumannii</i>	1 (2,6)	9 (8,4)	10 (6,9)	0,455	3,401 (0,416-27,778)*
<i>C. albicans</i>	3 (7,9)	6 (5,6)	9 (6,2)	0,689	0,693 (0,164-2,924)*
<i>C. auris</i>	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (2,1)	x	-
<i>N. glabrata</i>	0 (0,0)	2 (1,9)	2 (1,4)	x	-
<i>C. parapsilosis</i>	4 (10,5)	1 (0,9)	5 (3,4)	x	-
<i>C. tropicalis</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	x	--
<i>E. cloacae</i>	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	x	-
<i>E. faecalis</i>	4 (10,5)	9 (8,4)	13 (9,0)	0,744	0,781 (0,233-2,703)*
<i>E. faecium</i>	1 (2,6)	8 (7,5)	9 (6,2)	0,446	2,994 (0,361-24,876)*
<i>E. coli</i>	5 (13,2)	9 (8,4)	14 (9,7)	0,522	0,606 (0,190-1,938)*
<i>K. aerogenes</i>	1 (2,6)	4 (3,7)	5 (3,4)	x	-
<i>K. pneumoniae</i>	8 (21,1)	23 (21,5)	31 (21,4)	1,000	1,027 (0,415-2,538)*
<i>M. morgani</i>	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	x	--
<i>P. mirabilis</i>	2 (5,3)	4 (3,7)	6 (4,1)	x	-
<i>P. aeruginosa</i>	2 (5,3)	7 (6,5)	9 (6,2)	1,000	1,259 (0,250-6,329)*
<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	11 (10,3)	11 (7,6)	0,067	1,115 (1,045-1,188)**
<i>S. capitis</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	x	-
<i>S. epidermidis</i>	3 (7,9)	1 (0,9)	4 (2,8)	x	-
<i>S. haemolyticus</i>	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	x	-
<i>S. hominis</i>	1 (2,6)	5 (4,7)	6 (4,1)	x	-
<i>S. marcescens</i>	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (2,1)	x	-

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. auris*: *Candidozyma auris*; *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *K. aerogenes*: *Klebsiella*

aerogenes; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. morganii*: *Morganella morganii*; *N. glabrata*: *Nakaseomyces glabrata*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. capitis*: *Staphylococcus capitis*; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*; *S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*; *S. hominis*: *Staphylococcus hominis*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio RR: Rölatif risk GA: Güven aralığı * Odds ratio ** Rölatif risk

Non-VİP'lerde en sık izole edilen etken *A. baumannii* olup, pandemi öncesi dönemde 5 vaka (%29,4), pandemi sonrası dönemde 22 vaka (%30,6) ile her iki dönemde de benzer oranlarda stabil seyretmiştir ($p=0,926$; OR=1,056; %95 GA: 0,332-3,356). *P. aeruginosa* izolasyon oranı %11,8'den (2 vaka) %25,0'e (18 vaka) yükselmiştir ($p=0,340$). *B. cepacia* pandemi öncesi 2 vaka (%11,8) tespit edilirken, pandemi sonrası dönemde hiç görülmemiştir. *S. aureus* izolasyonu %5,9'dan (1 vaka) %13,9'a (10 vaka) artmıştır ($p=0,683$; OR=2,577; %95 GA: 0,307-21,739; Tablo 4.23.)

Tablo 4.23. Non-VİP'lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	p	OR (%95 GA)
<i>A. baumannii</i>	5 (29,4)	22 (30,6)	27 (30,3)	0,926	1,056(0,332-3,356)
<i>B. cepacia</i>	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (2,2)	X	-
<i>E. faecalis</i>	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,1)	X	-
<i>E. coli</i>	2 (11,8)	6 (8,3)	8 (9,0)	0,645	0,682(0,125-3,717)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (17,6)	11 (15,3)	14 (15,7)	0,726	0,842(0,207-3,425)
<i>P. mirabilis</i>	0 (0,0)	3 (4,2)	3 (3,4)	X	-
<i>P. aeruginosa</i>	2 (11,8)	18 (25,0)	20 (22,5)	0,340	2,500(0,521-12,048)
<i>S. aureus</i>	1 (5,9)	10 (13,9)	11 (12,4)	0,683	2,577(0,307-21,739)
<i>S. marcescens</i>	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	X	-
<i>S. maltophilia</i>	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,1)	X	-
<i>S. pneumoniae</i>	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	X	-

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *B. cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

VİP'lerde pandemi öncesi en sık izole edilen etken *K. pneumoniae* olup, izolasyon oranı %33,3'ten (9 vaka) %22,3'e (21 vaka) düşmüştür ($p=0,312$). *P. aeruginosa* izolasyon oranı her iki dönemde de benzer seyretmiş olup, pandemi öncesi %22,2 (6 vaka), pandemi sonrası %24,5 (23 vaka) olarak saptanmıştır ($p=0,810$). *A. baumannii* izolasyonunda pandemi öncesi dönemde 1 vaka (%3,7) iken, pandemi sonrası

dönemde 22 vaka (%23,4) ile anlamlı artış gözlenmiştir ($p=0,021$; $OR=7,937$; %95 GA: 1,019-61,728). Bu bulgu, pandemi sonrası dönemde *A. baumannii* izolasyon olasılığının pandemi öncesi döneme göre yaklaşık 7,9 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 4.24.).

Tablo 4.24. VİP’lerde izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	p	OR (%95 GA)
<i>A. denitrificans</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-
<i>A. baumannii</i>	1 (3,7)	22 (23,4)	23 (19,0)	0,021	7,937 (1,019-61,728)
<i>E. cloacae</i>	2 (7,4)	4 (4,3)	6 (5,0)	x	-
<i>E. coli</i>	3 (11,1)	9 (9,6)	12 (9,9)	0,729	0,847 (0,212-3,378)
<i>K. aerogenes</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	--
<i>K. oxytoca</i>	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	x	-
<i>K. pneumoniae</i>	9 (33,3)	21 (22,3)	30 (24,8)	0,312	0,575 (0,226-1,466)
<i>M. catarrhalis</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-
<i>P. mirabilis</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-
<i>P. penneri</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-
<i>P. stuartii</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-
<i>P. aeruginosa</i>	6 (22,2)	23 (24,5)	29 (24,0)	0,810	1,134 (0,408-3,155)
<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (2,5)	x	-
<i>S. marcescens</i>	2 (7,4)	2 (2,1)	4 (3,3)	x	-
<i>S. maltophilia</i>	2 (7,4)	3 (3,2)	5 (4,1)	x	-
<i>S. pneumoniae</i>	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (0,8)	x	-
<i>R. ornithinolytica</i>	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	x	-

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *A. denitrificans*: *Achromobacter denitrificans*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. catarrhalis*: *Moraxella catarrhalis*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. penneri*: *Proteus penneri*; *P. stuartii*: *Providencia stuartii*; *R. ornithinolytica*: *Raoultella ornithinolytica*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

DYDE’lerde en sık izole edilen etken *P. aeruginosa* olup, pandemi öncesi 4 vaka (%44,4), pandemi sonrası 4 vaka (%22,2) oranında tespit edilmiştir ($OR=0,357$; %95 GA: 0,064-1,996; $p=0,375$). *K. pneumoniae* izolasyon oranı 1 vakadan (%11,1) 5 vakaya (%27,8) yükselmiştir. Diğer mikroorganizmalar için vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır. Bu enfeksiyon türünde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi n (%)	Pandemi sonrası n (%)	Toplam n (%)	p	OR (%95 GA)
<i>A. baumannii</i>	0 (0,0)	3 (16,7)	3 (11,1)	X	-
<i>E. faecium</i>	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (3,7)	X	-
<i>E. coli</i>	2 (22,2)	2 (11,1)	4 (14,8)	X	-

Tablo 4.25. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmaların pandemi öncesi ve sonrası dağılımının istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

<i>K. aerogenes</i>	1 (11,1)	1 (5,6)	2 (7,4)	X	-
<i>K. pneumoniae</i>	1 (11,1)	5 (27,8)	6 (22,2)	X	-
<i>M. morgani</i>	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (3,7)	X	-
<i>P. mirabilis</i>	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (3,7)	X	-
<i>P. penneri</i>	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (3,7)	X	-
<i>P. aeruginosa</i>	4 (44,4)	4 (22,2)	8 (29,6)	0,375	0,357 (0,064-1,996)

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *E. faecium*: *Enterococcus faecium*; *K. aerogenes*: *Klebsiella aerogenes*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *M. morgani*: *Morganella morgani*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *P. penneri*: *Proteus penneri* X: Her iki dönemde de yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. - : Yeterli veri olmadığı için hesaplanamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki COVID-19 öncesi ve sonrası bakterilerdeki antibiyotik direnç profilleri incelenmiştir. Pandemi öncesi dönemde 13 hastada (%5,8), pandemi sonrası dönemde 101 hastada (%16,5) *A. baumannii* izole edilmiştir. *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). COVID-19 öncesi dönemde kolistin duyarlılığı %100 iken, COVID-19 sonrası dönemde %91,9'a düşmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z=-1,000$; $p=0,589$). İmipenem direnci COVID-19 öncesi %100 iken COVID-19 sonrası %87,6'ya düşmüş, ancak bu da anlamlı bulunmamıştır ($p=0,354$, $z=-1,286$). Diğer antibiyotiklerde direnç paterni açısından iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=13)			Pandemi sonrası (n=101)			p	OR (%95)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		

		(%)				GA)		
Amikasin	4 (33,3)	0 (0,0)	8 (66,7)	36 (36,0)	0 (0,0)	64 (64,0)	1,000	0,889 (0,250-3,158)
Seftazidim	1 (7,7)	0 (0,0)	12 (92,3)	3 (7,0)	1 (2,3)	39 (90,7)	1,000	*
Siprofloksasin	1 (7,7)	0 (0,0)	12 (92,3)	8 (7,9)	1 (1,0)	92 (91,1)	1,000	*
Kolistin	12 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	68 (91,9)	0 (0,0)	6 (8,1)	0,589	**

Tablo 4.26. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

Gentamisin	3 (23,1)	0 (0,0)	10 (76,9)	34 (43,6)	0 (0,0)	44 (56,4)	0,227	0,388 (0,099-1,521)
İmipenem	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	12 (12,4)	0 (0,0)	85 (87,6)	0,354	**
Levofloksasin	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	4 (5,3)	1 (1,3)	71 (93,4)	0,686	*
Meropenem	1 (7,7)	0 (0,0)	12 (92,3)	13 (12,9)	0 (0,0)	88 (87,1)	0,703	0,564 (0,068-4,707)
Netilmisin	4 (33,3)	0 (0,0)	8 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0,560	**
TZP	1 (7,7)	0 (0,0)	12 (92,3)	6 (6,3)	0 (0,0)	90 (93,8)	1,000	1,250 (0,138-11,293)
TIC	2 (16,7)	0 (0,0)	10 (83,3)	15 (34,1)	0 (0,0)	29 (65,9)	0,309	0,387 (0,075-1,996)
Tigesiklin	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0,0)	60 (75,0)	13 (16,3)	7 (8,8)	0,128	*
TMP/SMX	2 (15,4)	0 (0,0)	11 (84,6)	19 (19,2)	0 (0,0)	80 (80,8)	1,000	0,766 (0,157-3,745)

TMP/SMX: Trimetoprim sulfametoksazol TIC: Tikarsilin/klavulanik asit TZP: Piperasilin/tazobaktam OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır

COVID-19 pandemisi öncesi dönemde 24 hastada, pandemi sonrası dönemde 69 hastada *E. coli* izole edilmiştir. *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, sadece seftriakson direncinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Seftriakson direnç oranı %35,7'den %67,6'ya istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p=0,035$; $z=2,2$). Diğer antibiyotiklerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, COVID-19 sonrası dönemde genel olarak direnç oranlarında

artış eğilimi gözlenmiştir. Özellikle seftazidim direncinde %47,8'den %65,2'ye artış (p=0,092), siprofloksasin direncinde %45,5'ten %64,2'ye artış (p=0,085) ve TMP/SMX direncinde %27,3'ten %50,8'e artış (p=0,082; OR=0,364; %95 GA: 0,126-1,046) saptanmış ancak artışlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Amikasin, ertapenem, imipenem, meropenem ve tigesiklin her iki dönemde de yüksek duyarlılık oranlarını korumuştur (Tablo 4.27.)

Tablo 4.27. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. coli*'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=24)			Pandemi sonrası (n=69)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Amikasin	23 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	65 (95,6)	0 (0,0)	3 (4,4)	0,569	**
AMC	8 (66,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,385	*
Ampisilin	3 (25,0)	0 (0,0)	9 (75,0)	2 (7,1)	0 (0,0)	26 (92,9)	0,298	4,333 (0,621, 30,249)
Aztreonam	4 (40,0)	0 (0,0)	6 (60,0)	21 (55,3)	0 (0,0)	17 (44,7)	0,487	0,540 (0,131, 2,227)
Sefepim	5 (41,7)	0 (0,0)	7 (58,3)	33 (51,6)	0 (0,0)	31 (48,4)	0,754	0,671 (0,193-2,337)
Sefoksitin	12 (92,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	52 (82,5)	0 (0,0)	11 (17,5)	0,460	2,538 (0,298, 21,601)
Seftazidim	11 (47,8)	1 (4,3)	11 (47,8)	24 (34,8)	0 (0,0)	45 (65,2)	0,092	*
Seftriakson	9 (64,3)	0 (0,0)	5 (35,7)	22 (32,4)	0 (0,0)	46 (67,6)	0,035	3,764 (1,127-12,565)
Siprofloksasin	11 (50,0)	1 (4,5)	10 (45,5)	24 (35,8)	0 (0,0)	43 (64,2)	0,085	*
Ertapenem	22 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	64 (94,1)	0 (0,0)	4 (5,9)	0,569	**
Gentamisin	19 (82,6)	0 (0,0)	4 (17,4)	24 (70,6)	0 (0,0)	10 (29,4)	0,361	1,979 (0,536-7,309)
Levofloksasin	7 (70,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0,119	9,333 (0,711, 122,570)
Meropenem	22 (95,7)	0 (0,0)	1 (4,3)	69 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,250	**
Nitrofurantoin	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (80,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	0,526	**
TZP	20 (87,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	50 (72,5)	0 (0,0)	19 (27,5)	0,258	2,533 (0,674-9,516)
TIC	10 (90,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	x	
Tigesiklin	14 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (92,5)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,560	**
TMP/SMX	16 (72,7)	0 (0,0)	6 (27,3)	32 (49,2)	0 (0,0)	33 (50,8)	0,082	2,750 (0,956-7,912)

TMP/SMX: Trimetoprim sulfametoksazol AMC: Amoksisilin/klavulanik asit TIC: Tikarsilin/klavulanik asit TZP: Piperasilin/tazobaktam OR: Odds ratio GA: Güven aralığı X: Pandemi sonrası dönemde yeterli sayı olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

K. pneumoniae'daki antibiyotik duyarlılığında imipenem duyarlılığı %58,8'den %87,3'e istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış (p<0,001; z=4,5), orta duyarlılık

kategorisi %8,8'den %0'a anlamlı şekilde düşmüş ($z=-3,4$) ve direnç %32,4'ten %12,7'ye belirgin şekilde azalmıştır ($z=-3,3$). Benzer şekilde meropenem duyarlılığında orta duyarlılık kategorisi %10,3'ten %0'a istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüş ($z=-3,8$), direnç oranı artmıştır ($p<0,001$). Piperasilin/tazobaktam duyarlılığı %26,1'den %31,4'e artmış, orta duyarlılık %13,0'ten %0'a istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüş ($z=-4,4$) ve direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Ancak kolistin direnci %16,7'den %47,5'e istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p=0,001$; OR=4,516, %95 GA: 1,809–11,276; $z=3,4$). Gentamisin orta duyarlılık kategorisi %7,4'ten %0'a anlamlı şekilde düşmüş ($z=-2,5$) ve direnç düzeyi anlamlı şekilde artmıştır ($p=0,019$). Tikarsilin/klavulanik asit direnci %65,2'den %84,3'e anlamlı şekilde artmıştır ($p=0,042$, $z=2,2$). COVID-19 sonrası dönemde EUCAST tarafından önerilen duyarlılık panelinde rutin olarak yer alması nedeniyle seftazidim/avibaktam ve seftolozan/tazobaktam gibi yeni antibiyotikler test edilmiş olup, seftazidim/avibaktam %83,0 duyarlılık gösterirken seftolozan/tazobaktam %16,7 duyarlılık göstermiştir (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *K. pneumoniae*'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=69)			Pandemi sonrası (n=141)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Amikasin	45 (65,2)	0 (0,0)	24 (34,8)	98 (69,5)	0 (0,0)	43 (30,5)	0,531	0,823 (0,446–1,516)
AMC	2 (11,1)	3 (16,7)	13 (72,2)	10 (22,7)	0 (0,0)	34 (77,3)	0,030	*
Aztreonam	10 (21,3)	0 (0,0)	37 (78,7)	33 (29,2)	0 (0,0)	80 (70,8)	0,303	0,655 (0,292–1,469)
Sefepim	11 (22,9)	0 (0,0)	37 (77,1)	42 (32,3)	0 (0,0)	88 (67,7)	0,224	0,623 (0,289–1,341)
Sefoksitin	16 (53,3)	0 (0,0)	14 (46,7)	51 (42,5)	0 (0,0)	69 (57,5)	0,286	1,546 (0,692–3,453)
Seftazidim	14 (20,6)	1 (1,5)	53 (77,9)	31 (22,1)	1 (0,7)	108 (77,1)	0,671	*
CZA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	44 (83,0)	0 (0,0)	9 (17,0)	x	
C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (16,7)	0 (0,0)	35 (83,3)	x	
Seftriakson	6 (24,0)	0 (0,0)	19 (76,0)	30 (22,6)	0 (0,0)	103 (77,4)	0,875	1,084 (0,397–2,959)
Siprofloksasin	17 (24,6)	0 (0,0)	52 (75,4)	34 (25,4)	0 (0,0)	100 (74,6)	0,909	0,962 (0,491–1,882)
Kolistin	40 (83,3)	0 (0,0)	8 (16,7)	31 (52,5)	0 (0,0)	28 (47,5)	0,001	4,516 (1,809–11,276)
Ertapenem	33 (56,9)	0 (0,0)	25 (43,1)	71 (53,8)	0 (0,0)	61 (46,2)	0,692	1,134 (0,609–

								2,113)
Gentamisin	44 (64,7)	5 (7,4)	19 (27,9)	49 (60,5)	0 (0,0)	32 (39,5)	0,019	*
İmipenem	40 (58,8)	6 (8,8)	22 (32,4)	110 (87,3)	0 (0,0)	16 (12,7)	<0,00	*
							1	
Levofloksasin	12 (25,5)	1 (2,1)	34 (72,3)	8 (15,4)	0 (0,0)	44 (84,6)	0,172	*
Meropenem	41 (60,3)	7 (10,3)	20 (29,4)	83 (59,7)	0 (0,0)	56 (40,3)	<0,00	*
							1	
Netilmisin	10 (50,0)	0 (0,0)	10 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	x	
Nitrofurantoin	10 (62,5)	0 (0,0)	6 (37,5)	6 (37,5)	0 (0,0)	10 (62,5)	0,157	2,778 (0,664–11,623)
TZP	18 (26,1)	9 (13,0)	42 (60,9)	44 (31,4)	0 (0,0)	96 (68,6)	<0,00	*
							1	

Tablo 4.28. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *K. pneumoniae*'de antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

TIC	15 (32,6)	1 (2,2)	30 (65,2)	8 (15,7)	0 (0,0)	43 (84,3)	0,042	*
Tigesiklin	23 (48,9)	11 (23,4)	13 (27,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,600	*
TMP/SMX	29 (42,0)	0 (0,0)	40 (58,0)	52 (38,0)	0 (0,0)	85 (62,0)	0,572	1,185 (0,657–2,137)

TMP/SMX: Trimetoprim sulfametoksazol AMC: Amoksisilin/klavulanik asit TIC: Tikarsilin/klavulanik asit TZP: Piperasilin/tazobaktam C/T: Seftolozan/tazobaktam CZA: Seftazidim/avibaktam X: Sadece tek dönem verileri olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı.

P. aeruginosa izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında birçok antibiyotikte istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Aztreonam duyarlılığı %41,7'den %70,0'e anlamlı şekilde artmıştır (p=0,024; z=-2,4). Sefepimde orta duyarlılık %25,0'ten %2,9'a istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüş (z=-3,3) ve direnç oranlarında artış saptanmıştır (p=0,002). Netilmisin duyarlılığı %82,6'dan %43,8'e dramatik şekilde düşmüş (p=0,017, z=2,5). Piperasilin/tazobaktamda orta duyarlılık %16,0'dan %1,5'e istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür (p=0,029; z=-2,8). Tikarsilin/klavulanik asit duyarlılığı %95,8'den %60,0'a belirgin şekilde düşmüştür (p=0,008; z=2,8). Amikasin direncinde %0'dan %14,5'e istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artış saptanmıştır (p=0,058). Kolistin, imipenem ve meropenem gibi önemli antibiyotiklerde direnç artışı gözlenirse de bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *P. aeruginosa*'da antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=25)			Pandemi sonrası (n=69)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Amikasin	25 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	59 (85,5)	0 (0,0)	10 (14,5)	0,058	**
Aztreona m	10 (41,7)	0 (0,0)	14 (58,3)	42 (70,0)	0 (0,0)	18 (30,0)	0,024	0,306 (0,115–0,817)
Sefepim	13 (54,2)	6 (25,0)	5 (20,8)	39 (56,5)	2 (2,9)	28 (40,6)	0,002	*
Seftazidi m	13 (54,2)	3 (12,5)	8 (33,3)	42 (60,9)	2 (2,9)	25 (36,2)	0,222	*
Siprofloksasin	20 (80,0)	0 (0,0)	5 (20,0)	42 (60,9)	1 (1,4)	26 (37,7)	0,221	*

Tablo 4.29. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *P. aeruginosa*'da antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

Kolistin	21 (95,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	16 (84,2)	0 (0,0)	3 (15,8)	0,321	3,938 (0,374–41,485)
İmipenem	20 (80,0)	0 (0,0)	5 (20,0)	41 (66,1)	0 (0,0)	21 (33,9)	0,301	2,049 (0,674–6,230)
Levofloksasin	14 (58,3)	0 (0,0)	10 (41,7)	12 (60,0)	0 (0,0)	8 (40,0)	1,000	0,933 (0,279–3,123)
Meropenem	20 (80,0)	1 (4,0)	4 (16,0)	51 (76,1)	0 (0,0)	16 (23,9)	0,218	*
Netilmisin	19 (82,6)	0 (0,0)	4 (17,4)	7 (43,8)	0 (0,0)	9 (56,3)	0,017	6,107 (1,415–26,356)
TZP	10 (40,0)	4 (16,0)	11 (44,0)	33 (48,5)	1 (1,5)	34 (50,0)	0,029	**
TIC	23 (95,8)	0 (0,0)	1 (4,2)	9 (60,0)	0 (0,0)	6 (40,0)	<0,001	15,333 (1,611–145,901)

TIC: Tikarsilin/klavulanik asit TZP: Piperasilin/tazobaktam OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

Çalışmamızda yaygın olarak saptanan 4 bakteri (*A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) harici diğer enterobacteraleslerin duyarlılığı birlikte ele alınmıştır. Bu grupta farklı 81 bakteri incelendi. Bu bakterilerin dağılımı şu şekildeydi: *P. mirabilis* 20 (%24,7), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 16 (%19,8), *K. aerogenes* 14 (%17,3), *E. cloacae* 13 (%16,0), *Klebsiella Oxytoca* (*K. oxytoca*) 5 (%6,2), *M. morgani* 5 (%6,2), *Providencia stuartii* 3 (%3,7), *Citrobacter koseri* 2 (%2,5), *Proteus penneri* 2 (%2,5) ve *Raoultella ornithinolytica* (*R. ornithinolytica*) 1 (%1,2) şeklindeydi. Antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, sefepim duyarlılığı %53,3'ten %82,2'ye anlamlı şekilde artmıştır ($z=+2,2$; $p=0,014$). İmipenem ve meropenem duyarlılığı pandemi sonrası anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,025$). Diğer antibiyotiklerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aztreonam

duyarlılığında %38,5'ten %66,7'ye istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış eğilimi gözlenmiştir (p=0,076; z=+1,8; Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde diğer Enterobacterales* türlerinde antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

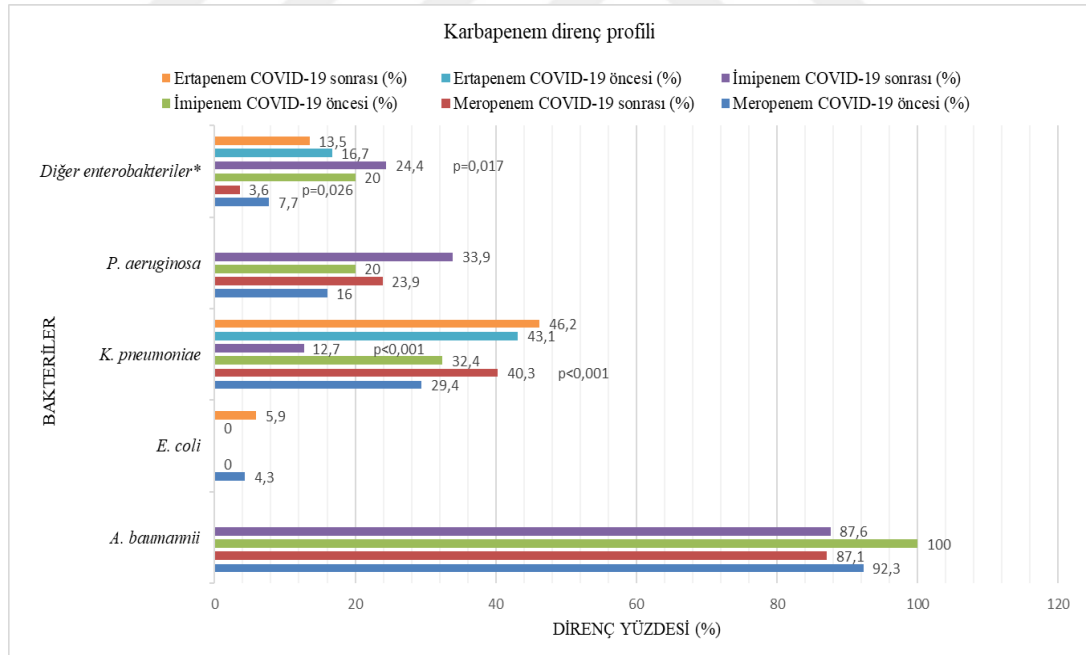
Değişken	Pandemi öncesi (n=26)			Pandemi sonrası (n=55)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Amikasin	25 (96,2)	0 (0)	1 (3,8)	49 (90,7)	0 (0)	5 (9,3)	0,658	2,551 (0,283–23,032)

Tablo 4.30. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde diğer Enterobacterales* türlerinde antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları (devam)

AMC	4 (33,3)	2 (16,7)	6 (50,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	12 (75,0)	0,227	**
Ampisilin	4 (33,3)	0 (0)	8 (66,7)	4 (14,8)	0 (0)	23 (85,2)	0,221	2,875 (0,579–14,275)
Aztreonam	5 (38,5)	0 (0)	8 (61,5)	24 (66,7)	0 (0)	12 (33,3)	0,104	0,313 (0,084–1,164)
Sefepim	8 (53,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	37 (82,2)	0 (0,0)	8 (17,8)	0,013	**
Sefoksitin	5 (41,7)	0 (0,0)	7 (58,3)	13 (46,4)	2 (7,1)	13 (46,4)	0,871	**
Seftazidim	14 (53,8)	0 (0,0)	12 (46,2)	36 (65,5)	1 (1,8)	18 (32,7)	0,543	**
Seftriakson	6 (54,5)	0 (0)	5 (45,5)	33 (63,5)	0 (0)	19 (36,5)	0,735	0,691 (0,186–2,571)
Siprofloksasin	18 (69,2)	1 (3,8)	7 (26,9)	37 (75,5)	0 (0,0)	12 (24,5)	0,445	**
Kolistin	5 (38,5)	0 (0)	8 (61,5)	3 (37,5)	0 (0)	5 (62,5)	1	1,042 (0,169–6,402)
Ertapenem	20 (83,3)	0 (0)	4 (16,7)	45 (86,5)	0 (0)	7 (13,5)	0,734	0,778 (0,204–2,960)
Gentamisin	23 (88,5)	0 (0)	3 (11,5)	17 (73,9)	0 (0)	6 (26,1)	0,273	2,706 (0,591–12,385)
İmipenem	14 (56,0)	6 (24,0)	5 (20,0)	33 (73,3)	1 (2,2)	11 (24,4)	0,017	**
Levofloksasin	9 (69,2)	0 (0)	4 (30,8)	2 (40,0)	0 (0)	3 (60,0)	0,326	3,375 (0,396–28,745)
Meropenem	21 (80,8)	3 (11,5)	2 (7,7)	53 (96,4)	0 (0,0)	2 (3,6)	0,026	**
Nitrofurantoin	4 (40,0)	0 (0)	6 (60,0)	5 (50,0)	0 (0)	5 (50,0)	1	0,667 (0,113–3,919)
TZP	17 (65,4)	0 (0)	9 (34,6)	45 (81,8)	0 (0)	10 (18,2)	0,159	0,420 (0,146–1,211)
TIC	9 (64,3)	3 (21,4)	2 (14,3)	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	0,262	**
Tigesiklin	8 (57,1)	2 (14,3)	4 (28,6)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1	**
TMP/SMX	17 (68,0)	0 (0)	8 (32,0)	40 (76,9)	0 (0)	12 (23,1)	0,418	0,638 (0,221–1,839)

AMC: Amoksisilin/klavulanik Asit TIC: Tikarsilin/klavulanik asit TZP: Piperasilin/tazobaktam TMP/SMX: Trimetoprim sulfametoksazol OR: Odds ratio GA: Güven aralığı **P. mirabilis* 20 (%24,7), *Serratia marcescens* 16 (%19,8), *K. aerogenes* 14 (%17,3), *E. cloacae* 13 (%16,0), *K. oxytoca* 5 (%6,2), *M. morgani* 5 (%6,2), *Providencia stuartii* 3 (%3,7), *Citrobacter koseri* 2 (%2,5), *Proteus penneri* 2 (%2,5) ve *Raoultella ornithinolytica* 1 (%1,2) ** Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı.

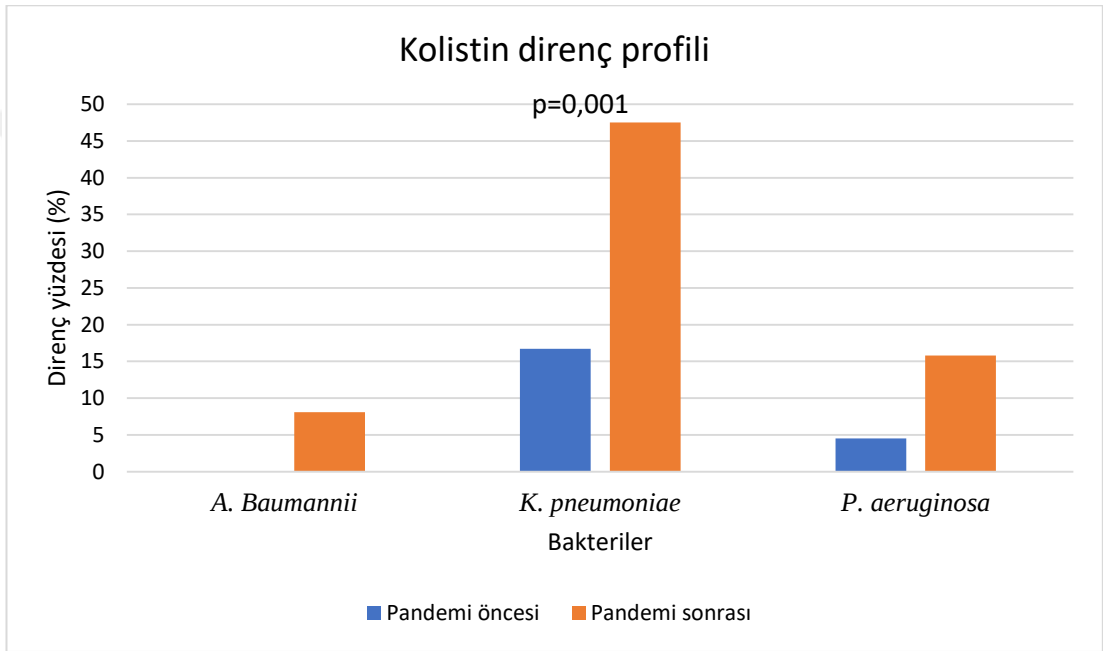
Gram-negatif bakterilerdeki karbapenem direncinin COVID-19 öncesi ve sonrası değişimi incelendiğinde, *K. pneumoniae* ve diğer Enterobacterales türlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem direnci pandemi sonrası dönemde %41,2'den %12,7'ye anlamlı şekilde azalmış ($p<0,001$), meropenem direnci de anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,001$). Diğer Enterobacterales türlerinde ise imipenem direnci %20'den %24,4'e yükselmiş, duyarlılık %56,0'dan 73,3'e çıkmıştır ($p=0,017$). Meropenem direnci %7,7'den %3,6'a düşmüş ve duyarlılık oranı %80,8'den %96,4'e yükselmiştir ($p=0,026$). *A. baumannii*'de pandemi öncesi dönemde imipenem direnci %100, pandemi sonrası dönemde %87,6 ($p=0,354$); meropenem direnci ise pandemi öncesi %92,3, pandemi sonrası %87,1 ($p=0,703$) olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da ise imipenem direnci pandemi öncesi %20,0, pandemi sonrası %33,9 ($p=0,301$); meropenem direnci pandemi öncesi %16,0, pandemi sonrası %23,9 ($p=0,218$) olarak bulunmuş olup, pandemi öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Şekil 4.1.).



**P. mirabilis* 20 (%24,7), *S. marcescens* 16 (%19,8), *K. aerogenes* 14 (%17,3), *E. cloacae* 13 (%16,0), *K. oxytoca* 5 (%6,2), *M. morganii* 5 (%6,2), *P. stuartii* 3 (%3,7), *C. koseri* 2 (%2,5), *Proteus penneri* 2 (%2,5) ve *R. ornithinolytica* 1 (%1,2),

Şekil 4.1. Gram negatif bakterilerdeki karbapenem direncinin pandemi öncesi ve sonrası değişimi

Kolistin direnci pandemi öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, *K. pneumoniae*'da %16,7'den (n=8) %47,5'e (n=28) anlamlı bir artış göstermiştir (p=0,001). *A. baumannii* izolatlarında kolistin direnci pandemi öncesinde tespit edilmemiş (n=0), pandemi sonrasında %8,1 düzeyinde saptanmış olup (n=6), duyarlılık oranları yüksek seviyede seyretmiş ve bu artış istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p=0,589). *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin direnci %4,5'ten (n=1) %15,8'e (n=3) yükselmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,321; Şekil 4.2.).



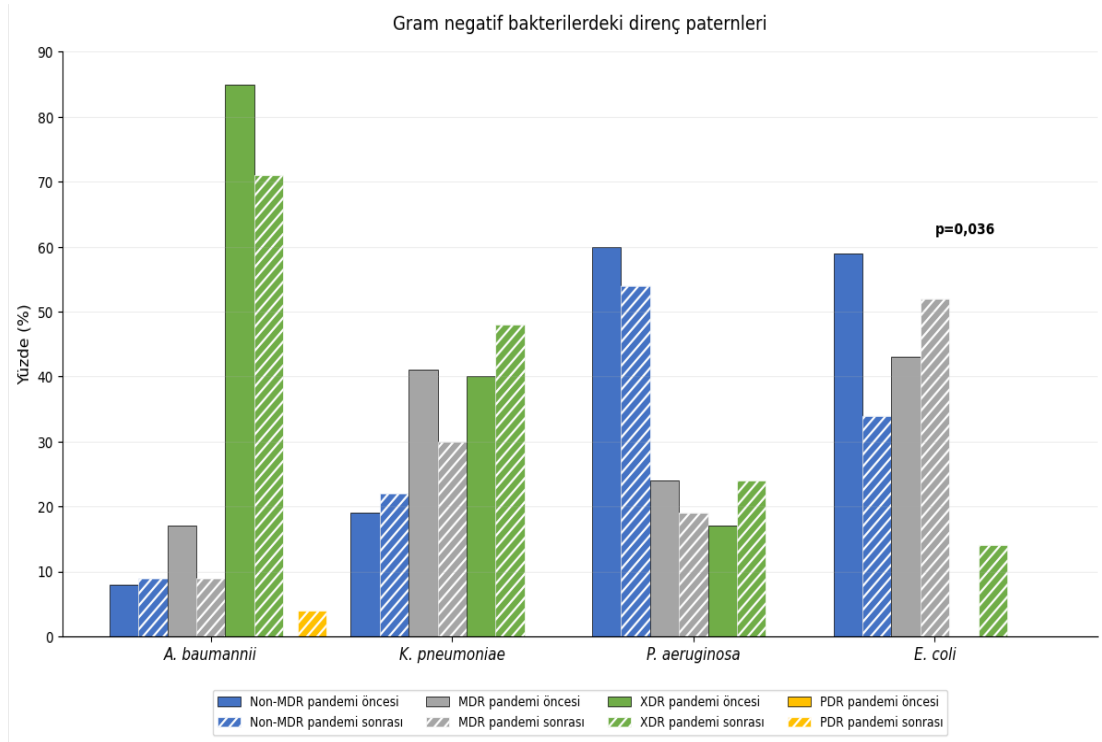
Şekil 4.2. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da kolistin direnç oranlarının karşılaştırması

Kolistin ve meropenem direncindeki bu artışların çoklu ilaç direnci paternlerine etkisini değerlendirmek amacıyla MDR, XDR ve PDR dağılımları incelenmiştir. *A. baumannii*'de XDR 82 (%71,9) ile baskın direnç paternini oluşturmuş, MDR 18 (%15,8), Non-MDR 10 (%8,8) ve PDR 4 (%3,5) izolat saptanmıştır. COVID-19 öncesi dönemde XDR %84,6, MDR %7,7 ve Non-MDR %7,7 iken, COVID-19 sonrası dönemde XDR %70,3, MDR %16,8 ve Non-MDR %8,9 olarak bulunmuş; dönemler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,924).

K. pneumoniae'de XDR 95 (%45,2), MDR 70 (%33,3), Non-MDR 43 (%20,5) ve PDR 2 (%1,0) izolat tespit edilmiştir. COVID-19 öncesi dönemde XDR %39,1, MDR %40,6 ve Non-MDR %18,8 iken, COVID-19 sonrası dönemde XDR %48,2, MDR %29,8 ve Non-MDR %21,3 olarak saptanmış; dönemler arası dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,352$).

P. aeruginosa'da Non-MDR 53 (%56,4), XDR 21 (%22,3) ve MDR 20 (%21,3) izolat bulunmuş, PDR izolatına rastlanmamıştır. COVID-19 öncesi dönemde Non-MDR %60,0, MDR %24,0 ve XDR %16,0 iken, COVID-19 sonrası dönemde Non-MDR %55,1, MDR %20,3 ve XDR %24,6 olarak tespit edilmiş; dönemler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,667$).

E. coli'de MDR 46 (%49,5), Non-MDR 37 (%39,8) ve XDR 10 (%10,8) izolat saptanmış, PDR izolatı görülmemiştir. Bu bakteri için COVID-19 öncesi ve sonrası direnç dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,036$). COVID-19 öncesi dönemde hiç XDR *E. coli* izolatı yokken COVID-19 sonrası dönemde 10 (%14,5) XDR izolatı ortaya çıkmıştır ($z=+2,0$). Non-MDR oranı COVID-19 öncesi 14 (%58,3) iken COVID-19 sonrası 23 (%33,3) olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($z=-2,2$; Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında MDR, XDR ve PDR dağılımının karşılaştırılması

S. aureus izolatları için yapılan istatistiksel değerlendirmede, test edilen tüm antibiyotiklere yönelik direnç oranlarındaki değişimler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0.05$). Pandemi öncesi dönemde test edilen izolat sayısı antibiyotiklere göre 2 ile 4 arasında değişmekte iken pandemi sonrası dönemde bu sayı 41-43 arasındadır. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan sefoksitin tarama testi sonuçları karşılaştırıldığında MRSA oranlarında değişiklik gözlenmiştir. Pandemi öncesi dönemde test edilen 4 izolatın 1'inde (%25,0) sefoksitin tarama testi pozitif bulunurken, pandemi sonrası dönemde 43 izolatın 29'unda (%67,4) pozitiflik saptanmıştır ($p=0,128$). Her iki dönemde de vankomisin direnci saptanmamıştır. Benzilpenisilin direnci pandemi öncesi %75,0 iken pandemi sonrası %97,6'ya yükselmiştir ($p=0,168$). Levofloksasin duyarlılığı pandemi öncesi %100 iken pandemi sonrası %72,1'e düşmüştür. TMP/SMX duyarlılığı her iki dönemde de yüksek düzeyde seyretmiş olup pandemi öncesi %100, pandemi sonrası %94,9 olarak tespit edilmiştir. Vankomisin direnci her iki dönemde de saptanmamıştır (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *S. aureus*'ta antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=4)			Pandemi sonrası (n=43)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
BEN	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	41 (97,6)	0,168	13,667 (0,674–277,123)
Klindamisin	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	31 (72,1)	0 (0,0)	12 (27,9)	1,000	0,774 (0,064–9,349)
Eritromisin	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	33 (78,6)	0 (0,0)	9 (21,4)	1,000	0,818 (0,076–8,842)
Fusidik Asit	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (85,4)	0 (0,0)	6 (14,6)	0,632	**
Levofloksasin	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (72,1)	4 (9,3)	8 (18,6)	0,473	*
Oksasilin	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	14 (34,1)	0 (0,0)	27 (65,9)	1,000	1,929 (0,112–33,207)
Tetrasiklin	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	30 (73,2)	0 (0,0)	11 (26,8)	1,000	1,100

								(0,103– 11,723)
TMP/SMX	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)	0 (0,0)	2 (5,1)	1,000	**
Vankomisin	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	43(100)	0 (0,0)	0 (0,0)	x	

BEN: Benzilpenisilin TMP/SMX: Trimetoprim sulfametoksazol X: Her iki dönemde de tüm suşlar duyarlı olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaması nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

Çalışmada toplam 42 KNS izolatu değerlendirilmiş olup bunların 18'i pandemi öncesi, 24'ü pandemi sonrası dönemde izole edilmiştir. İzole edilen KNS türleri arasında *S. epidermidis* en sık görülen tür olup her iki dönemde de 11'er izolat tespit edilmiştir. *S. hominis* pandemi öncesi 3 izolat iken pandemi sonrası 9 izolata yükselmiştir. *S. capitis* ve *S. haemolyticus* her iki dönemde de sırasıyla 2'şer izolat olarak saptanmıştır.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde KNS izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri karşılaştırıldığında bazı antibiyotiklerde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Her iki dönemde de vankomisin direnci saptanmamıştır. Daptomisin ve linezolid her iki dönemde de yüksek etkinlik göstermiştir. Daptomisin duyarlılığı pandemi öncesi %94,1 iken pandemi sonrası %100'e yükselmiştir (p=0,415). Fusidik asit duyarlılığı pandemi öncesi dönemde %20,0 iken pandemi sonrası dönemde %0'a düşmüş ama istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak kalmıştır (p=0,050). Levofloksasin direnci pandemi öncesi %66,7 iken pandemi sonrası %95,8'e anlamlı şekilde yükselmiştir (p=0,031, z=+2,5). Test edilen diğer antibiyotikler (klindamisin, linezolid, eritromisin, tetrasiklin, TMP/SMX) için iki dönem arasında duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik belirlenememiştir (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde koagülaz negatif stafilokoklarda antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=18)			Pandemi sonrası (n=24)			p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Klindamisin	4 (22,2)	0 (0,0)	14 (77,8)	3 (12,5)	0 (0,0)	21 (87,5)	0,438	2,000 (0,387– 10,337)
Daptomisin	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (5,9)	24 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,415	**
Eritromisin	1 (6,3)	0 (0,0)	15 (93,8)	2 (8,3)	0 (0,0)	22 (91,7)	1,000	0,733 (0,061– 8,832)
Fusidik Asit	3 (20,0)	0 (0,0)	12 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (100,0)	0,050	**

Levofloksasin	3 (20,0)	2 (13,3)	10 (66,7)	1 (4,2)	0 (0,0)	23 (95,8)	0,031	*
Linezolid	17 (94,4)	0 (0,0)	1 (5,6)	23 (95,8)	0 (0,0)	1 (4,2)	1,000	0,739 (0,043– 12,674)
Tetrasiklin	7 (38,9)	0 (0,0)	11 (61,1)	9 (37,5)	0 (0,0)	15 (62,5)	1,000	1,061 (0,302– 3,729)
TMP/SMX	13 (72,2)	0 (0,0)	5 (27,8)	20 (83,3)	0 (0,0)	4 (16,7)	0,462	0,520 (0,117– 2,304)
Vankomisin	18(100)	0(0)	0(0)	24(100)	0(0)	0(0)	x	

X: Her iki dönemde de tüm suşlar duyarlı olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Orta duyarlılık kategorisi nedeniyle 2x2 tablo oluşturulamaz nedeniyle Odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamadı. ** Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

COVID-19 pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. faecalis* izolatlarında toplam 38 örnek (7 pandemi öncesi, 31 pandemi sonrası) analiz edilmiştir. Ampisilin direnci %16,7'den %9,7'ye düşmüştür (p=1,000; OR=0,536, %95 GA: 0,046-6,240). Teikoplanin ve tigesiklin direnç oranları pandemi öncesinde %0 iken, pandemi sonrasında sırasıyla %3,2 ve %6,5'e yükselmiş olup, bu artışlar istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p=1,000). Vankomisin ve linezolid için her iki dönemde de direnç saptanmamıştır. (Tablo 4.33.).

Tablo 4.33. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. faecalis*'te antibiyotik duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	Pandemi öncesi (n=7)		Pandemi sonrası (n=31)		p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Ampisilin	5 (83,3)	1 (16,7)	28 (90,3)	3 (9,7)	0,524	0,536 (0,046- 6,240)
Linezolid	7 (100,0)	0 (0,0)	31 (100,0)	0 (0,0)	x	*
Teikoplanin	7 (100,0)	0 (0,0)	30 (96,8)	1 (3,2)	1,000	*
Tigesiklin	7 (100,0)	0 (0,0)	29 (93,5)	2 (6,5)	1,000	*
Vankomisin	7 (100,0)	0 (0,0)	31 (100,0)	0 (0,0)	x	*

X: Her iki dönemde de tüm suşlar duyarlı olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

E. faecium izolatları COVID-19 öncesi dönemde sadece 3 iken, COVID-19 sonrası dönemde 23 olarak saptanmıştır. Küçük örneklem büyüklüğü ile yapılan istatistiksel testler yanıltıcı sonuçlar verebileceğinden, dönemler arası karşılaştırma yapılmamış ve bulgular yalnızca tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuştur. COVID-19 öncesi dönemde linezolid, teikoplanin, tigesiklin ve vankomisin %100 duyarlılık gösterirken, COVID-19 sonrası dönemde bu antibiyotiklerde direnç gelişimi gözlenmiştir. Teikoplanin ve vankomisin duyarlılığı %100'den %87,0'ye düşmüştür.

Tigesiklin duyarlılığı %100'den %91,3'e düşmüştür. Linezolid her iki dönemde de %100 duyarlılık korumuştur. Ampisilin direnci her iki dönemde de %100 olarak devam etmiştir. Levofloksasin direnci yalnızca COVID-19 sonrası dönemde değerlendirilmiş olup, %95,2 gibi oldukça yüksek bir oran saptanmıştır. COVID-19 sonrası dönemde özellikle glikopeptid antibiyotiklere (vankomisin ve teikoplanin) karşı direnç gelişimi olmuştur (Tablo 4.34.).

Tablo 4.34. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. faecium*'da antibiyotik duyarlılık profili

Değişken	Pandemi öncesi (n=3)		Pandemi sonrası (n=23)	
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli (%)
Ampisilin	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	23 (100,0)
Levofloksasin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	20 (95,2)
Linezolid	3 (100,0)	0 (0,0)	23 (100,0)	0 (0,0)
Nitrofurantoin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Teikoplanin	3 (100,0)	0 (0,0)	20 (87,0)	3 (13,0)
Tigesiklin	3 (100,0)	0 (0,0)	21 (91,3)	2 (8,7)
Vankomisin	3 (100,0)	0 (0,0)	20 (87,0)	3 (13,0)

C. albicans'ın antifungal duyarlılık profilinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm antifungaller için $p>0,05$). COVID-19 öncesi dönemde 12 izolat bulunurken, COVID-19 sonrası dönemde 19 izolat saptanmıştır. COVID-19 öncesi dönemde flukonazol, amfoterisin-B, kaspofungin, flusitozin ve mikafungin %100 duyarlılık gösterirken, COVID-19 sonrası dönemde bazı antifungallerde düşük oranlarda direnç gelişimi gözlenmiştir. Amfoterisin-B duyarlılığı %100'den %86,7'ye düşmüştür ($p=0,487$). Kaspofungin ve mikafungin duyarlılığı yüksek seviyede devam etmiştir. Flusitozin duyarlılığı %100'den %80,0'e düşmüş ve %20,0 oranında direnç saptanmıştır ($p=0,294$). Genel olarak *Candida* türlerinde COVID-19 sonrası dönemde antifungal direncinde artış eğilimi gözlenmekle birlikte, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ve flukonazol gibi yaygın kullanılan azol grubu antifungallere duyarlılık korunmuştur (Tablo 4.35.).

Tablo 4.35. Pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde *C. albicans*'ta antifungal duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	COVID-19 öncesi (n=12)	COVID-19 sonrası (n=19)
----------	------------------------	-------------------------

	Duyarlı (%)	(n Dirençli (%))	(n Duyarlı (n (%))	Dirençli (n (%))	p	OR (%95 GA)
Amfoterisin-B	12 (100,0)	0 (0,0)	13 (86,7)	2 (13,3)	0,487	*
Kaspofungin	12 (100,0)	0 (0,0)	18 (94,7)	1 (5,3)	1,0	*
Flukonazol	12 (100,0)	0 (0,0)	19 (100,0)	0 (0,0)	x	*
Flusitozin	12 (100,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,294	*
Mikafungin	12 (100,0)	0 (0,0)	18 (94,7)	1 (5,3)	1,0	*
Vorikonazol	11 (91,7)	1 (8,3)	19 (100,0)	0 (0,0)	0,387	*

X: Her iki dönemde de tüm suşlar duyarlı olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

Non-albicans *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. COVID-19 öncesi dönemde 12 izolat bulunurken, COVID-19 sonrası dönemde 26 izolat saptanmıştır. Flukonazol duyarlılığı %58,3'ten %87,0'ye artmış ancak bu değişiklik istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır ($p=0,056$). Amfoterisin-B'de direnç artışı saptanmış, pandemi öncesi direnç saptanmazken pandemi sonrası 4 vakada (%22,2) direnç saptanmıştır ($p=0,143$). Kaspofungin ve mikafungin duyarlılığı her iki dönemde de yüksek düzeyde korunmuştur (Tablo 4.36.).

Tablo 4.36. Pandemi öncesi ve sonrası Non-albicans *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık profilinin istatistiksel karşılaştırılması ve analiz sonuçları

Değişken	COVID-19 öncesi (n=12)		COVID-19 sonrası (n=26)		p	OR (%95 GA)
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)		
Amfoterisin-B	11 (100)	0 (0)	14 (77,8)	4 (22,2)	0,143	*
Kaspofungin	11 (91,7)	1 (8,3)	23 (95,8)	1 (4,2)	1	0,478 (0,027-8,380)
Flukonazol	7 (58,3)	5 (41,7)	20 (87)	3 (13)	0,056	0,210 (0,040-1,116)
Mikafungin	11 (91,7)	1 (8,3)	21 (95,5)	1 (4,5)	1	0,524 (0,030-9,203)
Vorikonazol	10 (90,9)	1 (9,1)	19 (100)	0 (0)	0,36	*

X: Her iki dönemde de tüm suşlar duyarlı olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. OR: Odds ratio GA: Güven aralığı * Bu antibiyotikler için 2x2 tabloda sıfır gözlem içeren hücreler bulunması nedeniyle odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanamamıştır.

Pandemi döneminde antibiyotik kullanımında belirgin bir artış gözlenmiştir. Toplam antibiyotik kutu sayısı pandemi öncesi 36.802 iken, pandemi sonrasında 94.680'e yükselmiştir. Günlük tanımlanmış doz (DDD) üzerinden yapılan değerlendirmede ise

pandemi öncesi 155,12 olan DDD/100 hasta günü değeri, pandemi sonrasında %56,3 artışla 242,43'e çıkmıştır ($p<0,001$; RR=1,563; %95 GA: 1,544-1,581).

Pandemi döneminde dört antibiyotik yeni kullanıma girmiştir. Bunların başında 13.854 kutu ve 17,74 DDD değeri ile Polimiksin B gelmektedir ($p<0,001$). Seftazidim/avibaktam kombinasyonu 1.170 kutu ve 1,50 DDD ile ikinci sırada yer alırken ($p<0,001$), Sefoperazon/sulbaktam 868 kutu ve 1,11 DDD değerine ulaşmıştır ($p<0,001$). Daptomisin ise sadece 4 kutu kullanılmış olup 0,01 DDD değeri ile minimal düzeyde kalmıştır ($p=0,090$).

Buna karşılık üç antibiyotik pandemi sonrasında tamamen kullanımdan kalkmıştır. Pandemi öncesinde 1.594 kutu ve 3,36 DDD ile kullanılan Ertapenem, pandemi sonrasında hiç kullanılmamıştır ($p=1,000$). Benzer şekilde, 108 kutu ve 0,23 DDD değerine sahip Anidulafungin ile 12 kutu ve 0,03 DDD değerine sahip Amfoterisin B deoksikolat kullanımı sıfıra inmiştir (sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,999$).

Kullanımı devam eden antibiyotikler arasında en dramatik artışı Ampisilin göstermiş; DDD değeri 0,02'den 2,66'ya yükselmiştir ($p<0,001$; RR=157,640; %95 GA: 57,879-614,863). Sefepim ikinci sırada yer alarak DDD değerini 0,04'ten 1,03'e çıkarmıştır ($p<0,001$; RR=24,481; %95 GA: 13,071-45,849). İmipenem/silastatin kullanımı pandemi öncesi düzeylerini korumuş olup, DDD değeri 0,60'tan 0,57'ye gerilemiştir ($p=0,99$; RR=1,000; %95 GA: 0,862-1,161). Fosfomisin dördüncü sırada bulunmakta ve DDD değeri 0,26'dan 1,52'ye çıkmıştır ($p<0,001$; RR=5,906; %95 GA: 4,537-7,686). Amfoterisin B lipozomal form ise beşinci sırada yer alarak 0,24 olan DDD değerini 0,94'e yükseltmiştir ($p<0,001$; RR=3,865; %95 GA: 2,930-5,097).

Diğer önemli artışlar şu şekildedir: Rifampisin (RR=2,561; $p<0,001$), TMP/SMX (RR=2,337; $p<0,001$), Seftazidim (RR=2,108; $p<0,001$), Tigesiklin (RR=2,053; $p<0,001$) ve Linezolid (RR=1,973; $p<0,001$). Geniş spektrumlu karbapenemlerden Meropenem'in DDD değeri 20,45'ten 47,11'e yükselmiştir ($p<0,001$; RR=2,426). Ampisilin/sulbaktam (RR=1,825; $p<0,001$), Flukonazol (RR=1,624; $p<0,001$), Klindamisin (RR=1,620; $p=0,01$) ve Piperasilin/tazobaktam (RR=1,363; $p<0,001$) da belirgin artış kaydeden diğer antibiyotiklerdir. Moksifloksasin (RR=1,224; $p<0,001$),

Amikasin (RR=1,171; p=0,037) ve Vankomisin (RR=1,043; p=0,036) kullanımlarında da istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır.

Kullanımı azalan antibiyotikler incelendiğinde, Teikoplanin en yüksek düşüşü göstermiş ve DDD değeri 1,68'den 0,52'ye gerilemiştir (p<0,001; RR=0,311; %95 GA: 0,262-0,367). Polimiksin E (Kolistimetat) ikinci sırada yer alarak DDD değeri 5,33'ten 1,88'e düşmüştür (p<0,001; RR=0,353; %95 GA: 0,322-0,387). Klaritromisin üçüncü sırada olup DDD değeri 0,53'ten 0,26'ya inmiştir (p<0,001; RR=0,492; %95 GA: 0,378-0,638). Metronidazol dördüncü sırada bulunmakta ve DDD değeri 4,71'den 2,51'e azalmıştır (p<0,001; RR=0,534; %95 GA: 0,489-0,581). Diğer önemli azalışlar Sefazolin (RR=0,587; p<0,001), Gentamisin (RR=0,592; p<0,001), Levofloksasin (RR=0,706; p<0,001), Kaspofungin (RR=0,818; p=0,010) ve Seftriakson (RR=0,894; p<0,001) kullanımlarında görülmüştür.

Sefotaksim (p=0,133) ve Siprofloksasin (p=0,481) kullanımlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.37.).

Tablo 4.37. Pandemi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanım oranları ve insidans hızı oranlarının karşılaştırılması

Değişken	Pandemi öncesi toplam kutu sayısı	Pandemi sonrası toplam kutu sayısı	Pandemi öncesi DDD/100 hasta günü	Pandemi sonrası DDD/100 hasta günü	RR	%95 GA	p
Tüm antibiyotikler	36802	94680	155,12	242,43	1,563	1,544-1,581	<0,001
Polimiksin B	0	13854	0,00	17,74	-	-	<0,001
Seftazidim/av ibaktam	0	1170	0,00	1,50	-	-	<0,001
Daptomisin	0	4	0,00	0,01	-	-	0,090
Sefoperazon/s ulbaktam	0	868	0,00	1,11	-	-	<0,001
Ampisilin	8	2076	0,02	2,66	157,640	57,879-614,863	<0,001
Sefepim	20	806	0,04	1,03	24,481	13,071-45,849	<0,001
İmipenem/sila statin	284	444	0,60	0,57	1,000	0,862-1,161	0,990
Fosfomisin	122	1186	0,26	1,52	5,906	4,537-7,686	<0,001
Amfoterisin B lipozomal	116	738	0,24	0,94	3,865	2,930-5,097	<0,001
Rifampisin	500	2108	1,05	2,70	2,561	2,231-2,939	<0,001
TMP/SMX	2706	10412	5,70	13,33	2,337	2,201-2,481	<0,001
Seftazidim	1636	5678	3,45	7,27	2,108	1,950-2,278	<0,001
Tigesiklin	886	2994	1,87	3,83	2,053	1,846-2,282	<0,001
Linezolid	1340	4352	2,82	5,57	1,973	1,809-2,151	<0,001
Meropenem	9704	36794	20,45	47,11	2,426	2,373-2,012	<0,001

Ampisilin/sulbaktam	10140	30468	21,37	39,01	1,825	1,768-2,481	<0,001
Flukonazol	1838	4914	3,87	6,29	1,624	1,505-1,75	<0,001
Klindamisin	78	208	0,16	0,27	1,620	1,121-2,340	0,01
Piperasilin/tazobaktam	11440	25664	24,11	32,86	1,363	1,321-1,405	<0,001
Sefotaksim	120	250	0,25	0,32	1,266	0,930-1,721	0,133
Moksifloksasin	2990	6022	6,30	7,71	1,224	1,149-1,301	<0,001
Amikasin	528	1018	1,11	1,30	1,171	1,009-1,359	0,037
Vankomisin	7778	13354	16,39	17,10	1,043	1,002-1,085	0,036
Siprofloksasin	2522	4048	5,32	5,18	0,975	0,908-1,046	0,481
Seftriakson	7968	11726	16,79	15,01	0,894	0,858-0,930	<0,001
Kaspofungin	560	754	1,18	0,97	0,818	0,700-0,954	0,010
Levofloksasin	862	1002	1,82	1,28	0,706	0,620-0,803	<0,001

Tablo 4.37. Pandemi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanım oranları ve insidans hızı oranlarının karşılaştırılması(devamı)

Gentamisin	400	390	0,84	0,50	0,592	0,486-0,721	<0,001
Sefazolin	1030	996	2,17	1,28	0,587	0,519-0,664	<0,001
Metronidazol	2234	1962	4,71	2,51	0,534	0,489-0,581	<0,001
Klaritromisin	252	204	0,53	0,26	0,492	0,378-0,638	<0,001
Kolistimetat	2530	1472	5,33	1,88	0,353	0,322-0,387	<0,001
Teikoplanin	798	408	1,68	0,52	0,311	0,262-0,367	<0,001
Ertapenem	1594	0	3,36	0,00	-	-	1
Anidulafungin	108	0	0,23	0,00	-	-	1
Amfoterisin B deoksikolat	12	0	0,03	0,00	-	-	0,999

RR: Rölatif risk, GA: Güven aralığı TMP/SMX: Trimetoprim Sülfametoksazol DDD: Tanımlanmış günlük doz

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmüştür ($p=0,493$; $OR=1,113$, %95 GA: 0,820-1,511). Her iki dönemde de kadın ve erkek hasta oranları yaklaşık olarak eşit dağılım göstermiştir. Literatürde de cinsiyet ile SBİE arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin SBİE'ye yakalanma ve mortalite riskini artırdığı bildirilirken, diğerlerinde bu farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Özellikle YBÜ'lerde, erkek hastaların SBİE'ye yakalanma sıklığı kadınlara göre daha yüksek olabilir; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı konusunda tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır (Cohen ve ark., 2013; Crabtree ve ark., 1999; Eckenrode ve ark., 2014). Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu, COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde mortalite oranlarının neredeyse identik olmasıdır (%70,7 ve %70,4; $p=0,946$; $OR=1,012$, %95 GA: 0,723-1,415). Literatürde pandemi döneminde yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranlarının arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu artışın nedenleri arasında sağlık sisteminin aşırı yüklenmesi, kaynak yetersizliği, deneyimli personel eksikliği ve COVID-19 hastalarının yüksek mortalite riski sayılmaktadır. Ancak bazı merkezlerde, özellikle pandemi yönetiminde başarılı stratejiler uygulayan kurumlarda, mortalite oranlarının korunduğu veya azaldığı bildirilmiştir (Arabi ve ark., 2022). Her iki dönemde de %70'in üzerinde seyreden yüksek mortalite oranları, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastaların kritik durumda olduğunu ve yüksek hastalık şiddetine sahip olduğunu göstermektedir. Moin ve ark., (2025) tarafından yayınlanan güncel bir çalışmada, 2014-2023 yılları arasında 3,4 milyon yoğun bakım hastasının verilerinin analiz edildiği rapor edilmiştir (Moin ve ark., 2025). Bu çalışmada, pandemi döneminde hem COVID-19 pozitif hem de COVID-19 negatif hastalarda mortalite oranlarının arttığı, ancak 2022 yılının ortalarından itibaren mortalite oranlarının pandemi öncesi düzeylere döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızın 2022 sonrası dönemde mortalite oranlarının stabil kalmasını desteklemektedir.

Dönemler ve cinsiyet bazında hasta yaşına ilişkin betimsel istatistikler incelendiğinde; COVID-19 öncesi dönemde kadın hastaların ($n=113$) ortalama yaşı

72,65 ± 15,90 yıl, ortalanca yaşı 76,00 yıl olarak hesaplanmıştır. COVID-19 sonrası dönemde ise kadın hastaların (n=291) ortalama yaşı 74,05 ± 13,00 yıl, ortalanca yaşı 76,00 yıl olarak saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde yoğun bakım hastane enfeksiyonlarının ileri yaş grubunda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur. İleri yaş, immün sistemin zayıflaması, komorbiditelerin artması ve invaziv işlemlere daha fazla maruz kalma nedeniyle hastane enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür (Baccolini ve ark., 2021). Benzer şekilde, EPIC II çalışmasında yoğun bakım hastalarının ortalama yaşı 60 yıl olarak bildirilmiş ve ileri yaşın enfeksiyon riskini artırdığı vurgulanmıştır (Vincent ve ark., 2009).

Çalışmamızdaki hastaların komorbidite dağılımına bakıldığında, en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%40,6), diabetes mellitus (%31,4) ve koroner arter hastalığı (%23,8) olarak tespit edilmiştir. KOAH (%19,2) ve hiperkolesterolemi (%17,9) oranında görülmektedir. Komorbidite dağılımında en düşük oranlar kronik böbrek hastalığı (%7,6) ve malignite (%6,0) için saptanmıştır. Bu bulgular, yoğun bakım hastane enfeksiyonlarında kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların önemli rol oynadığını gösteren literatür verileriyle paralellik göstermektedir (Koulenti ve ark., 2017). Diabetes mellitus ve hipertansiyonun sık görülmesi ise bu hastalıkların immün sistemi baskılayıcı etkileri ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir (Esper ve ark., 2006). KOAH'ın hastalarda sık görülen komorbiditelerden birisi olması bu hastaların solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacının artması ile açıklanabilir (Nseir ve ark., 2021). Pandemi sonrası dönemde yoğun bakıma yatan hastaların komorbidite profilinin değişmesi, COVID-19 hastalığının özellikle kronik hastalığı olan bireylerde daha ağır seyretmesi ve bu hastaların yoğun bakım ihtiyacının artması ile açıklanabilir (Grasselli ve ark., 2020).

Çalışmamızda hastaneye yatıştan sonra enfeksiyon gelişme süresinin pandemi sonrası dönemde anlamlı şekilde kısaldığı saptanmıştır (24,47±23,13 günden 19,80±16,53 güne, p=0,004). Ayrıca hastanede kalış sürelerinin de pandemi sonrası dönemde anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (61,15±50,11 günden 49,05±43,96 güne, p<0,001). Mortalite oranları incelendiğinde, iki dönem arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla %70,7 ve %70,4, p>0,05). Bu

bulgu, hastanede kalış süresindeki kısalmanın mortalite artışından kaynaklanmadığını göstermektedir. Pandemi sonrası dönemde hastanemizde yoğun bakım yatak kapasitesi toplam 63 yataktan 105 yatağa çıkarılmıştır. Bu %66,7'lik kapasite artışı, hasta akışının daha iyi yönetilmesine, yatak devir hızının artmasına ve hastaların daha uygun koşullarda tedavi edilmesine olanak sağlamış olabilir.

Çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde enfeksiyon tiplerine göre hastaneye yatıştan sonra enfeksiyon gelişimine kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşılammış olsa da pandemi sonrası dönemde enfeksiyonların genel olarak daha erken gelişme eğilimi dikkat çekicidir. Kİ-İYE'de gözlenen 5,5 günlük azalma klinik olarak anlamlı bir eğilimi işaret etmektedir ($p=0,079$). SKİ-KDE'de enfeksiyon gelişme süresinin değişmesi özellikle dikkat çekicidir. Ortalama gelişme süresinin $24,35 \pm 23,93$ günden $20,02 \pm 14,01$ güne düşmüştür. Literatürde yaygın kateter kullanımının olması ve acil şartlarda kateter takılmasının enfeksiyon gelişme sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2019). LTD-KDE'de ortalama gelişme süresinin $22,76 \pm 18,81$ günden $17,46 \pm 17,03$ güne düşmesi, pandemi sonrası dönemde bakteriyemi riskinin arttığını göstermektedir. Pandemi sonrası dönemde kan kültürü alma eşiğinin düşmüş olması ve laboratuvar tanı yöntemlerinin daha yaygın kullanılması, tespit oranlarını artırmış olabilir (Anand Kumar ve ark., 2006; Seymour ve ark., 2017). VİP'te gözlenen paradoksal bulgu, diğer tüm enfeksiyon tiplerinden farklı olarak ortalama gelişme süresinin $18,33 \pm 18,59$ günden $19,97 \pm 18,87$ güne artması, dikkat çekicidir. Literatürde COVID-19 pandemisi döneminde geç VİP'in daha sık görüldüğü ve daha mortal seyrettiği ifade edilmiştir (Wicky ve ark., 2023). DYDE'de gözlenen 20 günlük azalma, tüm enfeksiyon tipleri arasında en belirgin değişimdir. Hastanede kalış sürelerinin kısalması da DYDE'deki bu azalmaya katkıda bulunmuştur. DYDE'nin genellikle uzun süreli yatışlarda ve immobilizasyona bağlı olarak geliştiği bilinmektedir (Mondragon ve Zito, 2025)

Mikroorganizma düzeyinde yapılan analizlerde ise, *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında COVID-19 öncesi dönemde ortalama gelişme süresi $27,42 \pm 20,34$ gün (ortanca: 25,00 gün) iken, COVID-19 sonrası dönemde $19,15 \pm 13,41$ gün (ortanca: 16,00 gün) olarak belirlenmiş ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$).

Benzer bir bulgu olarak, *C. parapsilosis* enfeksiyonlarında da COVID-19 öncesi dönemde $30,13 \pm 10,32$ gün (ortanca: 31,00 gün) olan gelişme süresi, COVID-19 sonrası dönemde $15,56 \pm 7,33$ gün (ortanca: 14,00 gün) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Diğer mikroorganizmalarda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde de COVID-19 pandemisiyle birlikte hastane enfeksiyonlarının gelişme süresinde ve etken dağılımında değişiklikler olduğu, özellikle yoğun bakımda invaziv girişimlerin ve antibiyotik kullanımının artmasının enfeksiyonların daha erken dönemde ortaya çıkmasına yol açabileceği belirtilmiştir (Bardi ve ark., 2021; Grasselli ve ark., 2021). Ayrıca, pandemi döneminde hastane yatış sürelerinin kısılması, hasta devir hızının artması ve enfeksiyon kontrol protokollerinin daha titiz uygulanması da enfeksiyon gelişme süresi üzerine etkili olmaktadır (Bardi ve ark., 2021). Sonuç olarak, çalışmamızda COVID-19 sonrası dönemde enfeksiyon gelişme sürelerinde genel bir azalma eğilimi gözlenmiş, bu azalma özellikle VİP, *K. pneumoniae* ve *C. parapsilosis* enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, pandemiyle birlikte değişen hasta yönetimi ve enfeksiyon kontrol uygulamalarının bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

İnvaziv işlemler hastane enfeksiyonlarının en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda üriner kateter kullanımı her iki dönemde de neredeyse evrensel düzeydedir (pandemi öncesi %98,7, pandemi sonrası %99,5). Bu yüksek oran, yoğun bakım hastalarının kritik durumu ve yakın monitörizasyon ihtiyacını yansıtmaktadır. Ancak, gereksiz kateterizasyonun kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları riskini artırdığı bilinmektedir (Gould ve ark., 2010). SVK kullanımı pandemi öncesi %77,3, pandemi sonrası %75,5 oranında uygulanmıştır. Bu yüksek invaziv işlem oranlarının her iki dönemde de benzer düzeylerde olması, çalışma popülasyonumuzun kritik hasta grubunu oluşturduğunu ve enfeksiyon riski açısından yüksek riskli olduğunu göstermektedir (Rosenthal ve ark., 2016).

SVK yerleşim yeri analizi önemli bulgular ortaya koymuştur. Pandemi öncesi dönemde juguler ven en sık tercih edilen bölge iken (%24,1), pandemi sonrası dönemde juguler (%19,5) ve femoral ven (%19,0) kullanımı benzer oranlarda görülmüştür. Literatürde femoral ven kullanımının artması, acil şartlarında daha fazla

keteter açılması, pandemi sonrası dönemde entübe hastaların prone pozisyonunda yatırılması uygulamalarının artması ve juguler bölgeye erişimin zorlaşması ile açıklanmıştır (Singh ve ark., 2021). Ancak, femoral kateterizasyonun enfeksiyon riski açısından daha yüksek olduğu bilinmektedir (Marik ve ark., 2012). Subklavyen ven kullanımı her iki dönemde de en düşük oranlarda kalmıştır (pandemi öncesi %17,8, pandemi sonrası %12,6). Kateter yerleşim yerlerinin enfeksiyon gelişme zamanına etkisi pandemi öncesi ve sonrası dönemler için karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak kalıcı diyaliz kateterlerinde enfeksiyon gelişme süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (Marik ve ark., 2012; Parienti ve ark., 2008).

YBÜ'lerin dağılımı incelendiğinde, anestezi YBÜ'leri pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde en yüksek sayıda vaka sayısına sahiptir; pandemi öncesi %48,0 (n=108), pandemi sonrası %46,9 (n=287). Pandemi sonrası dönemde göğüs hastalıkları yoğun bakım %9,3'ten (n=21) %14,7'ye (n=90) ve iç hastalıkları yoğun bakım %18,7'den (n=42) %24,5'e (n=150) belirgin artış gözlenirken, nöroloji yoğun bakımda %24,0'den (n=54) %13,9'a (n=85) azalma görülmüştür. Pandemi sonrası dönemde tüm yoğun bakım ünitelerinde yatak sayısının artması nedeniyle daha fazla hasta yatışı gerçekleşmiş ve vaka sayılarındaki artış öncelikli olarak buna bağlıdır. Ayrıca çalışmamızda yoğun bakımda gelişen ilk enfeksiyonu dahil etmemiz, tekrarlayan enfeksiyonları çalışma dışı bırakmamız ise pandemi öncesi ve sonrası dönemdeki vaka sayılarının gerçekte olduğundan daha az görünmesine neden olmuştur.

Enfeksiyon insidans hızı, toplam enfeksiyon epizodu sayısının toplam hasta-günü sayısına oranlanması ile hesaplanmaktadır (enfeksiyon sayısı/hasta-günü $\times$ 1000). İnsidans hızı hesaplaması için tüm enfeksiyon epizodlarının pay olarak kullanılması gerekmektedir (Spronk ve ark., 2019; Thompson ve ark., 2015). Sadece ilk enfeksiyonların dahil edilmesi, gerçek enfeksiyon yükünü olduğundan farklı gösterir ve literatür ile karşılaştırılabilir olmayan yanıltıcı sonuçlara yol açar. Çalışmamızda sadece ilk enfeksiyonları dahil etmemiz nedeniyle VİP, non-VİP, SKİ, KDE, LTD-KDE, Kİ, İYE ve DYDE insidansı hesaplanmamıştır. Bu sebeple, her iki dönemdeki prevalans verileri genel bilgi olarak sunulmuştur. Çalışmaya aldığımız hastalar arasında her iki dönemde de yoğun bakımlarımızda en sık görülen enfeksiyon türü

SKİ-KDE'dir. Pandemi öncesi dönemde yoğun bakımda hastane enfeksiyonu tanısı alan hastalar arasındaki oranı %47,1 (n=106) seviyesindeyken pandemi sonrası dönemde %39,1 (n=239) seviyesinde seyretmiştir. Literatürde SKİ-KDE oranlarında düşüş genellikle pandemi sonrası dönemde el hijyeni uyumunun iyileştirilmesi, kişisel koruyucu ekipman kullanımının artırılması ve enfeksiyon kontrol tedbirlerinin sıklaştırılmasının bir sonucu saptanmıştır (Wang ve ark., 2022). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde Centers for Disease Control ve Prevention'ın National Healthcare Safety Network verilerine göre 2022-2023 yılları arasında YBÜ'lerde SKİ-KDE'lerde %20 azalma bildirilmiş ve bu durum artan enfeksiyon kontrol farkındalığı ile açıklanmıştır (Shafland ve ark., 2024). Enfekte hastalar arasında kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının oranı her iki dönemde de benzer düzeydedir (pandemi öncesi %12,4, pandemi sonrası %13,4). Sleziak ve ark. (2025) Polonya'da yaptığı çalışmada, pandemi dönemi (2020-2021) ile pandemi sonrası dönem (2022-2024) arasında Kİ-İYE oranlarında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark belirlenmemiştir (Sleziak ve ark., 2025). Üriner kateter kullanımının her iki dönemde de neredeyse evrensel düzeyde olması (%98-99), bu enfeksiyon türünün oranlarının yüksek kalmasını açıklamaktadır. Enfekte olan hastalar arasında LTD-KDE'lerde belirgin değişiklik gözlenmemiştir (pandemi öncesi %16,9, pandemi sonrası %17,5). Bu enfeksiyon türünün stabil kalması, kan kültürü alma endikasyonlarının ve laboratuvar uygulamalarının her iki dönemde de benzer olduğunu düşündürmektedir. Enfekte hastalar arasında DYDE her iki dönemde en az görülen enfeksiyon türü olup, pandemi sonrası dönemde kısalan yoğun bakım yatış süreçlerine paralel olarak azalma göstermiştir (%4,0'den %2,9'a).

Her iki dönemde de Gram negatif bakterilerin dominant patojen grubu olduğu görülmüştür (COVID-19 öncesi %72,4; COVID-19 sonrası %72,9). Bu bulgu, literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Golli ve ark. (2024) Romanya'da yaptığı karşılaştırmalı çalışmada, YBÜ'lerde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde Gram negatif bakterilerin dominant patojen grubu olmaya devam ettiği gösterilmiştir (Golli ve ark., 2024). Gram negatif bakterilerin bu dominansı, YBÜ'lerin doğası ve invaziv işlemlerin sıklığı ile açıklanabilir. YBÜ'lerde mekanik ventilasyon ve invaziv kateter kullanımı gibi invaziv prosedürler, hastane kökenli enfeksiyonlar için önemli risk faktörleri oluşturmaktadır. Özellikle immünsüpresyon, femoral kateter kullanımı ve

diğer anatomik bölgelerde (akciğer, genitoüriner sistem veya abdomen) Gram negatif bakteriyel enfeksiyon varlığı, Gram negatif bakterilerin kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Peleg ve Hooper, 2010). Özellikle *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* gibi non-fermentatif Gram negatif bakterilerin YBÜ’de endemik olarak bulunduğu ve invaziv işlemler sırasında enfeksiyon kaynağı oluşturduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda Gram pozitif bakterilerde COVID-19 öncesi dönemde %15,1 olan oran, COVID-19 sonrası dönemde %19,8'e yükselmiştir ($p=0,124$). Her ne kadar bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da klinik açıdan önemli bir trend göstermektedir. Buetti ve ark. (2021) tarafından yapılan çok merkezli çalışmasında, COVID-19 pandemisi sırasında Gram pozitif bakterilerin, özellikle *S. aureus*'un insidansında %28 oranında artış olduğu rapor edilmiştir (Buetti ve ark., 2021). Çalışmamızda COVID-19 pandemisi sonrası dönemde Gram pozitif bakterilerde gözlenen artış, literatürde bildirilen pandemi dönemindeki benzer eğilimlerle uyumludur.

Gram boyanma dağılımı açısından çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, *Candida* türü izolasyon oranlarında COVID-19 öncesi %12,4'ten COVID-19 sonrası %7,4'e gözlenen anlamlı azalmadır ($p=0,021$; $z=-2,3$). Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Pырpasopoulou ve ark. (2025) Yunanistan'da yaptığı çalışmada, kandidemi insidansının COVID-19 pandemisi sırasında 2020'de 0,63/1000 hasta-gününden 2022'de 0,96/1000 hasta-gününe arttığı, ancak pandemi sonrası dönemde 2023'te 0,83 ve 2024'te 0,89 olarak hafif bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (Pырpasopoulou ve ark., 2025). *Candida* enfeksiyonları, YBÜ’lerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte, genellikle hastaneye yatıştan sonraki ilk günlerde değil, uzun süreli hastane yatışları sırasında gelişen geç dönem enfeksiyonlarıdır. *Candida* türlerinin kolonizasyondan invaziv enfeksiyona ilerlemesi, birçok risk faktörünün bir araya gelmesini gerektirmektedir. Bu risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, SVK varlığı, total parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, immünsüpresyon, kortikosteroid tedavisi ve uzamış yoğun bakım yatışı yer almaktadır (Pappas ve ark., 2016; Thompson ve ark., 2025). Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli

kullanımı, gastrointestinal sistemdeki normal bakteriyel florayı baskılayarak *Candida* türlerinin aşırı çoğalmasına ve kolonizasyonuna yol açmaktadır (Pappas ve ark., 2016; Samonis ve ark., 1994; Thompson ve ark., 2025). Literatürde, invaziv kandidiyazis gelişimi için ortalama hastane yatış süresinin 20-30 gün olduğu ve kandidemi vakalarının çoğunluğunun hastaneye yatıştan en az 7-14 gün sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (Pappas ve ark., 2016; Pfaller ve Diekema, 2007; Thompson ve ark., 2025; Wisplinghoff ve ark., 2004). Bu durum, *Candida* enfeksiyonlarının genellikle hastanede gelişen ilk enfeksiyon olmaktan ziyade, uzun süreli yatış ve multiple risk faktörlerine maruz kalma sonrasında gelişen sekonder veya süperenfeksiyonlar olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, hastaların hastaneye yatışından sonra gelişen ilk enfeksiyonun değerlendirilmiş olması, *Candida* türü izolasyon oranlarındaki azalmasının bir diğer nedenidir. İlk enfeksiyon olarak genellikle bakteriyel etkenlerin daha erken dönemde enfeksiyona yol açması, *Candida* enfeksiyonlarının bu çalışma tasarımında daha az temsil edilmesine neden olmuştur. Ayrıca, pandemi sonrası dönemde hastanede kalış sürelerinin $61,15 \pm 50,11$ günden $49,05 \pm 43,96$ güne anlamlı şekilde azalması ($p < 0,001$), hastaların *Candida* enfeksiyonu gelişimi için yeterli süre hastanede kalmamış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, toplam *Candida* izolasyon oranında azalma olmasına rağmen, *C. auris* ve *N. glabrata* gibi antifungal dirençli türlerin sadece pandemi sonrası dönemde ortaya çıkması, gelecekte invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklar yaratma potansiyeli taşımaktadır (Pappas ve ark., 2016; Pfaller ve ark., 2019; Thompson ve ark., 2025).

Kİ-İYE’de gözlenen değişiklikler özellikle dikkat çekicidir. COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakterilerin %89,3 oranında dominant olduğu bu enfeksiyonlarda, pandemi sonrası dönemde Gram pozitif bakterilerin %18,3 oranında ortaya çıkması ($p = 0,001$) önemli bir epidemiyolojik değişimi işaret etmektedir. Ippolito ve ark. (2021) yaptığı çalışmada, COVID-19 hastalarında üriner kateter kullanım süresinin uzaması ve Gram pozitif bakterilerin, özellikle *Enterococcus* türlerinin üriner sistem enfeksiyonlarındaki rolünün arttığı bildirilmiştir (Ippolito ve ark., 2021). SKİ-KDE’ler ve diğer enfeksiyon türlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, bu enfeksiyonların etiyolojisinin pandemi koşullarından daha az etkilendiğini düşündürmektedir. VIP vakalarında her iki dönemde de Gram negatif

bakterilerin %96'nın üzerinde dominant olması, bu enfeksiyon türünün karakteristik mikrobiyolojik profilini yansıtmaktadır. Rouzé ve ark. (2022) yaptığı çok merkezli çalışmada, COVID-19 hastalarında gelişen VİP'lerin %89'unun Gram negatif bakterilerden kaynaklandığı ve çalışmamızda da baskın olarak saptanan *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii*'nin başlıca etkenler olduğu rapor edilmiştir (Rouzé ve ark., 2022).

DYDE'lerde *K. pneumoniae* izolatlarındaki artış, pandemi öncesinde hiç saptanmayan *A. baumannii*'nin pandemi sonrasında ortaya çıkışı ve *P. aeruginosa*'nın her iki dönemde de aynı sayıda saptanması, bu enfeksiyon türünde Gram negatif bakterilerin pandemi öncesi dönemde olduğu gibi dominant olarak devam ettiğini göstermektedir. DYDE'lerin genellikle uzun süreli yatışlarda ve immobilizasyona bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Bardi ve ark. (2021) tarafından yayınlanan çalışmada, COVID-19 hastalarında DYDE'lerin insidansının düşük olduğu ve mikrobiyolojik profilinin genel popülasyonla benzer olduğu bildirilmiştir (Bardi ve ark., 2021).

COVID-19 pandemisinin hastane enfeksiyonlarının mikrobiyolojik profili üzerindeki etkisi, dünya genelinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Çalışmamızda, pandemi sonrası dönemde GSBL pozitiflik oranında %21,0'den %29,3'e artış gözlenmiş ve bu artış istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık göstermiştir ($p=0,091$; $OR=1,558$; %95 GA: 0,929-2,610). Bu bulgular, antibiyotik kullanım verilerimizle değerlendirildiğinde, pandemi döneminde önemli değişiklikler göze çarpmaktadır. Sefalosporin grubunda karışık bir tablo mevcuttur. Seftriakson kullanımında %10,6 oranında bir azalma görülmüştür ($p<0,001$, $RR=0,894$). Ancak bu azalmaya rağmen, seftriakson hala yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir ve pandemi öncesi yüksek kullanım düzeyi, GSBL üreten suşların seçilmesi için önemli bir seleksiyon baskısı oluşturmaktadır. Literatürde, üçüncü kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımının GSBL üreten bakteriyel suşların ortaya çıkması ve yayılması için bir risk faktörü olduğu açıkça gösterilmiştir (Urbánek ve ark., 2007). Öte yandan, sefepim kullanımında dramatik bir artış gözlenmiştir; DDD değeri 0,04'ten 1,03'e yükselmiştir ($p<0,001$, $RR=24,481$). Sefepim, dördüncü kuşak bir sefalosporin olup, bazı GSBL'lere karşı daha stabil olmasına rağmen, yoğun kullanımı bakteriyel direnç

gelişimi için güçlü bir seleksiyon baskısı yaratmakta ve GSBL üretimini tetiklemektedir. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerin sürekli maruziyeti, bakterilerde β -laktamazların dinamik ve sürekli üretimi ile mutasyonuna neden olmuş ve bu enzimler yeni geliştirilen β -laktam antibiyotiklere karşı bile aktivitelerini genişletmiştir (David L. Paterson ve Bonomo, 2005). Seftazidim kullanımı da belirgin artış göstermiştir ($p<0,001$, $RR=2,108$). Seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL pozitif *Klebsiella pneumoniae* suşlarının insidansında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı artışla ilişkilendirilmiştir (Urbánek ve ark., 2007). Pandemi öncesinde 100 hasta günü başına düşen toplam sefalosporin tüketimi 23,76 DDD iken, pandemi sonrasında 28,82 DDD'ye yükselmiştir. Sefalosporin kullanımının genel olarak artması, GSBL direncinin toplumda ve hastane ortamında yayılmasına katkıda bulunmaktadır (Belley ve ark., 2021; Shaikh ve ark., 2015). Toplumda üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç oranı, özellikle *Escherichia coli*'de CTX-M tipi GSBL'lerin dünya çapında yayılmasına bağlı olarak artmıştır (Park, 2014). GSBL artışının bir diğer önemli boyutu, bu enzimleri kodlayan genlerin plazmidler aracılığıyla kolaylıkla yayılabilmesidir. Yoğun bakım ünitelerinde hastalar arasında çapraz bulaşma riski yüksektir ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki herhangi bir gevşeme, GSBL üreten suşların yayılmasını hızlandırmaktadır (Carattoli, 2013).

GSBL oranlarındaki artış literatürdeki güncel çalışmalarla uyumludur. Mai ve Espinoza (2023) tarafından yapılan kapsam incelemesinde, COVID-19 pandemisi sırasında GSBL üreten Enterobacterales enfeksiyonlarında artış eğilimi rapor edilmiştir (Mai ve Espinoza, 2023). Benzer şekilde, Hasan ve ark. (2023) tarafından Kanada'dan yapılan geniş ölçekli çalışmada, pandemi döneminde GSBL oranlarında değişen trendler tespit edilmiştir (Hasan ve ark., 2023).

Çalışmamızda GSBL yönünden en dikkat çekici bulgu, *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliğinin %29,2'den %47,8'e yükselmesidir. Bu %18,6'lık artış, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da klinik açıdan son derece önemlidir ($p=0,112$; $OR=2,227$; %95 GA: 0,820-6,061). Literatürde *E. coli*'de benzer direnç artışları rapor edilmiştir (Mai ve Espinoza, 2023; Sulayyim ve ark., 2022). Yılmaz ve ark. (2023) Türkiye'de yaptığı bir çalışmada, *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitiflik oranlarında

pandemi döneminde belirgin bir artış rapor edilmiştir. Çalışmamızda *K. pneumoniae*'da gözlenen GSBL pozitiflik artışı (%15,9'dan %27,0'ye) da literatürle uyumludur ve pandemi döneminde üçüncü kuşak sefalosporin direncinde artış gözlenmiştir (Yılmaz ve ark., 2023).

Enfekte hastalardan izole edilen tüm patojenlerin karşılaştırılmasında, *A. baumannii* oranının %5,8'den %16,5'e artması en dikkat çekici bulgudur ($p<0,001$; OR=3,226; %95 GA: 1,770-5,882). *A. baumannii*, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan, fırsatçı bir patojendir ve genellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olur (Novović ve ark., 2023). Bu bakterinin en endişe verici özelliği, MDR profili göstermesi ve tedavi seçeneklerinin son derece sınırlı olmasıdır (Hamidian ve Nigro, 2019). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, *A. baumannii* izolatlarının %85,9'unun MDR profili gösterdiği ve karbapenem direncinin kritik seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik kullanım verilerimiz, *A. baumannii* artışına katkıda bulunmuş olabilecek önemli değişiklikler göstermektedir. Pandemi döneminde, karbapenem grubunda totalde bir artış eğilimi görülmektedir. İmipenem/silastatin kullanımı 0,60 DDD/100 hasta gününden 0,57 DDD/100 hasta gününe gerileyerek pandemi öncesi dönemle benzer düzeyde kalmıştır ($p=0,99$, RR=1,000). Meropenem kullanımı da 20,45 DDD/100 hasta gününden 47,11 DDD/100 hasta gününe yaklaşık 2,4 kat artmıştır ($p<0,001$, RR=2,426). Bu yoğun karbapenem kullanımı, CRAB suşlarının seçilimi için güçlü bir baskı oluşturmuştur (Carbajal-Alfaro, 2019; L. Poirel ve Nordmann, 2006). Ayrıca, özellikle *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan kombinasyonlardan biri olan ampisilin-sulbaktamın da dramatik bir artış gösterdiği görülmektedir (ampisilin/sulbaktam kombinasyonu 21,37 DDD/100 hasta gününden 39,01 DDD/100 hasta gününe; $p<0,001$, RR=1,825). Ancak, *A. baumannii*'nin sulbaktama duyarlılığı değişken olabilir ve dirençli suşlarda bu tedavi etkisiz kalabilir (Viehman ve ark., 2014). Kolistin, dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında son çare tedavi seçeneklerinden biridir. İlginç bir şekilde, polimiksin E kullanımının pandemi sonrası dönemde 5,33 DDD/100 hasta gününden 1,88 DDD/100 hasta gününe azaldığı görülmektedir ($p<0,001$, RR=0,353). Bu azalma, kolistinin nefrotoksik yan etkileri nedeniyle klinisyenlerin bu ilacı kullanmakta daha temkinli davranmış olabileceğini düşündürmektedir (Spapen ve ark., 2011). Ancak, azalan

kolistin kullanımı yerine, yeni kullanıma giren Polimiksin B'nin (0 DDD/100 hasta gününden 17,74 DDD/100 hasta gününe, $p<0,001$) tercih edildiği görülmektedir. Polimiksin B, kolistin ile aynı ilaç sınıfına ait olup, benzer etkinlik profiline sahiptir (Kwa ve ark., 2008).

Boral ve ark., (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, pandemi öncesi döneme kıyasla COVID-19 pandemisi sırasında YBÜ'de *A. baumannii* enfeksiyon oranının 1.90 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Boral ve ark., 2022). *K. pneumoniae* oranındaki azalma (%42,3'ten %31,6'ya) ilginç bir bulgudur ($p=0,031$; OR=0,677; %95 GA: 0,482-0,952). Bu durum, diğer patojenlerin, özellikle *A. baumannii*'nin oransal artışıyla açıklanabilir. Rangel ve De-Simone (2022) tarafından yayınlanan editorial çalışmada, pandemi döneminde hastane enfeksiyonlarının patojen dağılımında önemli değişiklikler olduğu ve *A. baumannii*'nin ikincil enfeksiyonlarda öne çıktığı vurgulanmıştır (Rangel ve ark., 2021). *A. baumannii*'nin artışı, klinik açıdan ciddi endişelere yol açmaktadır. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir ve tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. Polimiksinler, tigesiklin ve bazı durumlarda sulbaktam içeren kombinasyonlar dışında etkili tedavi seçeneği kalmamaktadır (Hamidian Nigro, 2019; Novović ve ark., 2023; Wong ve ark., 2017). Çalışmamızda pandemi sonrası dönemde de *A. baumannii* enfeksiyonlarının ön planda kalmaya devam ettiği görülmektedir. *E. coli* ve *P. aeruginosa* oranları her iki dönemde de stabil seyretmektedir.

Çalışmamızda, Gram pozitif mikroorganizmalar içerisinde *S. aureus* izolasyon oranının pandemi öncesi %11,8'den pandemi sonrası %35,5'e yükselmesi dikkat çekici bulgulardan biridir ($p=0,010$; OR=4,132; %95 GA: 1,366-12,500). Tüm mikroorganizmalar içerisinde değerlendirildiğinde ise bu oran %1,8'den %7,0'ye yükselerek yaklaşık dört kat artış göstermiştir ($p=0,003$; OR=4,167; %95 GA: 1,481-11,765). *S. aureus* enfeksiyonlarının dağılımı incelendiğinde, SKİ-KDE her iki dönemde de en sık görülen enfeksiyon tipi olup, pandemi öncesi 3 olgudan pandemi sonrası 19 olguya yükselmiştir. Pandemi öncesi dönemde hiç görülmeyen LTD-KDE ve VIP enfeksiyonları, pandemi sonrası dönemde sırasıyla 11 ve 3 olgu olarak tespit edilmiştir. Non-VIP enfeksiyonları da 1 olgudan 10 olguya artmıştır. MRSA pozitif

izolatların enfeksiyon tiplerine göre dağılımı incelendiğinde, pandemi öncesi dönemde sadece 1 SKİ-KDE olgusu gözlenirken, pandemi sonrası dönemde toplam 29 MRSA pozitif enfeksiyon kaydedilmiştir. Bu enfeksiyonların dağılımı 13 SKİ-KDE, 8 LTD-KDE ve 8 non-VİP şeklindedir. Dikkat çekici olarak, MRSA pozitif enfeksiyonların büyük çoğunluğu kan dolaşımı enfeksiyonlarına bağlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, COVID-19 pandemisinin sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar üzerindeki önemli etkisini yansıtmaktadır. Literatürde de benzer şekilde, pandemi döneminde *S. aureus* enfeksiyonlarında belirgin artışlar rapor edilmiştir. Baker ve ark. (2022) 148 hastanede yürüttüğü çok merkezli çalışmada, COVID-19 yükü arttıkça bakteriyemisinin %44 oranında arttığı gösterilmiştir (Baker ve ark., 2022). Baccolini ve ark. (2021) tarafından yapılan sistematik derlemede, COVID-19 hastalarında *S. aureus*'un en sık izole edilen Gram pozitif bakteri olduğu ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Baccolini ve ark., 2021).

Tüm mikroorganizmalar içerisinde *S. epidermidis* izolasyon oranı %4,9'dan %1,8'e azalmıştır ($p=0,013$; OR=0,356; %95 GA: 0,152-0,833). *S. epidermidis*, KNS'ler arasında en sık izole edilen tür olup, özellikle SVK ve diğer medikal cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda rol oynamaktadır (Becker ve ark., 2014). Özellikle el hijyeni uyumundaki artışın, KNS enfeksiyonlarını %30-40 oranında azalttığı bildirilmiştir (Ellingson ve ark., 2014). SVK bakım paketlerinin uygulanması, KNS bakteriyemilerinde anlamlı azalmalara neden olmaktadır (Marschall ve ark., 2014). Çalışmamızda *S. epidermidis* izolasyonundaki anlamlı azalma, literatürdeki çoğu çalışma ile çelişmektedir. Birçok çalışma, pandemi döneminde KNS'lerin arttığını bildirmiştir. Özellikle İtalyan YBÜ'lerinde yapılan bir çalışmada, KNS'lere bağlı SKİ-KDE'lerde 2014'te %28,9 iken 2022'de %41,2'ye yükseldiği ve bu artışın özellikle COVID-19 pandemisi sonrasında belirginleştiği gösterilmiştir (Genovese ve ark., 2025).

Çalışmamızda *E. faecalis* izolasyon oranlarındaki değişiklikler Gram pozitifler içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,655$). Tüm mikroorganizmalar içerisinde de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,229$). *E. faecium* oranında %1,3'ten %3,8'e yaklaşık üç kat artış gözlenmiş ancak bu artış

istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,073$; $OR=2,890$; %95 GA: 0,859-9,709). Enterokoklar, özellikle YBÜ'lerde ve immünsüprese hastalarda önemli nozokomiyal patojenlerdir. Pandemi döneminde COVID-19 hastalarında enterokok enfeksiyonlarında belirgin artışlar bildirilmiştir. Giacobbe ve ark., (2021) İtalya'da yaptıkları çalışmada, kritik COVID-19 hastalarında YBÜ'de kazanılmış enterokok KDE kümülatif insidansının arttığını bildirmişlerdir (Giacobbe ve ark., 2021). Jeon ve ark., (2022) Güney Kore'de yaptıkları çok merkezli çalışmada, pandemi döneminde servislerde *E. faecium*'un klinik örneklerde anlamlı şekilde arttığını (%50,1 artış; $p<0,001$) bildirmişlerdir (Jeon ve ark., 2022). *E. faecium* oranındaki artış istatistiksel anlamlılık sınırında kalmış olsa da bu eğilim literatürde pandemi döneminde bildirilen artışlarla uyumludur.

COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerde izole edilen *Candida* türlerinin dağılımında önemli değişiklikler gözlenmiştir. *Candida popülasyonu içerisinde*, *C. albicans* her iki dönemde de en sık görülen tür olmakla birlikte, oranının %57,1'den %42,2'ye düştüğü saptanmıştır ($p=0,238$; $OR=0,548$; %95 GA: 0,211-1,423). *C. tropicalis* oranında %7,1'den %17,8'e belirgin bir artış gözlenmiş olup ($p=0,299$; $OR=2,809$; %95 GA: 0,552-14,286) bu artış pandemi döneminde non-albicans *Candida* türlerinin artan prevalansını yansıtmaktadır. Özellikle dikkat çekici olan, antifungal dirençle ilişkili *C. auris* ve *N. glabrata* türlerinin sadece COVID-19 sonrası dönemde izole edilmiş olması dikkat çekicidir; *C. auris* %6,7 ($n=3$) ve *N. glabrata* %8,9 ($n=4$) oranında saptanmıştır. Tüm mikroorganizmalar içerisindeki dağılım incelendiğinde, *C. albicans* oranının COVID-19 sonrası dönemde %7,1'den %3,1'e istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p=0,010$; $OR=0,419$; %95 GA: 0,211-0,829). *C. parapsilosis* oranında da %3,6'dan %1,5'e düşüş gözlenmiş ancak bu azalma istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0,058$; $OR=0,405$; %95 GA: 0,154-1,063). Bu bulgular, pandemi döneminde *Candida* türlerinin dağılımında önemli epidemiyolojik değişikliklerin yaşandığını göstermektedir. Literatürde, COVID-19 pandemisi sırasında non-albicans *Candida* türlerinde artış olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Pienthong ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* KDE'lerinde pandemi döneminde artış olduğu bildirilmiştir (Pienthong ve ark., 2023). Çalışmamızda en dikkat çekici bulgu, *C. auris*'in sadece COVID-19 sonrası dönemde izole edilmiş olmasıdır. *C. auris*, 2009

yılında Japonya'da tanımlanan, çoklu antifungal dirençli, yüksek mortaliteli (%30-60) ve DSÖ tarafından "kritik öncelikli patojen" olarak sınıflandırılan yeni bir maya mantarıdır (Ağalar ve ark., 2025). *C. auris*, MDR olması, kolay bulaşabilirliği ve yüksek mortalite oranları nedeniyle küresel bir tehdit olarak kabul edilmektedir. *C. auris*, ticari sistemler tarafından sıklıkla *Candida haemulonii* (*C. haemulonii*) olarak yanlış tanımlanan, sağlık hizmetleriyle ilişkili yeni ortaya çıkan sorunlu bir maya mantarıdır (Mohsin ve ark., 2017). Kesin tanı için MALDI-TOF MS veya moleküler yöntemler gerekmektedir (Bao ve ark., 2018; Kathuria ve ark., 2015). En sık KDE, yara enfeksiyonu, kulak enfeksiyonu ve menenjit gibi ciddi tablolara yol açar. Enfekte veya kolonize hastaların izolasyonu ve enfeksiyon kontrol önlemleri bulaşın önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Dahiya ve ark., 2020; Sikora ve Zahra, 2025). CDC verilerine göre, ABD'de *C. auris* vakalarında 2020 yılında 2019'a kıyasla %60'lık bir artış gözlenmiştir. Lyman ve ark., (2023) tarafından yapılan çalışmada, ABD'de klinik *C. auris* vakalarının 2019'da 479'dan 2021'de 1471'e yükseldiği rapor edilmiştir (Lyman ve ark., 2023). *C. auris*'in pandemi ve sonrasındaki dönemde hızlı yayılımının birkaç nedeni bulunmaktadır. Tsai ve ark., (2022) tarafından yapılan derlemede, COVID-19 ile ilişkili kandidiyazis insidansının arttığı ve özellikle MDR olan *C. auris* enfeksiyonlarının dünya çapında COVID-19 hastaları arasında endişe verici şekilde yükseldiği vurgulanmıştır. *C. auris* enfeksiyonları için sadece ekinokandinlerin etkili olduğu, ancak bazı suşların pan-dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, *C. auris* taşıyan hastaların sıkı izolasyonu ve etkilenmemiş hastaların düzenli taranması gibi enfeksiyon önleme ve kontrol politikalarının uygulanması önerilmektedir. *C. tropicalis* oranındaki artış da pandemi döneminin önemli bulgularından biridir (Tsai ve ark., 2023). Çalışmamızda saptadığımız *C. tropicalis*'teki artışa benzer şekilde literatürde Pienthong ve ark., (2023) tarafından yapılan çalışmada *C. tropicalis* KDE'lerin insidans oranının 2019-2021 yılları arasında %1,68'den %7,46'ya yükseldiği rapor edilmiştir (Pienthong ve ark., 2023).

Kİ-İYE'lerde pandemi öncesi dönemde *K. pneumoniae* en sık izole edilen etken olup %46,4 oranında görülürken, pandemi sonrası bu oran %23,2'ye düşmüştür (p=0,019, OR=0,348; %95 GA: 0,141-0,858). *E. coli* %34,1 ile en sık görülen etken haline gelmiştir (p=0,209, OR=1,901; %95 GA: 0,692-5,236). *K. pneumoniae* 'daki düşüş *E. Coli*'deki artışla birlikte değerlendirildiğinde Kİ-İYE'lerde baskın patojende beirgin

değişiklik yaşandığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde pandemi döneminde yaşanan değişimlerin bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Öte yandan, *E. coli*'nin en sık görülen etken haline gelmesi, toplum kökenli enfeksiyonların hastane ortamına taşınması veya hastane dışı kaynaklı kolonizasyonların artışı düşündürmektedir. Sleziak ve ark. (2025) Polonya'da yaptığı çalışmada, pandemi döneminde Kİ-İYE insidans yoğunluğunun pandemi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu (8.03'e karşı 6.25 per 1000 kateter günü; $p=0,051$) bildirilmiştir (Sleziak ve ark., 2025). Aynı çalışmada *K. pneumoniae* GSBL/MBL en sık izole edilen patojen olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* oranının azalmasına rağmen, literatürde bu patojenin Kİ-İYE'lerde hala önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada *K. pneumoniae*'nin GSBL/MBL üreten suşlarının baskın olması, antibiyotik direncinin pandemi döneminde artan bir sorun olduğunu vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* oranındaki azalma, merkezimize özgü enfeksiyon kontrol uygulamalarının etkinliği veya hasta popülasyonundaki farklılıklarla açıklanabilir.

SKİ-KDE'lerde *K. pneumoniae* her iki dönemde de en sık etken olmaya devam etmiş olup, pandemi öncesi %33,0 ($n=35$), pandemi sonrası %25,9 ($n=62$) oranında saptanmıştır ($p=0,177$; OR=0,711; %95 GA: 0,432-1,169). Ancak *A. baumannii*'nin pandemi öncesi %5,7'den ($n=6$) pandemi sonrası %16,7'ye ($n=40$) dramatik artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$; OR=3,344; %95 GA: 1,374-8,197). Rangel ve ark. (2021) derlemesinde COVID-19 pandemisi sırasında *A. baumannii* enfeksiyonlarında artış olduğu ve bunun antimikrobiyal aşırı kullanımla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Rangel ve ark., 2021). Benzer şekilde, Boral ve ark. (2022) çalışmasında COVID-19 YBÜ'lerde *A. baumannii* enfeksiyonlarında belirgin artış saptanmış ve bu artışın enfeksiyon kontrol önlemlerindeki aksamalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Boral ve ark., 2022). Mete ve ark. (2022) çalışmasında da COVID-19 pandemisi sırasında *A. baumannii* bakteriyemi salgınının geliştiği ve bunun enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mete ve ark., 2022). *S. aureus* izolasyonunda artış eğilimi görülmüş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. *S. aureus* pandemi öncesi %2,8 ($n=3$), pandemi sonrası %7,9 ($n=19$) oranında saptanmıştır ($p=0,073$; OR=2,967; %95 GA: 0,858-10,204).

LTD-KDE'lerde *K. pneumoniae* her iki dönemde de oransal olarak stabil kalmıştır; pandemi öncesi %21,1 (n=8), pandemi sonrası %21,5 (n=23) oranında saptanmıştır (p=1,000; OR=1,027; %95 GA: 0,415-2,538). *C. parapsilosis* izolasyon oranı pandemi öncesi %10,5 (n=4) iken, pandemi sonrası %0,9 (n=1) olarak saptanmıştır; fakat vaka sayısının azlığı nedeniyle güvenli istatistiksel analiz yapılamamıştır. *S. aureus* pandemi öncesi dönemde tespit edilmezken (n=0), pandemi sonrası dönemde %10,3 (n=11) oranında izole edilmiş ve bu artış istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştır (p=0,067). *K. pneumoniae*'nin her iki dönemde de benzer oranlarda izole edilmesi, bu patojenin LTD-KDE'lerde kalıcı bir etken olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, *K. pneumoniae*'nin hastane ortamında endemik bir patojen olarak varlığını sürdürdüğünü ve pandemi döneminde uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerinin bu mikroorganizma üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, pandemi döneminde kandidemi insidansının genel olarak arttığı bildirilmekle birlikte, bazı merkezlerde *C. parapsilosis* oranlarında değişkenlik gözlenmiştir (Ramos-Martínez ve ark., 2022). Yunanistanda Pyrpasopoulou ve ark. (2025) yaptığı bir çalışmada *C. parapsilosis*'in baskın olan *Candida* türü olmasına rağmen görülme sıklığının azaldığı *C. auris*in ikinci en sık patojen haline geldiği saptanmış (Pyrrasopoulou ve ark., 2025). *Candida* türlerinin özellikle immünsüprese hastalarda ve uzun süreli SVK kullanımında önemli bir enfeksiyon etkeni olduğu bilinmektedir. Literatürde, COVID-19 pandemisi sırasında LTD-KDE insidansının arttığı ve özellikle *S. aureus* bakteremisinin pandemi döneminde belirgin bir artış gösterdiği bildirilmiştir (Rawson ve ark., 2020). Hlinkova ve ark. (2023) yılında yaptığı bir çalışmada LTD-KDE oranının pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre anlamlı şekilde arttığı (2.81'e karşı 7.47 per 1000 santral kateter günü, p<0.001) rapor edilmiştir (Hlinkova ve ark., 2023). *S. aureus*'un cilt florası kaynaklı bir patojen olması, kateter yerleştirme ve bakım sırasında kontaminasyon riskini artırmaktadır. Literatürde LTD-KDE'de en sık saptanan etkenlerden olan *S. epidermidis* çalışmamızda düşük oranda kalmıştır. Pandemi öncesi 3 vaka saptanırken pandemi sonrası sadece 1 vaka saptanmıştır. *S. epidermidis*'in KNS grubu içinde yer alması ve genellikle kontaminasyon veya kateter ilişkili enfeksiyonlarda görülmesi nedeniyle, bu azalma kan kültürü alma tekniklerinin iyileştirilmesi veya gerçek enfeksiyon ile kontaminasyonun daha iyi ayırt edilmesiyle

ilişkili olabilir. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda *Pseudomonas oryzihabitans* (*P. oryzihabitans*) izolasyonu oldukça nadir karşılaşılan bir durumdur. Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde SKİ-KDE tanısı alan bir hastada *P. oryzihabitans* izole edilmiştir. *P. oryzihabitans*, daha önce *Flavimonas oryzihabitans* ve *Chromobacterium typhiflavum* olarak adlandırılan, doğada yaygın olarak bulunan, özellikle pirinç tarlalarında ve nemli çevresel kaynaklarda kolonize olan, non-fermentatif gram-negatif bir basildir (Danton ve Limb, 1991). Bu mikroorganizma klinik örneklerde son derece nadir izole edilmekte olup, genellikle immünsüprese hastalarda, malignite öyküsü olanlarda ve santral venöz kateter gibi invaziv cihaz kullanımı olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Lin ve ark., 1997). Literatürde *P. oryzihabitans*'ın neden olduğu kateter ilişkili bakteriyemi vakaları sınırlı sayıda bildirilmiş olup, bu mikroorganizmanın hastane ortamındaki su sistemleri ve nemli yüzeylerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Ezzedine ve ark., 1994; Lin ve ark., 1997). *P. oryzihabitans* genellikle düşük virülansa sahip olmakla birlikte, aminoglikozidlere ve florokinolonlara duyarlı, ancak beta-laktam antibiyotiklere değişken direnç gösterebilmektedir (Lin ve ark., 1997; Reina ve ark., 1991).

A. baumannii Non-VİP enfeksiyonlarında her iki dönemde de en sık izole edilen patojen olarak stabil kalmıştır; pandemi öncesi %29,4 iken pandemi sonrası %30,6 olarak saptanmıştır ($p=0,926$; OR=1,056; %95 GA: 0,332-3,356). Literatürde pandemi döneminde uzamış mekanik ventilasyon süreleri ve yoğun bakım yatış sürelerinin artması, *A. baumannii* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Russo ve ark., 2022). *P. aeruginosa* izolasyonunda %11,8 (n=2)'den %25,0 (n=18)'e artış gözlenmiş ancak bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,340$; OR=2,500; %95 GA: 0,521-12,048). Bu artış trendi, literatürde pandemi döneminde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının artması, uzamış entübasyon süreleri ve yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak *P. aeruginosa* gibi intrinsik dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (Rouyer ve ark., 2021; Russo ve ark., 2022). Russo ve ark. (2022) derlemesinde, COVID-19 pandemisinin ikinci ve üçüncü dalgalarında *P. aeruginosa*, Enterobacterales ve *S. aureus*'un Non-VİP etiyolojisinde en sık izole edilen patojenler olduğu vurgulanmıştır (Russo ve ark., 2022). *K. pneumoniae*

izolasyonunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir; pandemi öncesi %17,6 (n=3), pandemi sonrası %15,3 (n=11) oranında saptanmıştır (p=0,726; OR=0,842; %95 GA: 0,207-3,425). *K. pneumoniae*'nin Non-VİP etkenleri arasında stabil seyretmesi, bu mikroorganizmanın hem endojen florada bulunması hem de hastane ortamında yaygın olarak kolonize olabilmesi ile ilişkilidir.

VİP'te en dikkat çekici bulgu *A. baumannii*'nin pandemi öncesi 1 vaka (%3,7)'den pandemi sonrası 22 vaka (%23,4)'ya dramatik artışıdır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,021; OR=7,937; %95 GA: 1,019-61,728). Literatürde *A. baumannii*'nin hastane ortamında yüzeylerde uzun süre canlı kalabilme yeteneği, çoklu antibiyotik direnci ve biyofilm oluşturma kapasitesi, pandemi döneminde artan hasta yükü ve yoğun bakım koşullarında bu patojenin yayılımını kolaylaştırdığı düşünülmüştür (Ghamari ve ark., 2024; Roy ve ark., 2022). *K. pneumoniae* pandemi öncesi 9 vaka (%33,3) iken pandemi sonrası 21 vaka (%22,3) olarak saptanmış olup, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,312; OR=0,575; %95 GA: 0,226-1,466). *K. pneumoniae*'nin her iki dönemde de VİP etkenleri arasında önemli bir patojen olarak kalmıştır. Pandemi sonrası dönemde görülen nispi azalma, *A. baumannii* gibi daha dirençli patojenlerin ekosistemde baskın hale gelmesiyle açıklanabilir. *P. aeruginosa* izolasyonunda pandemi öncesi 6 vaka (%22,2) iken pandemi sonrası 23 vaka (%24,5) olarak tespit edilmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,810; OR=1,134; %95 GA: 0,408-3,155). *S. aureus* pandemi öncesi dönemde hiç izole edilmezken pandemi sonrası 3 vaka (%3,2) olarak tespit edilmiştir. Bu artış pandemi sonrası dönemde *S. aureus*'un VİP etkenleri arasında ortaya çıkması açısından dikkat çekicidir. Halat ve Moubareck'in (2024) derlemesinde, COVID-19 hastalarında VİP'lerde Gram negatif bakterilerin yanı sıra *S. aureus*'un da önemli bir patojen olarak rol oynadığı vurgulanmıştır (Halat ve Moubareck, 2024). *E. cloacae* pandemi öncesi %7,4 (n=2) iken pandemi sonrası %4,3 (n=4) olarak saptanmıştır (p=0,614; OR=0,556; %95 GA: 0,096-3,215). *E. coli* pandemi öncesi %11,1 (n=3) iken pandemi sonrası %9,6 (n=9) olarak tespit edilmiştir (p=0,729; OR=0,847; %95 GA: 0,212-3,378). *S. marcescens* pandemi öncesi %7,4 (n=2) iken pandemi sonrası %2,1 (n=2) olarak saptanmıştır (p=0,215; OR=0,272; %95 GA: 0,036-2,028). *S. maltophilia* pandemi öncesi %7,4 (n=2) iken pandemi sonrası %3,2 (n=3) olarak saptanmıştır (p=0,310; OR=0,412; %95 GA:

0,065-2,604). Bu mikroorganizmaların izolasyon oranlarındaki değişiklikler hastane ortamındaki çeşitli Gram negatif patojenlerin VİP etiyojisiindeki rolünü göstermektedir. *Achromobacter denitrificans* (*A. denitrificans*), çalışmamızda pandemi sonrası dönemde VİP hastalarından izole edilen nadir bir fırsatçı patojendir. *Achromobacter* türleri, doğada yaygın olarak bulunan, su ve nemli ortamlarda kolonize olan gram-negatif, aerobik, non-fermentatif basillerdir ve genellikle immünsüprese hastalarda, kistik fibrozisli olgularda ve yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Raso ve ark., 2008). Ventilator ilişkili pnömonilerde *A. denitrificans*'ın etken olarak saptanması oldukça nadirdir ve genellikle uzamış mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimler gibi risk faktörleri ile ilişkilidir (Duggan ve ark., 1996). Bu mikroorganizma, intrinsik olarak birçok antibiyotiğe dirençli olması ve biyofilm oluşturma kapasitesi nedeniyle tedavi güçlükleri yaratabilmektedir (Duggan ve ark., 1996; Glupczynski ve ark., 1988). Çalışmamızda pandemi sonrası dönemde saptanan diğer bir nadir VİP etkeni *Raoultella ornithinolytica* Gram-negatif, fakültatif anaerobik bir basildir. Bu mikroorganizma daha önce *Klebsiella ornithinolytica* olarak sınıflandırılmış olup, 2001 yılında genetik analizler sonucunda ayrı bir cins olarak tanımlanmıştır (Drancourt ve ark., 2001). Bu mikroorganizma doğada su, toprak ve sulu ortamlarda yaygın olarak bulunmasına rağmen, klinik örneklerde nadiren izole edilmektedir ve genellikle immünsüprese hastalarda, altta yatan kronik hastalığı olanlarda ve hastane ortamında fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Morais ve ark., 2009). Literatürde *R. ornithinolytica*'nın neden olduğu pnömoni ve VİP vakaları sınırlı sayıda bildirilmiştir (Seng ve ark., 2016). Bu mikroorganizma, GSBL üretme potansiyeline sahip olması ve karbapenem direnci geliştirebilmesi nedeniyle tedavi güçlükleri yaratabilmektedir (Walckenaer ve ark., 2004).

Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm antibiyotikler için $p>0,05$). Her iki dönemde de yüksek direnç oranları dikkati çekmektedir. COVID-19 öncesi dönemde kolistin duyarlılığı %100 iken, pandemi sonrası dönemde %91,9'a düşmüş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,589$). İmipenem direnci COVID-19 öncesi dönemde %100 iken pandemi sonrası dönemde %87,6'ya düşmüş, ancak bu değişiklik de istatistiksel

anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,354$). Bulgularımız, *A. baumannii*'nin pandemi öncesinde de yüksek direnç oranlarına sahip olduğunu ve pandemi sonrasında da bu durumun devam ettiğini göstermektedir. Özellikle karbapenem direnci her iki dönemde de kritik düzeydedir. Scoffone ve ark. (2025) tarafından yayınlanan güncel çalışmada, COVID-19 öncesi döneme (2012-2020) kıyasla, COVID-19 sonrası dönemde MDR *A. baumannii* prevalansının %79'dan %98'e, XDR vakaların ise %47'den %69'a yükseldiği rapor edilmiştir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) verilerine göre, 2012-2020 yılları arasında florokinolon, aminoglikozid ve karbapenem dirençli suşlarda %3.4'lük bir artış gözlenmiştir (Scoffone ve ark., 2025). Çalışmamızda gözlenen yüksek karbapenem direnç oranları literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Borcan ve ark. (2025) tarafından yayınlanan 8 yıllık sürveyans çalışmasında Romanya'daki bir üçüncü basamak hastanede 2024 yılına kadar karbapenem direncinin %100'e ulaştığı bildirilmiştir (Borcan ve ark., 2025). Pandemi döneminde gözlenen yüksek antibiyotik kullanımı, özellikle YBÜ'lerde, direnç gelişimini tetikleyen önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Buonomo ve ark. (2024) tarafından yayınlanan prospektif çalışmada, Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin (CRAB) kritik hastalarda yüksek mortalite oranlarına yol açtığı ve sağlık hizmetlerinde önemli zorluklar oluşturduğu vurgulanmıştır (Buonomo ve ark., 2024). Çalışmamızın bulguları, *A. baumannii*'nin pandemi öncesinde de yüksek direnç profiline sahip olduğunu ve pandemi döneminde bu durumun sürdüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında, seftriakson direncinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,035$; OR=3,764; %95 GA:1,127-12,565). Seftriakson duyarlılığı %64,3'ten %32,4'e düşmüştür. Diğer antibiyotiklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da seftazidim direnci pandemi öncesi %47,8'den pandemi sonrası %65,2'ye yükselmiştir ($p=0,092$). Siprofloksasin direnci %45,5'ten %64,2'ye yükselmiştir ($p=0,085$). TMP/SMX direnci %27,3'ten %50,8'e yükselmiştir ($p=0,082$; OR=2,750 %95 GA:0,956-7,912). Seftriakson direncindeki bu dramatik artış, antibiyotik kullanım verilerimiz ışığında değerlendirildiğinde, seftriakson kullanımının pandemi döneminde 16,79 DDD/100 hasta gününden 15,01 DDD/100 hasta gününe %10,6 oranında azalmış olması ($p<0,001$, RR=0,894) ilginç bir

paradoks oluşturmaktadır. Ancak bu azalma, seftriakson kullanımının tamamen ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir; sadece göreceli olarak azaldığını göstermektedir. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde seftriakson yaygın olarak kullanılmış ve bu yoğun kullanım, dirençli suşların seçilmesi için zemin hazırlamıştır (Lansbury ve ark., 2020). Ayrıca, diğer geniş spektrumlu sefalosporinlerin (sefepim, seftazidim) kullanımındaki artış, çapraz direnç nedeniyle seftriakson direncinin artmasına katkıda bulunmuş olabilir. Sefepim kullanımı 0,04 DDD/100 hasta gününden 1,03 DDD/100 hasta gününe 24 kat artmış ($p<0,001$, $RR=24,481$), seftazidim kullanımı 3,45 DDD/100 hasta gününden 7,27 DDD/100 hasta gününe 2 kat artmıştır ($p<0,001$, $RR=2,108$). Bu geniş spektrumlu sefalosporinlerin yoğun kullanımı, GSBL seçilimi için güçlü bir baskı oluşturmuştur (Kohner ve ark., 2009). Paterson ve Bonomo (2005), genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin indüklediği selektif baskıya yanıt olarak GSBL'lerin ortaya çıkışının iyi bir örnek olduğunu vurgulamışlardır (David L. Paterson ve Bonomo, 2005) Benzer şekilde, Shaikh ve ark. (2015), GSBL'lerin ortaya çıkışının genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin neden olduğu selektif baskıya bir yanıt olduğunu bildirmişlerdir (Shaikh ve ark., 2015). Seftriakson direnci, büyük ölçüde GSBL üretimi ile ilişkilidir. GSBL enzimleri, özellikle CTX-M tipi beta-laktamazlar, seftriakson dahil olmak üzere üçüncü kuşak sefalosporinleri etkili bir şekilde hidrolize eder (Pitout ve Laupland, 2008). Çalışmamızda gözlemlenen *E. coli*'de %47,8 GSBL pozitiflik oranı, seftriakson direncindeki artışın temel mekanizmasını açıklamaktadır. COVID-19 pandemisinin antibiyotik direnci üzerindeki etkisi, farklı ülkelerde değişken sonuçlar göstermiştir. Avustralya'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, 2016-2023 yılları arasında 646.000'den fazla *E. coli* idrar izolatu analiz edilmiş ve COVID-19 kısıtlamaları sırasında direnç oranlarında keskin düşüşler gözlenmiştir. Ancak kısıtlamaların kaldırılmasından sonra, antibiyotik kullanımında artış olmaksızın neredeyse tüm antibiyotiklerde direnç oranlarında yeniden yükseliş görülmüştür (Collignon ve ark., 2024). Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, sistematik bir derlemede *E. coli* izolatlarının COVID-19 döneminde amoksisilin/klavulanik asit, sefuroksim, seftriakson, levofloksasin ve siprofloksasine karşı direncinin arttığı bildirilmiştir (Sulayyim ve ark., 2022). Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç artışı, GSBL üreten *E. coli* suşlarının yaygınlaşmasını düşündürmektedir.

Mısır'da yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, COVID-19 sonrası dönemde *E. coli* izolatlarında imipenem ve meropenem direncinde anlamlı artış saptanmış, ancak sefoksitin, levofloksasin ve siprofloksasine duyarlılıkta artış gözlenmiştir (Abdelmoneim ve ark., 2024). Bu çelişkili bulgular, farklı coğrafi bölgelerde antibiyotik kullanım paternlerinin ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda seftriakson direncindeki belirgin artış, pandemi döneminde pnömoni hastalarında uluslararası kılavuzlar doğrultusunda üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın ampirik kullanımı gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir. Surviving Sepsis Campaign ve Department of Defense COVID-19 kılavuzları, toplum kökenli bakteriyel pnömoni için seftriakson ve azitromisin kombinasyonunu; düşük riskli yatan hastalar için ise beta-laktam antibiyotikler (ampisilin-sulbaktam, seftriakson veya sefotaksim) artı makrolid kombinasyonunu önermiştir (Metlay ve Waterer, 2020). Literatürde COVID-19 hastalarında bakteriyel ko-enfeksiyonların düşük oranda olmasına rağmen (%8'den az), hastaların %72'sine geniş spektrumlu antibiyotikler verildiği bildirilmiştir (Mangioni ve ark., 2023). Bu uygunsuz antibiyotik kullanımı, dirençli suşların seleksiyonuna ve yayılmasına katkıda bulunmuş olabilir. Önemli bir bulgu olarak, amikasin, ertapenem, meropenem ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin her iki dönemde de yüksek duyarlılık oranlarını koruması, bu antibiyotiklerin halen *E. coli* enfeksiyonlarında etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir. Karbapenem direncinin düşük kalması, bu antibiyotiklerin son seçenek olarak kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Toplam antibiyotik kullanımı pandemi döneminde 155,12 DDD/100 hasta gününden 242,43 DDD/100 hasta gününe %56,3 oranında artmış ($p<0,001$, $RR=1,562$), bu artış özellikle karbapenemlerde (meropenem 20,45 DDD/100 hasta gününden 47,11 DDD/100 hasta gününe %130,4 artış; imipenem/silastatin 0,60 DDD/100 hasta gününden 0,57 DDD/100 hasta gününe %5,0 azalış); beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarında (piperasilin/tazobaktam 24,11 DDD/100 hasta gününden 32,86 DDD/100 hasta gününe %36,3 artış; ampisilin/sulbaktam 21,37 DDD/100 hasta gününden 39,01 DDD/100 hasta gününe %82,5 artış) ve polimiksin B'de (0 DDD/100 hasta gününden 17,74 DDD/100 hasta gününe) gibi son çare antibiyotiklerde belirgindir. Karbapenem kullanımındaki bu dramatik artış, GSBL üreten suşların yaygınlığının

bir sonucu olarak yorumlanabilir ve aynı zamanda gelecekte karbapenem direncinin artması için bir risk faktörü oluşturmaktadır (Nordmann ve Poirel, 2019). Seftriakson direncindeki artış, ampirik tedavi protokollerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin artık birçok *E. coli* enfeksiyonunda güvenilir bir seçenek olmadığı göz önünde bulundurularak, GSBL şüphesi yüksek olan hastalarda karbapenemler veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (örneğin piperasilin/tazobaktam) tercih edilmelidir (Harris ve ark., 2018).

K. pneumoniae, hastane enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden biri olup, özellikle YBÜ'lerde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda COVID-19 pandemisinin *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerine etkisi incelenmiş olup dikkat çekici değişiklikler saptanmıştır. Pandemi sonrası dönemde imipenem duyarlılığında %58,8'den %87,3'e anlamlı bir artış ($p<0,001$) gözlenirken, kolistin duyarlılığında %83,3'ten %52,5'e dramatik bir düşüş ($p=0,001$; OR=4,516 %95 GA:1,809-11,276) saptanmıştır. Ancak, bu sonuçların VITEK 2 sistemi ile elde edildiği göz önünde bulundurulmalıdır. EUCAST ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzları, kolistin duyarlılık testlerinde otomatize sistemlerin güvenilirliğinin sınırlı olduğunu ve broth mikrodilüsyon gibi referans yöntemlerle doğrulama yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda saptanan kolistin direncindeki artış eğilimi dikkatle yorumlanmalı ve ideal olarak referans yöntemlerle konfirme edilmelidir. İmipenem'de görülen bu duyarlılık artışı literatürde bildirilen sürekli karbapenem direnç artışı trendi ile paradoks oluşturmaktadır. Savic ve ark., Sırbistan'da yaptıkları çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında *K. pneumoniae*'de piperasilin/tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ve tüm karbapenemlere karşı direnç artışı bildirmişlerdir (Savic ve ark., 2025). Ancak bizim çalışmamızda imipenem duyarlılığındaki artış, muhtemelen lokal epidemiyolojik farklılıklar ve kliniğimize özgü antibiyotik kullanım politikalarıyla ilişkili olabilir. İmipenem'in meropenem'e kıyasla daha düşük direnç bariyerine sahip olması ve direnç gelişimine daha yatkın olduğu bilinmesi dolayısı ile kliniğimizde ampirik tedavide rutin olarak tercih edilmemekte ve son seçenek olarak rezerve edilmektedir. Antibiyotik kullanım verilerimiz, bu paradoksu açıklamak için önemli ipuçları sunmaktadır. İmipenem-

silastatin kullanımı pandemi sonrası dönemde pandemi öncesi düzeylerini korumuş; DDD değeri 0,60'tan 0,57'ye gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p=0,99$, $RR=1,000$). Ancak, mutlak tüketim miktarları karşılaştırıldığında, meropenem kullanımının imipeneme kıyasla hala çok daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir. Meropenem kullanımı pandemi öncesi 20,45 DDD iken, pandemi sonrası 47,11 DDD'ye yükselmiş ($p<0,001$, $RR=2,426$) ve imipenemden daha fazla tüketilmiştir. Bu durum, hastanemizde birincil karbapenem tercihinin meropenem olduğunu ve dolayısıyla seçim baskısının ağırlıklı olarak meropenem üzerinde yoğunlaştığını göstermektedir. Bu farklı kullanım yoğunlukları, imipenem ve meropenem dirençlerindeki zıt yöndeki değişimleri açıklamaktadır (Cao ve ark., 2022). Bu durum, imipenem'e maruziyetin azalması sonucunda direnç gelişiminin yavaşlaması ve duyarlılık oranlarının görece daha yüksek kalmasıyla sonuçlanmış olmaktadır. İmipenem duyarlılığındaki artışın olası mekanizmalarını anlamak için, karbapenemaz tiplerinin farklı karbapenemlere karşı etkinliklerini değerlendirmek gerekmektedir. Bazı karbapenemaz tipleri, özellikle OXA-48, meropeneme karşı daha yüksek hidroliz aktivitesi gösterirken, imipeneme karşı nispeten daha zayıf aktiviteye sahip olabilir. Hastanede baskın olan karbapenemaz tipi OXA-48 veya benzer bir enzimse, bu durum meropenem direncinin artarken imipenem duyarlılığının korunmasını açıklayabilmektedir. Ancak bu hipotezin doğrulanması için moleküler tiplendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır (Oteo ve ark., 2013; Poirel ve ark., 2012). Çalışmamızda *Klebsiella* izolatlarında imipenem duyarlılığının artarken meropenem duyarlılığının azalması dikkat çekmiştir. Literatürde Japonya'dan bildirilen bazı serilerde, imipeneme duyarlı ancak meropeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşları olarak tanımlanmıştır. Shigemoto ve ark. çalışmasında, bu suşların blaIMP-6 ve blaCTX-M-2 genlerini taşıyan konjugatif bir plazmid üzerinde bulundurduğu ve imipenem dışındaki tüm β laktamlara yüksek düzeyde dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu durum, IMP-6 metallo- β laktamazın ve eşlik eden GSBL üretiminin, imipeneme göre meropeneme daha belirgin etki edebilen farklı bir karbapenem direnç fenotipi oluşturabileceğini düşündürmektedir (Shigemoto ve ark., 2012). Benzer şekilde, Park ve ark. GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında imipenem veya meropeneme duyarlılık azalmasının; GSBL ve/veya plazmid aracılı AmpC β laktamaz üretimi ile OmpK36

porin kaybının kombinasyonu sonucu ortaya çıktığını bildirmiş, özellikle blaCTX-M-14 varlığı ve OmpK36 kaybının karbapenem MİK değerlerini artırdığını vurgulamıştır. Çalışmamızda gözlenen imipenem duyarlılığındaki artış ve meropenem duyarlılığındaki azalma, literatürde tanımlanan bu farklı karbapenem direnç mekanizmaları ve özellikle IMP-6 ile ilişkili fenotiplerle uyumlu olabilir. Bu nedenle, karbapenem duyarlılığının yorumlanmasında tek bir ajan üzerinden tarama yapılmaması, imipenem ve meropenemin birlikte değerlendirilmesi ve gerektiğinde moleküler düzeyde direnç mekanizmalarının araştırılması önem taşımaktadır (Park ve ark., 2011). Porin kaybı, karbapenem direncinin bir diğer önemli mekanizmasıdır. *K. pneumoniae*'de OmpK35 ve OmpK36 gibi porinlerin kaybı veya değişimi, karbapenemlerin bakteri hücrelerine girişini azaltır. Yapılan çalışmalar, özellikle OmpK36 porinindeki spesifik mutasyonların veya kaybın, meropenem MİK değerlerini imipeneme kıyasla daha belirgin şekilde yükselttiğini göstermiştir (Lunha ve ark., 2016). Bu mekanizma, çalışmamızda gözlemlenen farklı direnç paternlerini kısmen açıklayabilir. Ancak, çalışmamızda moleküler düzeyde analiz yapılmadığı için bu durum kesin olarak doğrulanamamıştır. Bu nedenle, gözlemlenen fenotipik uyumsuzluğun (meropenem direnci/imipenem duyarlılığı) kesin nedenini ortaya koymak amacıyla, izolatların porin gen ekspresyonları ve karbapenemaz tipleri açısından moleküler yöntemlerle incelenmesi gerekmektedir. İmipenem duyarlılığındaki artış, klinik pratikte önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Meropenem dirençli ancak imipeneme duyarlı *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında, imipenem-silastatin etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Bu durum, antibiyotik seçiminde sadece "karbapenem dirençli" veya "karbapenem duyarlı" şeklinde genel bir değerlendirme yapmak yerine, her karbapenem için spesifik duyarlılık testlerinin yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Meropenem duyarlılığında ise ara duyarlı kategorisindeki dramatik azalma dikkat çekicidir; ara kategorideki izolatların %10,3'ten %0'a düşmesi, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde belirgin bir kayma olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). Antibiyotik kullanım verilerimiz, meropenem direncindeki artışın olası nedenlerini ortaya koymaktadır. Meropenem kullanımı pandemi döneminde belirgin bir şekilde artmıştır; DDD değeri 20,45'ten 47,11'e yükselmiş ve yaklaşık 2,4 kat artış göstermiştir ($p<0,001$, RR=2,426). Bu yoğun kullanım, meropenem dirençli suşların seçilimi için güçlü bir

baskı oluşturmuştur. Pandemi döneminde, GSBL üreten bakterilerin artması ve ağır enfeksiyonların sıklasması, karbapenemlerin kullanımını artırmıştır. Çalışmamızda, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL oranlarındaki artış ve *E. coli*'de seftriakson direncindeki artış, klinisyenleri karbapenem kullanmaya yönlendirmiş olabilir (Lai ve ark., 2021). Karbapenem direnci, genellikle karbapenemaz enzimlerin üretimi ile ilişkilidir. En yaygın karbapenemaz tipleri arasında KPC NDM, OXA-48, VIM ve IMP yer almaktadır. Bu enzimler, karbapenemler dahil olmak üzere neredeyse tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir. Karbapenemaz genleri, çoğunlukla plazmidler aracılığıyla taşınır ve bu da direncin bakteriler arasında hızla yayılmasını kolaylaştırır (Logan ve Weinstein, 2017). Çalışmamızda, diğer bir karbapenem olan ertapenem'in pandemi sonrasında tamamen kullanımdan kalktığı saptanmıştır (pandemi ncesi 3,36 DDD iken pandemi sonrası sıfır; $p=1,000$). Ertapenem, diğer karbapenemlere kıyasla *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili olmayan, daha dar spektrumlu bir ajandır. Bu antibiyotiğin kullanımının sıfırlanması, klinik bir tercihten ziyade pandemi döneminde yaşanan tedarik sorunları ve ilacın hastane stoklarında bulunmaması ile ilişkilidir. Ertapeneme erişimin olmaması, klinisyenleri zorunlu olarak daha geniş spektrumlu alternatifler olan meropenem ve imipeneme yönlendirmiştir. Bu zorunlu geçiş, geniş spektrumlu karbapenem kullanım yoğunluğunu artırarak meropenem direncinin yükselmesine dolaylı yoldan katkıda bulunmuştur. Kolistin duyarlılığında da belirgin değişkenlikler gözlemlendi. Bu klasik antibiyotik, hastane kaynaklı çok ilaca dirençli Gram negatif basillerin artan prevalansı sebebiyle klinik pratikte yeniden önem kazanmaktadır. Yüksek toksisite profiline sahip olmasına karşın, kolistin uzun süre son seçenek tedavi olarak değerlendirilmekteydi. Antimikrobiyal direnç paternlerinin yaygınlaşması ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) suşlarının emerge olmasıyla birlikte, günümüzde bu patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde birincil tercih olarak sıkça yer almaktadır. Çalışmamızda kolistin duyarlılığındaki düşüş dikkat çekicidir. Antibiyotik kullanım verilerimiz, kolistin direncindeki bu artışın olası nedenlerini anlamak için önemli ipuçları sunmaktadır. İlginç bir şekilde, kolistimetat (polimiksin E) kullanımı pandemi döneminde azalmıştır (DDD değeri 5,33'ten 1,88'e; $p<0,001$; $RR=0,353$). Bu azalma, dirençteki artışla ters bir ilişki gibi görünmektedir. Ancak, aynı zamanda yeni

kullanıma giren Polimiksin B'nin (17,74 DDD; $p<0,001$) kolistimetat yerine tercih edildiği görülmektedir. Polimiksin B ve kolistin, aynı antibiyotik sınıfına (polimiksinler) ait olup, etki mekanizmaları benzerdir ve çapraz direnç gösterebilmektedirler (Ahmed ve ark., 2020). Dolayısıyla, polimiksin B kullanımındaki artış, kolistin direncinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (Gupta ve ark., 2009). Kolistin direncinin gelişiminde birkaç mekanizma rol oynamaktadır. En yaygın mekanizma, kromozomal genlerdeki mutasyonlardır. Özellikle, *mgrB* genindeki inaktivasyon mutasyonları, *pmrAB* ve *phoPQ* iki-bileşenli düzenleyici sistemlerinde değişiklikler, LPS yapısının modifikasyonuna yol açar ve kolistin hedef bölgesine bağlanmasını engeller (Poirel ve ark., 2015). Ayrıca, *mcr* (mobilized colistin resistance) genleri olarak bilinen plazmid aracılı kolistin direnç genleri de son yıllarda tanımlanmıştır. Bu genlerin plazmidler aracılığıyla yatay gen transferi ile hızla yayılabilmesi, kolistin direncinin epidemiyolojik açıdan ciddi bir tehdit oluşturmaya neden olmaktadır (Fordham ve ark., 2022). Pandemi döneminde kolistin direncinin artmasının birkaç olası nedeni vardır. Birincisi, karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE) enfeksiyonlarının artması, kolistin kullanımını zorunlu kılmış ve bu da seçim baskısını artırmıştır (Janssen ve ark., 2020). Çalışmamızda *K. pneumoniae*'de meropenem direncinin %29,4'ten %40,3'e çıktığı göz önüne alındığında, bu hastaların tedavisinde kolistin veya polimiksinler kullanılmış olabilir. İkincisi, uzun süreli yoğun bakım yatışları ve tekrarlayan antibiyotik kürlerinin, dirençli suşların seçilmesi için daha fazla zaman ve fırsat sağlamıştır (Kong ve ark., 2021). Kolistin direncindeki bu dramatik artış, klinik pratikte ciddi zorluklar doğurmaktadır. Kolistin dirençli, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. Tigesiklin, fosfomisin, yüksek doz meropenem (uzatılmış infüzyon), seftazidim-avibaktam veya yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (örneğin imipenem-silastatin-relebaktam, meropenem-vaborbaktam) düşünülebilir (P. D. Tamma ve ark., 2022) Çalışmamızda, fosfomisin kullanımının 5 kat artmış olması (DDD değeri 0,26'dan 1,52'ye, $p<0,001$, RR=5,905) ve seftazidim-avibaktamın yeni kullanıma girmesi ($p<0,001$), klinisyenlerin dirençli suşlara karşı alternatif tedavi seçenekleri aradığını göstermektedir. *K. pneumoniae*'daki kolistin direncindeki artış literatürdeki endişe verici trendlerle uyumludur. Ficik ve ark., çalışmalarında, "*Klebsiella*

pneumoniae carbapenemase" (KPC) üreten izolatların %92'sinin kolistine duyarlı olduğunu, ancak "New Delhi Metallo-beta-lactamase" (NDM) üreten izolatların sadece %57'sinin kolistine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, kolistin direncinin karbapenemaz tipiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Ficik ve ark., 2023). Pandemi sonrası dönemde artan CRAB'larla beraber polimiksin grubu antibiyotiklerin kullanımı artmıştır. Polimiksin grubu antibiyotiklerin toplam kullanımındaki bu artış, direnç gelişimi açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Gentamisin direncinde %27,9'dan %39,5'e anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,019$). Amoksisilin/klavulanik asit ile tikarsilin/klavulanik asit direncindeki artışlar, pandemi döneminde MDR *K. Pneumoniae*'nin genel olarak arttığını göstermektedir. Çalışmamızda seftazidim/avibaktam, COVID-19 sonrası dönemde test edilen *K. pneumoniae* izolatlarının %83'üne karşı duyarlı bulunmuştur (44/53 mikroorganizma). Bu yüksek duyarlılık oranı, karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonlarının tedavisinde seftazidim/avibaktamın önemli bir terapötik seçenek olduğunu göstermektedir. Shields ve ark. (2017) çok merkezli çalışmasında, seftazidim/avibaktamın KPC üreten *K. pneumoniae* bakteremilerinde %70 klinik başarı oranı gösterdiği ve kolistin bazlı rejimlere göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Shields ve ark., 2017). Van Duin ve ark. (2018) çalışmasında, seftazidim/avibaktam tedavisinin kolistin bazlı tedavilere göre daha düşük mortalite (%9' karşı %32; $p<0,001$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (van Duin ve ark., 2018). Avibaktam, yeni nesil bir diazoabisiklo-oktan (DBO) beta-laktamaz inhibitörüdür ve Ambler sınıf A (KPC, CTX-M, TEM, SHV), sınıf C (AmpC) ve bazı sınıf D (OXA-48) beta-laktamazları inhibe etme kapasitesine sahiptir (Zhanel ve ark., 2013). Bu geniş inhibisyon spektrumu, çalışmamızda gözlenen yüksek duyarlılık oranını açıklamaktadır. Yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalarda, Türkiye'de *K. pneumoniae* izolatlarında en sık görülen karbapenemaz tiplerinin OXA-48 ve KPC olduğu rapor edilmiştir (Laurent Poirel ve ark., 2014). Seftazidim/avibaktam, her iki enzim tipine karşı da etkinlik göstermektedir. Kolistin duyarlılığının çalışmamızda %52,5'e düşmesi ($p=0,001$ OR=4,516 %95 GA:1,809-11,276) göz önüne alındığında, seftazidim/avibaktam karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında kritik bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Sadece COVID-19 sonrası duyarlılık çalışılmış diğer bir antibiyotik olan seftolozan/tazobaktam, test edilen *K. pneumoniae*

izolatlarının yalnızca %16,7'sine karşı duyarlı bulunmuştur (7/42 mikroorganizma). Seftolazan, primer olarak dirençli Gram negatif mikroorganizmalara karşı geliştirilmiş bir sefalosporindir ve tazobaktam ile kombinasyonu GSBL üreten Enterobacterales'e karşı etkinlik göstermektedir (Zhanel ve ark., 2014). Ancak, KPC ve OXA-48 gibi karbapenemazlara karşı aktivitesi sınırlıdır. Bu düşük duyarlılık oranı, seftolazan/tazobaktamın farmakolojik özellikleri ve etki spektrumu ile uyumludur.

P. aeruginosa izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinde COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemler arasında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle netilmisin duyarlılığındaki dramatik azalma, sefepim direncindeki belirgin artış ve tikarsilin/klavulanik asit direncindeki yükselme dikkat çekici bulgular olarak öne çıkmaktadır. COVID-19 pandemisi sonrasında aztreonam duyarlılığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Aztreonam direnci %58,3 (n=14)'ten %30,0 (n=18)'a düşmüştür (p=0,024; OR=0,306; %95 GA: 0,115-0,817). Aztreonam'a karşı tespit edilen yüksek duyarlılık oranının, bu antibiyotiğin ülkemizde klinik pratikte rutin kullanımda olmaması nedeniyle bakteriyel popülasyonlar üzerinde direnç gelişimi için gerekli olan selektif antimikrobiyal baskının oluşmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aztreonam, metallo-beta-laktamazlara karşı stabil kalması nedeniyle karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerde önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (Livermore, 2002). COVID-19 pandemisi sonrasında sefepim direncinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Direnç oranı %20,8'den %40,6'ya yükselmiştir (p=0,002). Antibiyotik kullanım verilerimiz, sefepim direncindeki artışın doğrudan kullanım baskısı ile ilişkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Pandemi döneminde sefepim kullanımı dramatik bir şekilde artmış; DDD değeri 0,04'ten 1,03'e yükselerek yaklaşık 24 katlık bir artış göstermiştir (p<0,001, RR=24,481). Sefepim, dördüncü kuşak bir sefalosporin olup, *P. aeruginosa*'ya etkili sınırlı sayıdaki beta-laktam antibiyotikten biridir. Bu yoğun kullanım, sefepim dirençli suşların seçilimi için güçlü ve doğrudan bir baskı oluşturmuştur. Ayrıca, diğer anti-pseudomonal beta-laktamlar olan piperasilin-tazobaktam (p<0,001, RR=1,362) ve seftazidim (p<0,001, RR=2,108) kullanımındaki belirgin artışlar da *P. aeruginosa*'da çapraz direnç mekanizmalarının tetiklenmesine katkıda bulunmaktadır (Lister ve ark., 2009). Literatürde pandemi döneminde benzer direnç artışları

bildirilmiştir. Serretiello ve ark. (2023) çalışmasında, COVID-19 pandemisi sırasında *P. aeruginosa* izolatlarında sefepim, seftazidim ve imipenem direncinde anlamlı artışlar bildirilmiştir (Serretiello ve ark., 2023). Sefepim direnci, AmpC beta-laktamaz aşırı üretimi, porin kaybı ve eflüks pompalarının aktivasyonu gibi çoklu mekanizmalarla gelişebilmektedir (Diorio-Toth ve ark., 2022). COVID-19 pandemisi sonrasında piperasilin/tazobaktam karşı direnç oranlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,029$). Ancak bu değişiklik, ara duyarlı kategorisindeki izolatların pandemi öncesi dönemde %16,0 iken pandemi sonrası dönemde %1,5'e düşerek neredeyse tamamen ortadan kalkması ile ilişkilidir. Jeon ve ark. (2022) çalışmasında, COVID-19 pandemisi sırasında piperasilin/tazobaktam kullanımında artış ve buna paralel olarak direnç oranlarında yükselme bildirilmiştir (Jeon ve ark., 2022). Hastanemizde de pandemi dönemi ve sonrasında, uluslararası kılavuzların önerileri doğrultusunda SHİP tanısı alan hastalarda ampirik tedavide piperasilin/tazobaktam yaygın şekilde kullanılmıştır (Kalil ve ark., 2016). Özellikle pandemi sonrası dönemde VIP ve non-VIP oranlarındaki artış, bu geniş spektrumlu antibiyotiğin kullanım sıklığını daha da artırmıştır. Çalışmamızdaki istatistiksel anlamlı olan bir diğer bulgu netilmisin direncindeki dramatik artıştır. Pandemi öncesi dönemde %17,4 olan netilmisin direnç oranı, pandemi sonrası dönemde %56,3'e yükselerek yaklaşık 3 kat artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$; OR=6,107; %95 GA: 1,415-26,356). Netilmisin direncindeki artış ise daha karmaşık bir tablo sunmaktadır. Antibiyotik kullanım verilerimiz, bu artışın doğrudan netilmisin tüketiminden kaynaklanmadığını göstermektedir. Çünkü netilmisin ülkemizde halihazırda kullanımda olan bir antibiyotik değildir. Ayrıca, diğer aminoglikozidlerden gentamisin kullanımı azalmış ($p<0,001$), amikasin kullanımı ise sadece sınırlı bir artış göstermiştir. Netilmisin Türkiye'de kullanılan bir antibiyotik olmamasına rağmen direncin bu denli yükselmesi, direnç gelişiminin doğrudan kullanım baskısından ziyade, "ko-seleksiyon" (eş-seçilim) mekanizmalarıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Cantón ve Ruiz-Garbajosa, 2011). Pandemi döneminde artan yoğun beta-laktam (sefepim, meropenem) kullanımı, sadece bu ilaçlara dirençli suşları değil, aynı zamanda aminoglikozid direnç genlerini de taşıyan MDR klonların seçilimine neden olmaktadır. *P. aeruginosa*'da direnç genleri genellikle plazmidler veya integronlar üzerinde "gen kasetleri" halinde bulunur. Beta-laktam direnç genleri

(örneğin GSBL veya karbapenemazlar), sıklıkla aminoglikozid modifiye edici enzim genleri ile aynı mobil genetik elementler üzerinde taşınmaktadır (Ramirez ve Tolmasky, 2010). Dolayısıyla, sefepim kullanımı, dolaylı olarak netilmisin dirençli suşların da hayatta kalmasını ve yayılmasını sağlamaktadır. Buna ek olarak, *P. aeruginosa*'da efluks pompalarının (özellikle MexXY-OprM sistemi) aşırı ekspresyonu, hem sefalosporinlere (sefepim) hem de aminoglikozidlere karşı çapraz direnç sağlayan önemli bir mekanizmadır (Morita ve ark., 2012). Sefepim gibi antipsödomonal ilaçların yoğun kullanımı, bu efluks pompalarını aşırı eksprese eden mutantların seçilmesine yol açmaktadır. Bu pompalar, netilmisini de hücre dışına atarak, ilaç hiç kullanılsa bile dirence neden olmaktadır (Poole, 2005). Sonuç olarak, *P. aeruginosa*'da gözlenen bu direnç tablosu, antibiyotik kullanımının yarattığı seçim baskısının sadece kullanılan ilaca karşı değil, ilişkisiz diğer antibiyotik sınıflarına karşı da direnç gelişimine "kollateral hasar" yol açtığını göstermektedir (Paterson, 2004). Bu durum, ampirik tedavide yerel direnç verilerinin ve ko-seleksiyon riskinin dikkate alınmasının hayati önemini vurgulamaktadır. Tikarsilin/klavulanik asit duyarlılığında pandemi sonrası dönemde belirgin bir azalma gözlenmiştir; duyarlılık %95,8'den %60,0'a düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$; OR=15,333; %95 GA:1,611-145,901). Tikarsilin/klavulanik asit kombinasyonu, ülkemizde ruhsatlı olmayıp klinik pratikte kullanılmamaktadır. Ancak, bu antibiyotiğin EUCAST duyarlılık panelinde *P. aeruginosa* için standart test antibiyotikleri arasında yer alması, direnç süzgeç ve epidemiyolojik karşılaştırmalar açısından önemini korumaktadır. Özellikle, tikarsilin/klavulanik asit duyarlılık sonuçları, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının etkinliğini değerlendirmede ve AmpC beta-laktamaz aktivitesini izlemede önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (Livermore ve ark., 2001). Bu bulgu, birkaç önemli mekanizmayı işaret etmektedir. İlk olarak, klavulanik asit, sınıf A beta-laktamazlara karşı etkili olmasına rağmen, *P. aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanan sınıf C AmpC beta-laktamazlarını inhibe etmede sınırlı etkinliğe sahiptir. *P. aeruginosa*'da AmpC beta-laktamazları indüklenebilir özellikte olup, beta-laktam antibiyotiklere maruz kalma sonucu hiperekspresyon gösterebilir. Pandemi döneminde ve sonrasında beta-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımı AmpC hiperüretimi ile karakterize mutant izolatların seleksiyonuna neden olmuş

olabilir (Bagge ve ark., 2000; Jacoby, 2009; Langford ve ark., 2021; P. D. Lister ve ark., 1999). Önemli olarak, tikarsilin/klavulanik asit direncindeki bu artış, hastanemizde yaygın olarak kullanılan piperasilin/tazobaktam direncindeki artışla da paralellik göstermektedir. Her iki kombinasyonda da beta-laktamaz inhibitörü bulunmasına rağmen, AmpC beta-laktamazlarına karşı sınırlı etkinlik göstermeleri, benzer direnç paternlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu durum, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında etkinliğinin azaldığını ve alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, tikarsilin/klavulanik asit ülkemizde klinik kullanımda olmasa da bu antibiyotiğe karşı gelişen direncin izlenmesi, hastanemizde *P. aeruginosa* izolatlarında beta-laktam direnç mekanizmalarının değerlendirilmesi, direnç trendlerinin belirlenmesi ve antibiyotik kullanım politikalarının etkinliğinin izlenmesi açısından önemli bir epidemiyolojik gösterge olarak değerlendirilmelidir. Kolistin, imipenem ve meropenem gibi son çare antibiyotiklerde direnç artışı gözlemlense de bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kolistin direnci %4,5'ten %15,8'e, imipenem direnci %20,0'dan %33,9'a ve meropenem direnci %16,0'dan %23,9'a yükselmiştir. Bu antibiyotikler, MDR *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kritik öneme sahiptir. Direnç oranlarındaki artış eğilimi, pandemi döneminde bu antibiyotiklerin kullanımının artması ve direnç mekanizmalarının yayılması ile ilişkili olduğu çalışmalarda saptanmıştır (Ghosh ve ark., 2021). Özellikle netilmisin, sefepim ve tikarsilin/klavulanik asit direncindeki dramatik artışlar, rasyonel antibiyotik kullanımının ve antimikrobiyal yönetim programlarının önemini vurgulamaktadır. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde, lokal direnç paternlerinin bilinmesi ve ampirik tedavinin buna göre düzenlenmesi kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kombinasyon tedavisinin kullanımı, direnç gelişimini önlemek ve tedavi başarısını artırmak için düşünülmelidir (Pranita D. Tamma ve ark., 2012).

Çalışmamızda dominant saptanan 4 Gram negatif bakteri dışındaki Gram negatif bakterilerde de COVID-19 pandemisinin antibiyotik direnç paternleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. COVID-19 öncesi dönemde bu grupta toplam 26 bakteri tespit edilirken, pandemi sonrası dönemde bu sayı 55'e yükselmiştir. Pandemi öncesi dönemde en sık izole edilen mikroorganizmalar *K. aerogenes* 7 (%26,9), *E. cloacae*

5 (%19,2), *S. marcescens* 5 (%19,2) ve *M. morganii* 4 (%15,4) olarak belirlenmiştir. Pandemi sonrası dönemde ise *P. mirabilis* 17 (%30,9), *S. marcescens* 11 (%20,0), *K. aerogenes* 7 (%12,7) ve *E. cloacae* 8 (%14,5) en sık izole edilen mikroorganizmalar olmuştur. Tüm dönem değerlendirildiğinde, toplam 81 bakteriden en sık izole edilen mikroorganizmalar *P. mirabilis* 20 (%24,7), *S. marcescens* 16 (%19,8), *K. aerogenes* 14 (%17,3) ve *E. cloacae* 13 (%16,0) olarak saptanmıştır. Bu bakteriler hastane enfeksiyonlarında önemli patojenler olup, özellikle üriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve bakteriyemilerde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Pandemi sonrası dönemde en dikkat çekici bulgu, karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılıkta gözlenen anlamlı artış olmuştur. Meropenem duyarlılığı %80,8'den %96,4'e yükselirken direnç oranı %7,7'den %3,6'ya düşmüştür ($p=0,026$). Benzer şekilde imipenem duyarlılığı da %56,0'dan %73,3'e anlamlı şekilde artmış ve ara duyarlılık oranı %24,0'ten %2,2'ye gerilemiştir ($p=0,017$). Literatürde pandemi döneminde karbapenem direncinde azalma gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu durum genellikle elektif cerrahi işlemlerin ertelenmesi, hastane yatış sürelerinin kısalması ve antibiyotik yönetim programlarının daha etkin uygulanması ile ilişkilendirilmektedir (Krause ve ark., 2016). Sefepim duyarlılığında da pandemi sonrası dönemde %53,3 ($n=8$)'ten %82,2 ($n=37$)'ye anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,013$). Sefepim, dördüncü kuşak sefalosporin olup, GSBL'lere karşı üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha stabil bir yapıya sahiptir ve Enterobacterales ailesinde AmpC beta-laktamaz üreten suşlara karşı daha etkilidir (Yahav ve ark., 2007). Aztreonam duyarlılığında %38,5'ten %66,7'ye istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan ancak klinik olarak önemli bir artış eğilimi gözlenmiştir ($p=0,104$; OR=0,313; %95 GA: 0,084-1,164). Aztreonam, monobaktam grubu bir antibiyotik olup, özellikle GSBL üreten Enterobacterales türlerine karşı alternatif bir tedavi seçeneği olarak önem taşımaktadır. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin ve gentamisin duyarlılıklarında pandemi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Amikasin duyarlılığı her iki dönemde de yüksek oranda korunmuştur (%96,2 ve %90,7). Aminoglikozidler, Gram negatif bakterilere karşı bakterisidal etki gösteren ve özellikle kombinasyon tedavilerinde kullanılan önemli antibiyotiklerdir (Krause ve ark., 2016). Yüksek duyarlılık oranlarının korunması, bu antibiyotiklerin halen tedavi seçenekleri arasında değerli bir yer tuttuğunu

göstermektedir. Florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıklarında da anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Siprofloksasin duyarlılığı pandemi öncesi %69,2, pandemi sonrası %75,5 olarak bulunmuştur ($p=0,445$). Florokinolonlar, geniş spektrumlu aktiviteleri ve oral kullanım avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir, ancak aşırı kullanımları direnç gelişimine yol açabilmektedir (Hooper ve Jacoby, 2015). Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan piperasilin/tazobaktam yönelik duyarlılıkta %65,4'ten %81,8'e artma eğilimi mevcut olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir ($p=0,159$; OR=0,420; %95 GA: 0,146-1,211). Piperasilin/tazobaktam, geniş spektrumlu aktivitesi ve GSBL üreten bazı suşlara karşı etkinliği nedeniyle karbapenem koruyucu stratejilerde önemli bir yer tutmaktadır (Spernovasilis ve ark., 2022). Tikarsilin/klavulanik asit ve amoksisilin/klavulanik asit gibi diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarında ise duyarlılık oranlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. GSBL pozitiflik oranları değerlendirildiğinde, pandemi öncesi dönemde toplam 26 bakteriden 5'i (%19,2) GSBL pozitif iken, pandemi sonrası dönemde 55 bakteriden 5'i (%9,1) GSBL pozitif bulunmuştur. Bu veriler, diğer enterik bakteriler içerisinde pandemi sonrası dönemde GSBL pozitiflik oranında azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. GSBL üreten suşların oranındaki bu azalma, pandemi sonrası dönemde daha az dirençli etkenlerin izole edildiğini düşündürmektedir. Bu durum, çalışmamızda gözlenen karbapenem, sefepim, aztreonam ve piperasilin/tazobaktam duyarlılıklarındaki artış eğilimlerini açıklamaktadır. GSBL negatif suşların artması, beta-laktam antibiyotiklere ve diğer antibiyotik gruplarına duyarlılığın genel olarak yükselmesine katkıda bulunmuştur. Kolistin duyarlılığı her iki dönemde de düşük oranlarda kalmıştır (%38,5 ve %37,5). Kolistin, çoğu Enterobacterales türüne karşı intrinsik olarak düşük aktiviteye sahiptir ve bu bakterilerde rutin olarak kullanılmamaktadır (Falagas ve ark., 2005). Çalışmamızda elde edilen düşük duyarlılık oranları, bu bakterilerin doğal direnç mekanizmaları ile uyumludur.

A. baumannii izolatlarımızda XDR %71,9 ile baskın direnç paternini oluşturmuş ve COVID öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,924$). Kolistin direnci COVID-19 öncesi dönemde %0 iken COVID-19 sonrası dönemde %8,1'e yükselmiş; karbapenem direncinde de artış gözlenmiş ancak bu değişiklikler

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Küresel düzeyde yapılan bir meta-analizde, 177 çalışma değerlendirilerek *A. baumannii*'nin imipenem, meropenem ve doripenem karşı ortalama direnç oranları sırasıyla %44,7, %59,4 ve %72,7 olarak bulunmuş; zaman trend analizi direncin 2000-2023 yılları arasında sürekli arttığını göstermiştir. Bu artışın nedenleri olarak rutin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yetersizliği, direnç paternlerinin izlenmesindeki eksiklikler ve yeni tedavi seçeneklerinin sınırlılığı vurgulanmıştır (Ghahramani ve ark., 2024). COVID-19 pandemisinin MDR bakteriler üzerine etkisini inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde genel olarak MDR bakteriyel enfeksiyon prevalansında anlamlı değişiklik saptanmamış olsa da CRAB prevalansında COVID öncesi ve sonrası dönemde anlamlı azalma gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, MDR prevalansı Asya'da %18 artış gösterirken Kuzey Amerika'da %10,3 azalma göstermiştir. Çalışmada XDR *A. baumannii* oranlarının da değerlendirildiği ve pandemi döneminde önemli değişiklikler gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, COVID-19 pandemisinin farklı coğrafi bölgelerde antibiyotik kullanım farklılıklarına bağlı olarak MDR ve XDR bakteriler üzerinde değişken etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, direnç artışının temel nedenleri olarak pandemi döneminde antibiyotiklerin ampirik ve geniş spektrumlu kullanımının artması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin aksaması ve antimikrobiyal yönetim programlarının kesintiye uğramasını belirtmişlerdir (Ahmed ve ark., 2025). Bazı çalışmalarda MDR prevalansının %79'dan %98'e ve XDR vakalarının %47'den %69'a yükseldiği bildirilirken; diğer çalışmalarda COVID-19 hastalarından izole edilen *A. baumannii* izolatlarının %98'inin karbapenem dirençli, %91'inin XDR olduğu saptanmıştır. Bu yüksek direnç oranlarının nedenleri olarak antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımının yarattığı seçici baskı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin COVID-19'a odaklanması nedeniyle diğer enfeksiyonlar için sürveyansın ihmal edilmesi, antibiyotik reçeteleme davranışındaki değişiklikler ve yönetim boşlukları gösterilmiştir (Scoffone ve ark., 2025).

E. coli izolatlarımızda COVID-19 öncesi dönemde hiç XDR izolat yokken COVID-19 sonrası dönemde 10 (%14,5) XDR izolat ortaya çıkmıştır ($z=+2,0$). Non-MDR oranı COVID-19 öncesi 14 (%58,3) iken COVID-19 sonrası 23 (%33,3) olarak anlamlı şekilde azalmıştır ($z=-2,2$; $p=0,036$). Kolistin ve imipenem direnci her iki

dönemde de %0 olarak saptanmış. Meropenem direnci COVID-19 öncesi dönemde %4,3 iken COVID-19 sonrası dönemde direnç saptanmamıştır ($p=0,250$). Literatürde bununla ilgili olarak Mısır'da COVID-19 öncesi ve sonrası dönemleri karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada, 760 *E. coli* kültür sonucu değerlendirilmiş; çalışmadaki verilerimizin aksine *E. coli*'nin imipenem ve meropeneme karşı direncinin anlamlı şekilde arttığı, MDR ve XDR *E. coli* oranlarında COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde *E. coli*'de MDR ve XDR artışının nedenleri olarak COVID-19 döneminde antibiyotik kötüye kullanımı, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilememesi, reçetesiz antibiyotik kullanımı, yüksek hastane yatış oranları ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı belirtilmiştir (Abdelmoneim ve ark., 2024).

Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında XDR 95 (%45,2) ile baskın direnç paternini oluşturmuş ve COVID-19 öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. MDR izolatlarında pandemi öncesi %40,6'dan pandemi sonrası %29,8'e oransal azalma görülürken XDR izolatlarında %39,1'den %48,2'ye artış gözlenmiştir. Bu bulgular direnç paternlerinde MDR'den XDR'ye doğru bir kayma olduğunu düşündürmektedir. PDR izolat sayısı her iki dönemde de çok düşük kalmış ve birer izolat olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MDR izolatlarında oransal azalma gözlenmesi ilk bakışta olumlu gibi görünse de bu azalmanın XDR izolatlarındaki artışla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bulgu MDR suşların zamanla daha fazla antibiyotik sınıfına direnç kazanarak XDR hale geldiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda XDR oranının yaklaşık yarıya ulaşması (%48,2), tedavi seçeneklerinin ciddi şekilde daraldığını göstermektedir. XDR grubundaki artış, Mısır'da yapılan bir çalışma ile paralellik göstermektedir; bu çalışmada da COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde *K. pneumoniae* izolatlarında MDR oranı %33'ten %10'a azalırken, XDR oranı %24'ten %46'ya yükselmiştir (Gamaleldin ve ark., 2024). Çalışmamızda MDR oranının azalması ve XDR oranının artması direnç mekanizmalarının birikimsel olarak geliştiğini göstermektedir. *K. pneumoniae*'de direnç gelişimi, genellikle karbapenemaz üretimi (KPC, NDM, OXA-48), GSBL, porin kaybı, efluks pompalarının aşırı ekspresyonu ve plazmid aracılı kolistin direnci (*mcr* genleri) gibi mekanizmaların kombinasyonu ile gerçekleşmektedir (Navon-Venezia ve ark., 2017). Pandemi döneminde yoğun

antibiyotik baskısı altında, MDR izolatlar ek direnç mekanizmaları kazanarak XDR fenotipine dönüşmektedir. Lee ve ark. tarafından yapılan genomik çalışmada, pandemi döneminde *K. pneumoniae* izolatlarında çoklu direnç genlerini taşıyan plazmidlerin yatay gen transferi ile hızla yayıldığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2017). Çalışmamızda PDR her iki dönemde de 1'er vaka saptanmıştır. Her ne kadar oranlar düşük olsa da PDR *K. pneumoniae*'nin varlığı son derece endişe vericidir. Literatürde PDR *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında mortalite oranının %39,1-41,7 arasında değiştiği, septik şok gelişen hastalarda bu oranın %54,9'a kadar yükselebildiği bildirilmektedir (Falagas ve ark., 2008; Oliveris ve ark., 2021). Bu hastalarda tedavi seçenekleri arasında yüksek doz tigesiklin, fosfomisin, temocillin ve yeni beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (seftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam) bulunmaktadır. Ancak, bu ajanlara karşı da direnç gelişimi hızla artmaktadır (Shields ve ark., 2017).

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası dönemde çoklu ilaç direnci paternlerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında pandemi öncesi ve sonrası dönemde kolistin, imipenem ve meropenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç artışı gözlenmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da XDR oranındaki artışla paralel seyretmekte olup, son çare tedavi seçeneklerinin etkinliğinin azalma riski taşıdığına işaret etmektedir. Non-MDR ve MDR oranı azalmış, ancak XDR oranı %16,0'dan %24,6'ya yükselmiştir ($p=0,667$). İstatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmasa da bu bulgular *K. pneumoniae*'de gözlediğimiz MDR'den XDR'ye geçiş paternine benzer bir eğilim göstermektedir. XDR oranındaki artış *P. aeruginosa* izolatlarının pandemi döneminde daha fazla antibiyotik sınıfına direnç kazandığını göstermektedir. Bu bulgu, Salleh ve ark. (2025) Asya ve Afrika'da yaptıkları güncel meta-analizle karşılaştırıldığında dikkat çekicidir; bu çalışmada 40 çalışmanın analizinde MDR prevalansı %46,0 ve XDR prevalansı %19,6 olarak rapor edilmiştir. (Salleh ve ark., 2025). Çalışmamızdaki XDR oranı (%24,6) bu meta-analizin üst sınırına yakın olup, bölgesel olarak yüksek direnç oranlarına sahip olduğumuzu göstermektedir. Sonuç olarak, özellikle XDR oranlarındaki kritik artış ve PDR vakaların ortaya çıkması, acil ve kapsamlı önlemler alınmasını zorunlu kılmaktadır.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde *S. aureus* izolatlarında antibiyotik duyarlılık profilleri karşılaştırılmış, ancak tüm antibiyotikler için gözlenen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu bulgunun en önemli nedeni, pandemi öncesi dönemde test edilen izolat sayısının oldukça az olmasıdır. Pandemi öncesi dönemde antibiyotiklere göre 2 ile 4 arasında değişen izolat sayısı, pandemi sonrası dönemde 41-43'e yükselmiştir. Pandemi öncesi dönemdeki düşük örneklem büyüklüğü, istatistiksel gücü önemli ölçüde azaltmakta ve iki dönem arasındaki olası farkların anlamlılığa ulaşmasını engellemektedir. Bu durum, özellikle nadir görülen direnç fenotiplerinin tespitinde ve değişimlerin istatistiksel olarak gösterilmesinde önemli bir kısıt oluşturmıştır. Sefoksitin tarama testi sonuçları incelendiğinde, pandemi öncesi dönemde test edilen 4 izolatın 1'inde (%25,0) pozitiflik saptanırken, pandemi sonrası dönemde 43 izolatın 29'unda (%67,4) pozitiflik tespit edilmiştir ($p=0,128$; $OR=6,211$; %95 GA: 0,592-65,000). Bu bulgu, MRSA oranında yaklaşık 2,7 kat artışa işaret etmektedir. Sefoksitin tarama testi, MRSA'nın fenotipik olarak belirlenmesinde altın standart yöntemlerden biri olup, pozitif sonuç metisilin direncini göstermektedir. MRSA oranındaki bu artış, pandemi döneminde antibiyotik kullanımındaki değişiklikler ve vaka sayısının artışı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda, vankomisin direnci her iki dönemde de saptanmamıştır. Bu bulgu, MRSA izolatlarında glikopeptidlerin halen etkili tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, benzilpenisilin direnci pandemi öncesi %75,0 iken pandemi sonrası %97,6'ya, Levofloksasin direnç oranı ise %18,6'ya yükselmiştir. Fusidik asit duyarlılığında pandemi öncesi %100'den pandemi sonrası %85,4'e düşüş kaydedilmiştir. TMP/SMX duyarlılığı ise her iki dönemde de yüksek seyretmiştir (pandemi öncesi %100, pandemi sonrası %94,9). Bu sonuçlar, pandemi sonrası dönemde bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarında artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, uluslararası çalışmalarda da pandemi döneminde özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz ve yaygın kullanımı ile direnç oranlarında artışlar rapor edilmiştir (Gisselsson-Solen ve Hermansson, 2022; Maarten, 2024). Sonuç olarak, çalışmamızda pandemi sonrası dönemde MRSA oranında ve bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarında artış gözlenmiş, ancak düşük örneklem büyüklüğü nedeniyle gerçek farkın saptanması için daha büyük örneklem gruplarına ihtiyaç vardır. Bulgularımız, pandemi döneminde antibiyotik

kullanımındaki artışın ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki aksamaların direnç oranlarını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. faecalis* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri karşılaştırıldığında ampisilin direnci pandemi öncesi %16,7 iken, pandemi sonrası %9,7'ye düşmüştür ($p=0,524$; $OR=1,866$; %95 GA: 0,160-21,739). Pandemi öncesi dönemde toplam izolat sayısının düşük olması, tek bir dirençli izolatın bile direnç yüzdesini önemli ölçüde artırarak, pandemi sonrası döneme göre yüksek direnç seviyeleri saptanmasına neden olmaktadır. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ampisilin direncinin azaldığını göstermesi açısından önemlidir. Pandemi sonrası dönemde tespit ettiğimiz %9,7'lik oran, küresel ortalamayla (%9,5) neredeyse tam uyum göstermektedir. Bu durum, merkezimizin pandemi sonrası dönemde küresel direnç profiline yakınsadığını düşündürmektedir. Pandemi öncesi %16,7'lik oranımız ise küresel ortalamadan yüksek olmakla birlikte, Hindistan (%74,1) ve Güneydoğu Asya (%77,3) gibi yüksek direnç bölgelerinin çok altındadır. Coğrafi olarak merkezimiz, Avustralya (%0,1) ve Amerika Kıtası (%0,4) gibi düşük direnç oranlarına sahip bölgelerle yüksek direnç gösteren Asya bölgeleri arasında orta konumda yer almaktadır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, literatürde pandemi dönemini kapsayan sistematik meta-analizde küresel verilerde bildirilen COVID-19 sonrası ampisilin direncindeki azalma trendini desteklemektedir. Küresel analizde de 2020-2022 döneminde ampisilin direncinin 2000-2019 dönemine göre anlamlı ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde etkili AMR ulusal eylem planlarının olmaması, sıkı izleme programlarının eksikliği, uygunsuz antibiyotik tüketimi ve reçetelenmesi, antibiyotiklere erişimin kısıtlı olmaması, düzenlenmemiş antibiyotik yönetimi ve üretimi, sağlık profesyonellerinin uygulamaları, hasta davranışları, yetersiz hijyen uygulamaları ve yetersiz tanı olanakları gibi faktörlerin direnç gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (Guan ve ark., 2024). Pandemi döneminde artan antibiyotik kullanımına rağmen ampisilin direncinde artış olmaması, bu antibiyotiğin *E. faecalis* enfeksiyonlarında hala güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Diğer antibiyotiklerde (linezolid, teikoplanin, vankomisin, tigesiklin) ise duyarlılık oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Özellikle linezolid, teikoplanin ve vankomisin gibi ajanlara karşı yüksek duyarlılık oranlarının korunması, *E. faecalis*

enfeksiyonlarının tedavisinde bu antibiyotiklerin etkinliğinin devam ettiğini göstermektedir (Kumar ve ark., 2024; Öner ve ark., 2023). Literatürde de *E. faecalis*'in *E. faecium*'a kıyasla beta-laktam ve karbapenemlere daha duyarlı olduğu, ancak bazı izolatlarda beta-laktamaz enzim üretimi ve PBP5 mutasyonları gibi mekanizmalarla direnç geliştirdiği bildirilmiştir (Hunashal ve ark., 2023). Sonuç olarak, çalışmamızda *E. faecalis* izolatlarında hiçbir antibiyotikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde *E. faecium* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri pandemi öncesi yeterli sayı olmadığı için yapılamamıştır. Ancak, pandemi sonrası dönemde izolat sayısında belirgin bir artış gözlenmiş ve özellikle glikopeptid antibiyotiklere (vankomisin ve teikoplanin) karşı direnç gelişimi dikkat çekici bulunmuştur. COVID-19 öncesi dönemde yalnızca 3 izolat mevcutken, COVID-19 sonrası dönemde 23 izolat saptanmıştır. Her iki dönemde de ampisilin direnci %100 olarak devam etmiş, bu da *E. faecium*'un beta-laktam antibiyotiklere karşı doğal olarak yüksek dirençli olduğunu bir kez daha göstermektedir (Öner ve ark., 2023; Toc ve ark., 2023). Pandemi öncesi linezolid, teikoplanin, tigesiklin ve vankomisin %100 duyarlı iken, pandemi sonrası teikoplanin ve vankomisin duyarlılığı %87,0'ye, tigesiklin %91,3'e düşmüştür. Linezolid %100 duyarlılığını korumuştur. Levofloksasin direnci pandemi sonrası %95,2 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, özellikle pandemi sonrası dönemde VRE'lerin ortaya çıkışını ve yayılımını düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, COVID-19 pandemisi sırasında *E. faecium* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin direncinde artışlar bildirilmiştir. Romanya'da Toc ve ark. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında *E. faecium* izolatlarında ampisilin ve vankomisin direncinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun dirençli suşların seçimini artırdığı gösterilmiştir (Toc ve ark., 2023). Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmalarda da, *E. faecium* izolatlarında ampisilin direncinin %90'ın üzerinde olduğu, vankomisin ve teikoplanin direncinin ise pandemi başlangıcından sonraki dönemde artış eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (Erdal ve ark., 2025). Vankomisin ve teikoplanin direncinin ortaya çıkması, tedavi seçeneklerini ciddi şekilde kısıtlamakta ve mortaliteyi artırmaktadır. VRE enfeksiyonları, özellikle immünsüprese ve yoğun bakım hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite

nedenidir (Giacobbe ve ark., 2021). Linezolid ve tigesiklin gibi ajanlar VRE tedavisinde alternatif olarak kullanılabilmektedir; ancak tigesiklin direncinin de ortaya çıkması, tedavi seçeneklerinin daha da azalmasına yol açmaktadır.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde *C. albicans* izolatlarının antifungal duyarlılık profilleri karşılaştırıldığında, tüm antifungaller için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Pandemi öncesi dönemde 12, pandemi sonrası dönemde ise 19 izolat değerlendirilmiştir. Pandemi öncesinde flukonazol, amfoterisin-B, kaspofungin, flusitozin ve mikafungin gibi başlıca antifungallere karşı %100 duyarlılık gözlenirken, pandemi sonrası dönemde bazı antifungallerde düşük oranlarda direnç gelişimi dikkat çekmiştir. Amfoterisin-B duyarlılığı %100'den %86,7'ye, kaspofungin ve mikafungin duyarlılığı %94,7'ye, flusitozin duyarlılığı %80,0'e düşmüştür. Vorikonazol duyarlılığı %91,7'den %100'e yükselmiştir. Flukonazol gibi yaygın kullanılan azol grubu antifungallere ise her iki dönemde de tam duyarlılık korunmuştur. Bu bulgular, COVID-19 pandemisi sonrası dönemde *C. albicans*'ta antifungal direncinde artış eğilimi olduğunu, ancak bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Türkiye'den ve dünyadan benzer gözlemsel çalışmalar, pandemi sonrası dönemde özellikle amfoterisin-B ve ekinokandin grubu antifungallere karşı düşük oranlarda direnç geliştiğini, ancak azol grubu antifungallere duyarlılığın büyük ölçüde korunduğunu bildirmektedir (Kara ve ark., 2025). Gazi Üniversitesi'nde yapılan altı yıllık bir gözlemsel çalışmada, *C. albicans* izolatlarında pandemi sonrası dönemde amfoterisin-B için MİK50 değerlerinde artış ve bazı türlerde antifungal duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (Şevik ve ark., 2025). Bu durum, özellikle yoğun bakım hastalarında ve invaziv mantar enfeksiyonlarında antifungal tedavi yönetiminin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Non-albicans *Candida* grubunda pandemi öncesi 12, pandemi sonrası ise 26 izolat değerlendirilmiştir. Non-albicans grupta tür dağılımı incelendiğinde, *C. parapsilosis* pandemi öncesi dönemde %72,7 (n=8), pandemi sonrası dönemde %50,0 (n=9) olarak tespit edilmiştir. *N. glabrata* pandemi öncesi dönemde hiç saptanmazken pandemi sonrası dönemde %22,2 (n=4) olarak izole edilmiştir. *C. auris* pandemi öncesi dönemde hiç saptanmazken pandemi sonrası dönemde %16,7 (n=3) olarak

bulunmuştur. *C. dubliniensis* her iki dönemde de %9,1 (n=1) ve %5,6 (n=1) olarak; *C. haemulonii* pandemi öncesi dönemde hiç saptanmazken pandemi sonrası dönemde %5,6 (n=1) olarak; *P. kudriavzevii* (*P. krusei*) ise pandemi öncesi dönemde %9,1 (n=1) olarak saptanırken pandemi sonrası dönemde hiç tespit edilmemiştir. Non-albicans grupta COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde antifungal duyarlılık profillerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Flukonazol duyarlılığı pandemi öncesi %79,2'den pandemi sonrası %92,9'a yükselmiş ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,128; OR=0,292; %95 GA:0,063-1,354). Amfoterisin-B duyarlılığı %100'den %77,8'e düşmüştür (p=0,143). Kaspofungin ve mikafungin duyarlılığı her iki dönemde de yüksek düzeyde korunmuştur. Vorikonazol duyarlılığı da pandemi sonrası %100'e ulaşmıştır. Türkiye'den yapılan çok merkezli çalışmalarda, COVID-19 pandemisiyle birlikte non-albicans *Candida* türlerinin oranında artış ve tür dağılımında kaymalar olduğu, özellikle *C. parapsilosis* ve *N. glabrata* oranlarında yükselme, *C. auris*'in ise yeni ortaya çıkan bir patojen olarak izole edildiği bildirilmiştir (Ozalp ve ark., 2024). Lee ve ark. (2025) tarafından Kore'de yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, pandemi döneminde *C. albicans*'ın oranı artarken, non-albicans türlerin oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Lee ve ark., 2025). Amerika ve Avrupa'dan bildirilen çok merkezli verilerde de, son yıllarda *N. glabrata* ve *C. parapsilosis*'in oranında artış, *C. auris*'in ise salgınlara yol açan yeni bir tür olarak öne çıktığı vurgulanmaktadır (Jenkins ve ark., 2025; Tóth ve ark., 2019). Özellikle *N. glabrata* ve *C. auris*'te MDR ve ekinokandin direnci küresel bir tehdit olarak tanımlanmıştır (Nguyen ve Ren, 2025). Sonuç olarak, çalışmamızda da olduğu gibi hem Türkiye'de hem de uluslararası çalışmalarda, COVID-19 pandemisiyle birlikte non-albicans *Candida* türlerinin oranında ve antifungal direnç dinamiklerinde merkezler arası farklılıklar olmakla birlikte genel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak, *N. glabrata* ve *C. auris* gibi türlerin oranında gözlenen artış ve bu türlerin yüksek antifungal direnç potansiyeline sahip olması endişe verici bir durumdur. Flukonazol ve ekinokandinlere karşı genel olarak yüksek duyarlılık korunmakla birlikte, bazı türlerde direnç gelişimi izlenmiştir.

Bu çalışmanın bazı önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle veri toplama sürecinde bazı sınırlamalar mevcuttur. Retrospektif

çalışmalarda, prospektif çalışmalara kıyasla veri kalitesi ve eksiksizliği konusunda sorunlar yaşanabilmektedir. Hasta kayıtlarındaki eksik veya tutarsız bilgiler, bazı değişkenlerin tam olarak değerlendirilmesini engelleyebilmektedir. Çalışmanın tek merkezli olması da önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'lerinde gerçekleştirilen bu çalışmanın bulguları, hastanenin kendine özgü hasta popölasyonu, enfeksiyon kontrol uygulamaları, antibiyotik kullanım politikaları ve lokal epidemiyolojik özellikleri yansıtmaktadır. Bu nedenle, elde edilen sonuçların diğer sağlık kuruluşlarına veya farklı coğrafi bölgelere genellenebilirliği sınırlıdır. Çok merkezli çalışmalar, daha geniş bir perspektif sunarak bulguların genellenebilirliğini artırabilir. COVID-19 hastalarının genel popölasyona dahil edilerek ayrı bir analiz yapılmaması da çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biridir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların, hastalığın kendisine bağlı immünsupresyon, uzamış mekanik ventilasyon ihtiyaı, yoğun antibiyotik kullanımı ve farklı klinik seyir gibi özellikleri nedeniyle enfeksiyon epidemiyolojisi ve antimikrobiyal direnç paternleri açısından farklı bir profil gösterebilecekleri bilinmektedir. Bu hastaların ayrı bir alt grup olarak analiz edilmemesi, pandemi dönemindeki değişikliklerin daha detaylı anlaşılmasını kısıtlamış olabilir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin VITEK 2 otomatize sistemi ile yapılmış olması metodolojik bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Özellikle kolistin gibi bazı antibiyotikler için EUCAST ve CLSI kılavuzları, otomatize sistemlerin güvenilirliğinin sınırlı olduğunu ve broth mikrodilüsyon gibi referans yöntemlerle doğrulama yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda saptanan kolistin direncindeki dramatik artış, bu metodolojik kısıtlılık göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Çalışmada moleküler epidemiyolojik analizlerin yapılmamış olması da önemli bir eksikliktir. Direnç genlerinin moleküler düzeyde tanımlanması, klonal yayılımın araştırılması ve direnç mekanizmalarının detaylı karakterizasyonu, antimikrobiyal direnç dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilirdi. Özellikle pandemi döneminde gözlenen direnç artışlarının, yeni direnç genlerinin ortaya çıkmasından mı yoksa dirençli klonların yayılımından mı kaynaklandığının belirlenmesi, enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Karbapenem grubu antibiyotikler arasında gözlenen farklı direnç paternlerinin (örneğin *K. pneumoniae*'de imipenem duyarlılığının artarken meropenem direncinin artması)

altında yatan moleküler mekanizmaların (karbapenemaz tipleri, porin mutasyonları) moleküler yöntemlerle karakterize edilememesi, bu paradoksal bulguların kesin nedenlerinin aydınlatılmasını engellemiştir. *P. aeruginosa*'da netilmisin direncindeki dramatik artışın, doğrudan netilmisin kullanımı olmaksızın gerçekleşmesi, ko-seleksiyon ve çapraz direnç mekanizmalarını düşündürmektedir; ancak bu hipotezin doğrulanması için eflüks pompa gen ekspresyonları, aminoglikozid modifiye edici enzim genlerinin varlığı ve mobil genetik elementlerin analizi gibi moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL üretimindeki artışın, spesifik GSBL tiplerinin (CTX-M, TEM, SHV vb.) moleküler düzeyde tanımlanamaması nedeniyle, hangi GSBL tiplerinin baskın olduğu ve bunların yayılım dinamikleri net olarak ortaya konulamamıştır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve antimikrobiyal yönetim programlarının etkinliğinin prospektif olarak değerlendirilmemesi de çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarında mikroorganizma dağılımında gözlenen değişiklikler, pandemi sonrası dönemde enfeksiyon ekolojisinde önemli kaymaların olduğunu göstermektedir. *A. baumannii* izolasyonunun yaklaşık üç kat artarak %5,8'den %16,5'e yükselmesi, bu dirençli patojeni yoğun bakım ünitelerinde giderek daha büyük bir tehdit haline getirmektedir. Bu mikroorganizmanın pandemi öncesinde de yüksek karbapenem direnç profiline sahip olması (%87,6-100) ve bu durumun pandemi sonrasında da devam etmesi, tedavisinde karşılaşılan zorlukları vurgulamaktadır. *S. aureus* izolasyonunun %1,8'den %7,0'ye artması da dikkat çekici bir bulgudur ve Gram pozitif enfeksiyonlarda artış eğilimini yansıtmaktadır. *K. pneumoniae* oranının %30,7'den %23,0'a azalması ise mikrobiyal ekolojideki dinamik değişiklikleri göstermektedir. Antimikrobiyal direnç açısından elde edilen bulgular son derece endişe vericidir ve acil müdahale gerektirmektedir. *K. pneumoniae*'da kolistin direncinin %16,7'den %47,5'e dramatik artışı, son seçenek antibiyotiklerden birinin etkinliğinin hızla azaldığını göstermektedir. Bu bulgu, VITEK 2 sisteminin kolistin duyarlılık testlerindeki metodolojik kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak yorumlansa da kolistin direncindeki artış eğilimi literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur ve küresel bir sorunu yansıtmaktadır. *E. coli*'de seftriakson direncinin %35,7'den %67,6'ya yükselmesi, üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direncin yaygınlaştığını ve GSBL üreten suşların arttığını

göstermektedir. *E. faecium*'da vankomisin direncindeki artış, Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde de ciddi zorlukların ortaya çıktığını işaret etmektedir. Fungal enfeksiyonlar açısından, *C. auris* ve *N. glabrata*'nın sadece pandemi sonrası dönemde izole edilmesi özellikle dikkat çekicidir. *C. auris*, yüksek antifungal direnç potansiyeli, hastane ortamında yüzey kontaminasyonuna neden olma yeteneği ve salgınlara yol açma kapasitesi nedeniyle DSÖ tarafından öncelikli patojenler listesinde yer almaktadır. Bu türün hastanemizde ortaya çıkması, sürveyans sistemlerinin güçlendirilmesi, çevresel temizlik protokollerinin gözden geçirilmesi ve antifungal yönetim stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Çalışmada nadir görülen *Achromobacter denitrificans*, *Raoultella ornithinolytica* ve *Pandora* *oryzihabitans* gibi atipik çevresel patojenlerin sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak saptanması, yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin kritik önemini vurgulamaktadır. Bu mikroorganizmalar genellikle su kaynakları, nemli çevre yüzeyleri ve tıbbi cihazlarda kolonize olabilmekte, özellikle immün sistemi baskılanmış ve invaziv işlem uygulanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. COVID-19 öncesi dönemde hiç görülmeyen Gram pozitif bakterilerin, COVID-19 sonrası dönemde %18,3 oranında ortaya çıkması, Kİ-İYE'lerin mikrobiyolojik profilinde önemli bir kayma olduğunu göstermektedir. Pandemi sonrası dönemde bazı antibiyotiklerde duyarlılık artışları da gözlenmiştir. *K. pneumoniae*'da imipenem duyarlılığının %58,8'den %87,3'e anlamlı artışı ($p<0,001$), bu antibiyotiğin kliniğimizde kısıtlayıcı kullanım politikası ile son seçenek olarak rezerve edilmesinin olumlu sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu bulgular, antimikrobiyal yönetim programlarının ve kısıtlayıcı antibiyotik kullanım stratejilerinin direnç gelişimini sınırlamada etkili olabileceğini göstermektedir. Yeni nesil beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının duyarlılık profilleri de önemli bilgiler sunmaktadır. Seftazidim/avibaktamın *K. pneumoniae* izolatlarının %83'üne karşı duyarlı bulunması, karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir terapötik seçenek olduğunu göstermektedir. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL üretimindeki artış, pandemi döneminde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kullanımındaki dramatik artışla (sefepim 24 kat, seftazidim 2 kat) birlikte gözlenmiştir ve bu durum ampirik tedavi protokollerinin güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. *E.*

coli'de seftriakson direncinin %35,7'den %67,6'ya yükselmesi, seftriakson kullanımının %10,6 oranında azalmasına rağmen gerçekleşmiştir; bu paradoks, pandemi öncesi dönemdeki yoğun kullanımın yarattığı seçim baskısının gecikmeli etkilerini ve diğer geniş spektrumlu sefalosporinlerle çapraz direnci yansıtır olabilir. *A. baumannii* izolasyon sıklığındaki üç katlık artış (%5,8'den %16,5'e), karbapenem kullanımındaki dramatik artış (meropenem 2 kat, imipenem 13 kat) ve pandemi döneminde uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı ile birlikte gözlenmiştir. Bu bakterinin %85,9 MDR profili göstermesi ve tedavi seçeneklerinin polimiksinler, tigesiklin ve sulbaktam kombinasyonları ile sınırlı kalması, yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir terapötik kriz yaratmaktadır. *K. pneumoniae*'da kolistin direncinin %16,7'den %47,5'e yükselmesi, polimiksin B kullanımının sıfırdan 17,74 DDD/100 hasta gününe çıkması ile birlikte gözlenmiştir ve son çare antibiyotiklerden birinin hızla etkinliğini kaybettiğini göstermektedir. Aynı zamanda meropenem direncinin %29,4'ten %40,3'e artması, ancak imipenem duyarlılığının %58,8'den %87,3'e yükselmesi, karbapenemler arasındaki farklı direnç dinamiklerini ve muhtemelen OXA-48 tipi karbapenemazların veya porin mutasyonlarının rolünü düşündürmektedir; bu hipotezin doğrulanması için moleküler tiplendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır. *P. aeruginosa*'da netilmisin direncinin %17,4'ten %56,3'e ve sefepim direncinin %20,8'den %40,6'ya çıkması, sefepim kullanımındaki 24 katlık artış ile birlikte gözlenmiştir. Netilmisin direncindeki artışın, bu antibiyotikğin ülkemizde kullanılmamasına rağmen gerçekleşmesi, ko-seleksiyon mekanizmalarını ve efluks pompa sistemlerinin (MexXY-OprM) rolünü düşündürmektedir; bu durum, bir antibiyotikğin yoğun kullanımının ilişkisiz diğer antibiyotik sınıflarına karşı da direnç gelişimine yol açabileceğini gösteren önemli bir örnektir. Bu çalışma COVID-19 pandemisinin yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon epidemiyolojisi ve antimikrobiyal direnç üzerinde önemli ve karmaşık etkileri olduğunu göstermiştir. Elde edilen bulgular, antimikrobiyal direncin giderek büyüyen bir halk sağlığı tehdidi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular ışığında, enfeksiyon kontrolü, sürekli sürveyans ve antimikrobiyal yönetim programlarının güçlendirilmesinin kritik önem taşıdığı açıktır. Ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin oluşturulmasında lokal epidemiyolojik verilerin dikkate alınması, her merkezin kendi direnç paternlerini ve etken dağılımını düzenli izlemesi ve bu verilere dayalı olarak tedavi kılavuzlarını

güncellemesi gerekmektedir. Öneriler arasında enfeksiyon kontrol önlemlerinin sistematik uygulanması, antimikrobiyal yönetim programlarının güçlendirilmesi, kolistin gibi son seçenek antibiyotiklerin kullanımının sıkı kontrol edilmesi, *C. auris* ve diğer dirençli patojenlerin erken tespiti için sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi, moleküler epidemiyolojik çalışmalarla direnç mekanizmalarının araştırılması, çevresel sürveyans ve dezenfeksiyon protokollerinin gözden geçirilmesi, sağlık çalışanlarına düzenli eğitimler verilmesi ve çok merkezli, prospektif çalışmalarla ulusal ve bölgesel direnç trendlerinin izlenmesi yer almaktadır. Özellikle, karbapenem grubu antibiyotikler arasında gözlenen farklı direnç paternlerinin (imipenem duyarlılığı artarken meropenem direncinin artması gibi) moleküler düzeyde araştırılması, her karbapenem için spesifik duyarlılık testlerinin rutin olarak yapılması ve tedavi seçiminin bu sonuçlara göre bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Ko-seleksiyon mekanizmalarının önlenmesi için, antibiyotik kullanımının sadece hedef patojen değil, tüm mikrobiyal ekosistem üzerindeki etkilerinin de dikkate alınması gerekmektedir. GSBL üreten suşların hızlı tespiti için moleküler tanı yöntemlerinin (PCR, MALDI-TOF) rutin kullanıma alınması, tedavi başarısını artırabilir ve gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltabilir. Antimikrobiyal direnç, sadece bireysel hasta düzeyinde değil, toplum sağlığı düzeyinde de ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle, hastane düzeyindeki çabaların yanı sıra, ulusal ve uluslararası düzeyde koordineli stratejilerin geliştirilmesi, yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması ve geliştirilmesi önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abdelaziz Abdelmoneim, S., Mohamed Ghazy, R., Anwar Sultan, E., Hassaan, M. A., & Anwar Mahgoub, M. (2024). Antimicrobial resistance burden pre and post-COVID-19 pandemic with mapping the multidrug resistance in Egypt: a comparative cross-sectional study. *Scientific Reports*, 14(1), 7176.

Abraham, S. N., & Miao, Y. (2015). The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nature Reviews. Immunology*, 15(10), 655–663.

Ağalar, C., Erdem, H., Çağ, Y., Arda, B., Balik, R., Baştuğ, A., Dalyan Cilo, B., Erben, N., Eryilmaz Eren, E., Iskender, G., Kalkanci, A., Karabiçak, N., Koçak Tufan, Z., Parlak, E., Didem Sari, N., Sayin, M., Şenbayrak, S., Tekin, R., Ulu Kiliç, A., ... Arikan Akdağlı, S. (2025). Consensus paper on candida auris by türkiye EKMUD, THSK of ministry of health of the republic of türkiye, KLIMUD, TMC, TARD, TYBD and ID-IRI. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 55(4), 1039–1062.

Ahmed, H., Abideen, Z. U., Azmat, A., Irfan, M., Anjum, S., & Dirie, A. (2025). Impact of COVID-19 on the prevalence of multi-drug-resistant bacteria: a literature review and meta-analysis. *Antonie van Leeuwenhoek*, 118(11), 165.

Albin, O. R., Patel, T. S., & Kaye, K. S. (2018). Meropenem-vaborbactam for adults with complicated urinary tract and other invasive infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(12), 865–876.

Alderden, J., Whitney, J. D., Taylor, S. M., & Zaratkiewicz, S. (2011). Risk profile characteristics associated with outcomes of hospital-acquired pressure ulcers: A retrospective review. *Critical Care Nurse*, 31(4), 30–43.

Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325), 629–655.

Arabi, Y. M., Myatra, S. N., & Lobo, S. M. (2022). Surging ICU during COVID-19 pandemic: an overview. *Current Opinion in Critical Care*, 28(6), 638–644.

Babich, T., Naucler, P., Valik, J. K., Giske, C. G., Benito, N., Cardona, R., Rivera, A., Pulcini, C., Abdel Fattah, M., Haquin, J., MacGowan, A., Grier, S., Gibbs, J., Chazan, B., Yanovskay, A., Ami, R. B., Landes, M., Nesher, L., Zaidman-Shimshovitz, A., ... Yahav, D. (2021). Combination versus monotherapy as definitive treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a multicentre retrospective observational cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(8), 2172–2181.

Baccolini, V., Migliara, G., Isonne, C., Dorelli, B., Barone, L. C., Giannini, D., Marotta, D., Marte, M., Mazzalai, E., Alessandri, F., Pugliese, F., Ceccarelli, G., De Vito, C., Marzuillo, C., De Giusti, M., & Villari, P. (2021). The impact of the

COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 10(1), 87.

Bagge, N., Ciofu, O., Skovgaard, L. T., & Høiby, N. (2000). Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(7), 1961–1964.

Bagshaw, S. M., & Laupland, K. B. (2006). Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(1), 67–71.

Baker, M. A., Sands, K. E., Huang, S. S., Kleinman, K., Septimus, E. J., Varma, N., Blanchard, J., Poland, R. E., Coady, M. H., Yokoe, D. S., Fraker, S., Froman, A., Moody, J., Goldin, L., Isaacs, A., Kleja, K., Korwek, K. M., Stelling, J., Clark, A., ... Perlin, J. B. (2022). CDC Prevention Epicenters Program. The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. *Clin Infect Dis*, 74(10), 1748–1754.

Balakrishnan, V. S. (2022). WHO's first global infection prevention and control report. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8), 1122.

Bao, J. R., Master, R. N., Azad, K. N., Schwab, D. A., Clark, R. B., Jones, R. S., Moore, E. C., & Shier, K. L. (2018). Rapid, accurate identification of candida auris by using a novel matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) database (library). *Journal of Clinical Microbiology*, 56(4).

Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Martinez Castro, N., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(3), 495–502.

Basak, S., Singh, P., & Rajurkar, M. (2016). Multidrug resistant and extensively drug resistant bacteria: A study. *Journal of Pathogens*, 2016, 1–5.

Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 870–926.

Belley, A., Morrissey, I., Hawser, S., Kothari, N., & Knechtle, P. (2021). Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolates of Enterobacterales collected between 2016-2018 from USA and Europe: genotypic analysis of β -lactamases and comparative in vitro activity of cefepime/enmetazobactam. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 93–101.

Bendala Estrada, A. D., Calderón Parra, J., Fernández Carracedo, E., Muiño Míguez, A., Ramos Martínez, A., Muñoz Rubio, E., Rubio-Rivas, M., Agudo, P., Arnalich Fernández, F., Estrada Perez, V., Taboada Martínez, M. L., Crestelo Vieitez, A., Pesqueira Fontan, P. M., Bustamante, M., Freire, S. J., Oriol-Bermúdez, I., Artero, A., Olalla Sierra, J., Areses Manrique, M., ... Núñez-Cortés, J. M. (2021). Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1144.

Blair, J. M. A., Richmond, G. E., & Piddock, L. J. V. (2014). Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiology*, 9(10), 1165–1177.

Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(1), 42–51.

Boero, E., Cruz, A. R., Pansegrau, W., Giovani, C., Rooijackers, S. H. M., van Kessel, K. P. M., van Strijp, J. A. G., Bagnoli, F., & Manetti, A. G. O. (2022). Natural human immunity against staphylococcal protein A relies on effector functions triggered by IgG3. *Frontiers in Immunology*, 13, 834711.

Boersma, R. S., Jie, K.-S. G., Verbon, A., van Pampus, E. C. M., & Schouten, H. C. (2008). Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Annals of Oncology*, 19(3), 433–442.

Bolard, J. (1986). How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? *Biochimica et Biophysica Acta*, 864(3–4), 257–304.

Boral, J., Genç, Z., Pınarlık, F., Ekinci, G., Kuskucu, M. A., İrkören, P., Kapmaz, M., Tekin, S., Çakar, N., Şentürk, E., Yurdakul, F., Dikenelli, B., Can, F., & Ergonul, O. (2022). The association between *Acinetobacter baumannii* infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit. *Scientific Reports*, 12(1), 20808.

Borcan, A. M., Rotaru, E., Caravia, L. G., Filipescu, M.-C., & Simoiu, M. (2025). Trends in Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from Bloodstream Infections: An Eight-Year Study in a Romanian Tertiary Hospital. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 18(7), 948.

Bornet, C., Saint, N., Fetnaci, L., Dupont, M., Davin-Régli, A., Bollet, C., & Pagès, J.-M. (2004). Omp35, a new *Enterobacter aerogenes* porin involved in selective susceptibility to cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(6), 2153–2158.

Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933–951, table of contents.

Buonomo, A. R., Scotto, R., Esposito, N., Viceconte, G., Schiano Moriello, N., Zumbo, G., Vecchiotti, I., Lanzardo, A., Iacovazzo, C., Curcio, F., Roschetto, E., &

- Gentile, I. (2024). Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in real life (T-ACI): A prospective single-center observational study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 13(11), 1007.
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976.
- Cabrero, L., Robledo, T., Cuñado, C., Sardelli, G., López, H., & Formatger, G. (2023). Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 18(3).
- Cantón, R., & Ruiz-Garbajosa, P. (2011). Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current Opinion in Pharmacology*, 11(5), 477–485.
- Cao, J., Hu, Y., & Liu, F. (2022). The impact of carbapenem consumption on the prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a time-series analysis. *J Hosp Infect*, 127, 1–8.
- Carattoli, A. (2013). Plasmids and the spread of resistance. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6–7), 298–304.
- Carbajal-Alfaro, H. W. (2019). Carbapenem consumption as a risk factor for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 47, 116–121.
- CDC. (2024, December 9). *Candida auris*. Candida Auris (C. Auris). <https://www.cdc.gov/candida-auris/index.html>
- Chaiyakunapruk, N., Veenstra, D. L., Lipsky, B. A., & Saint, S. (2002). Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular cathetersite care: A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 136, 792–801.
- Chan, J. F.-W., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K.-W., Yuan, S., & Yuen, K.-Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221–236.
- Chastre, J., & Fagon, J.-Y. (2002). Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(7), 867–903.
- Cléria Rodrigues Ferreira, D., Souza, T. M., & Cunha, M. (2016). Samir Seme Arab Reis, Reginaldo Santos Pedrosa, Denise Von Dolinger de Brito Röder, The effectiveness of a bundle in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(3), 267–271.
- Climo, M. W., Yokoe, D. S., & Warren, D. K. (2013). Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *Journal of Vascular Surgery*, 57(6), 1719–1720.

Cohen, B., Choi, Y. J., Hyman, S., Furuya, E. Y., Neidell, M., & Larson, E. (2013). Gender differences in risk of bloodstream and surgical site infections. *Journal of General Internal Medicine*, 28(10), 1318–1325.

Collignon, P., Beggs, J., & Robson, J. (2024). COVID-19 restrictions limited interactions of people and resulted in lowered *E. coli* antimicrobial resistance rates. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 6(4).

Connell, S. R., Tracz, D. M., Nierhaus, K. H., & Taylor, D. E. (2003). Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12), 3675–3681.

Cook, D. J., Walter, S. D., Cook, R. J., Griffith, L. E., Guyatt, G. H., Leasa, D., Jaeschke, R. Z., & Brun-Buisson, C. (1998). Kritik hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoninin görülme sıklığı ve risk faktörleri. *Ann Intern Med*, 129.

Cosgrove, S. E., Vigliani, G. A., Fowler, V. G., Jr, Abrutyn, E., Corey, G. R., Levine, D. P., Rupp, M. E., Chambers, H. F., Karchmer, A. W., & Boucher, H. W. (2009). Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(6), 713–721.

Courvalin, P. (2006). Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 Suppl 1(Supplement_1), S25-34.

Crabtree, T. D., Pelletier, S. J., Gleason, T. G., Pruett, T. L., & Sawyer, R. G. (1999). Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 282(22), 2143–2148.

Dahiya, S., Chhillar, A. K., Sharma, N., Choudhary, P., Punia, A., Balhara, M., Kaushik, K., & Parmar, V. S. (2020). *Candida auris* and nosocomial infection. *Current Drug Targets*, 21(4), 365–373.

Danton, M. J., & Limb, D. I. (1991). *Flavimonas oryzihabitans* peritonitis. *Journal of Infection*, 23(3), 343–344.

de Roquetaillade, C., Bredin, S., Lascarrou, J.-B., Soumagne, T., Cojocaru, M., Chousterman, B. G., Leclerc, M., Gouhier, A., Piton, G., Pène, F., Stoclin, A., & Llitjos, J.-F. (2021). Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Critical Care (London, England)*, 25(1), 224.

Diekema, D. J., Hsueh, P.-R., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Rolston, K. V., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2019). The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(7).

Diorio-Toth, L., Irum, S., Potter, R. F., Wallace, M. A., Arslan, M., Munir, T., Andleeb, S., Burnham, C.-A. D., & Dantas, G. (2022). Genomic surveillance of

clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates reveals an additive effect of carbapenemase production on carbapenem resistance. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e0076622.

Dolmatova, E. V., Wang, K., Mandavilli, R., & Griendling, K. K. (2021). The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovascular Research*, 117(1), 60–73.

Drancourt, M., Bollet, C., Carta, A., & Rousselier, P. (2001). Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51(Pt 3), 925–932.

Duggan, J. M., Goldstein, S. J., Chenoweth, C. E., Kauffman, C. A., & Bradley, S. F. (1996). *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: report of four cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 23(3), 569–576.

Dupont, S., Lemetais, G., Ferreira, T., Cayot, P., Gervais, P., & Beney, L. (2012). Ergosterol biosynthesis: a fungal pathway for life on land? *Evolution; International Journal of Organic Evolution*, 66(9), 2961–2968.

Eckenrode, S., Bakullari, A., Metersky, M. L., Wang, Y., Pandolfi, M. M., Galusha, D., Jaser, L., & Eldridge, N. (2014). The association between age, sex, and hospital-acquired infection rates: results from the 2009-2011 National Medicare Patient Safety Monitoring System. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 35 Suppl 3(S3), S3-9.

Edsberg, L. E., Black, J. M., Goldberg, M., McNichol, L., Moore, L., & Sieggreen, M. (2016). Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing*, 43(6), 585–597.

Ellingson, K., Haas, J. P., Aiello, A. E., Kusek, L., Maragakis, L. L., Olmsted, R. N., Perencevich, E., Polgreen, P. M., Schweizer, M. L., Trexler, P., VanAmringe, M., Yokoe, D. S., & Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). (2014). Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 35(8), 937–960.

Elliott, T. M., Hurst, C., Doidge, M., Hurst, T., Harris, P. N. A., & Gordon, L. G. (2022). Unexpected benefit of COVID-19 hospital restrictions: Reduction in patients isolating with multidrug resistant organisms after restrictions were lifted. *Infection Disease & Health*, 27(1), 10–14.

El-Sayed Ahmed, M. A. E.-G., Zhong, L.-L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y., & Tian, G.-B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 868–885.

- Erdal, B., Baylan, B., Duran, H., Kiraz, N., & Uyar, Y. (2025). Microbial agents and antimicrobial resistance patterns in blood cultures of intensive care unit patients: Pre- and post-COVID-19 pandemic analysis. *Gazi Medical Journal*.
- Esper, A. M., Moss, M., & Martin, G. S. (2006). The effect of diabetes mellitus and hyperglycemia on the host immune response and sepsis outcome. *Crit Care Clin*, 22(1), 41–58.
- Ezzedine, H., Mourad, M., Van Ossel, C., Logghe, C., Squifflet, J. P., Renault, F., & Wauters, G. (1994). An outbreak of *Pseudomonas oryzihabitans* infection in a hematology-oncology unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 15(12), 797–799.
- Falagas, M. E., Kasiakou, S. K., & Saravolatz, L. D. (2005). Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(9), 1333–1341.
- Falagas, Matthew E., Rafailidis, P. I., Matthaïou, D. K., Virtzili, S., Nikita, D., & Michalopoulos, A. (2008). Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: Characteristics and outcome in a series of 28 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32(5), 450–454.
- Fernando, S. M., Tran, A., Cheng, W., Klompas, M., Kyeremanteng, K., Mehta, S., English, S. W., Muscedere, J., Cook, D. J., Torres, A., Ranzani, O. T., Fox-Robichaud, A. E., Alhazzani, W., Munshi, L., Guyatt, G. H., & Rochwerg, B. (2020). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1170–1179.
- Ficik, J., Andrežál, M., Drahovská, H., Böhmer, M., Szemes, T., Liptáková, A., & Slobodníková, L. (2023). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in COVID-19 Era—Challenges and Solutions. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1285.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(5), 269–284.
- Flowers, S. A., Barker, K. S., Berkow, E. L., Toner, G., Chadwick, S. G., Gyax, S. E., Morschhäuser, J., & Rogers, P. D. (2012). Gain-of-function mutations in UPC2 are a frequent cause of ERG11 upregulation in azole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 11(10), 1289–1299.
- Fordham, S. M. E., Mantzouratou, A., & Sheridan, E. (2022). Prevalence of insertion sequence elements in plasmids relating to mgrB gene disruption causing colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *MicrobiologyOpen*, 11(1), e1262.
- Foster, T. J. (2005). Immune evasion by staphylococci. *Nature Reviews. Microbiology*, 3(12), 948–958.

Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 1–13.

Fukuda, H., & Hiramatsu, K. (1997). *Mechanisms of endogenous drug resistance acquisition by spontaneous chromosomal gene mutation*]. *Nihon Rinsho*. 55, 1185–1190.

Gamaleldin, P., Alseqely, M., Evans, B. A., Omar, H., & Abouelfetouh, A. (2024). Comparison of genotypic features between two groups of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates obtained before and after the COVID-19 pandemic from Egypt. *BMC Genomics*, 25(1), 983.

Garcia-Effron, G., Lee, S., Park, S., Cleary, J. D., & Perlin, D. S. (2009). Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 Mutations on Echinocandin Sensitivity and Kinetics of 1,3- β -d-Glucan Synthase: Implication for the Existing Susceptibility Breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother*, 53.

Garneau-Tsodikova, S., & Labby, K. J. (2016). Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: Overview and perspectives. *MedChemComm*, 7(1), 11–27.

Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G., Horan, T. C., & Hughes, J. M. (1988). CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control*, 16(3), 128–140.

Gastmeier, P., Sohr, D., Geffers, C., Rüden, H., Vonberg, R.-P., & Welte, T. (2009). Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(7), 2714–2718.

Genovese, C., Perego, M., Scaglione, G., Palomba, E., Giordano, G., Breschi, V., De Nicolao, G., Milanesi, S., Viaggi, B., Gori, A., Finazzi, S., & Colaneri, M. (2025). P-229. Epidemiology of catheter-related bloodstream infections in Italian intensive care units: Data from the Italian network for the evaluation of ICU interventions. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(Supplement_1).

Ghahramani, A., Naghadian Moghaddam, M. M., Kianparsa, J., & Ahmadi, M. H. (2024). Overall status of carbapenem resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 79(12), 3264–3280.

Ghamari, M., Jabalameli, F., Afhami, S., Halimi, S., Emaneini, M., & Beigverdi, R. (2024). *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill patients with COVID-19 from Tehran, Iran: the prevalence, antimicrobial resistance patterns and molecular characteristics of isolates. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1511122.

Ghannoum, M. A. (2000). Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 122–143, table of contents.

Ghannoum, M. A., & Rice, L. B. (1999). Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 501–517.

Ghosh, S., Bornman, C., & Zafer, M. M. (2021). Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Journal of Infection and Public Health*, 14(5), 555–560.

Giacobbe, D. R., Labate, L., Tutino, S., Baldi, F., Russo, C., Robba, C., Ball, L., Dettori, S., Marchese, A., Dentone, C., Magnasco, L., Crea, F., Willison, E., Briano, F., Battaglini, D., Patroniti, N., Brunetti, I., Pelosi, P., & Bassetti, M. (2021). Enterococcal bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Annals of Medicine*, 53(1), 1779–1786.

Giantsou, E., Liratzopoulos, N., Efraimidou, E., Panopoulou, M., Alepopoulou, E., Kartali-Ktenidou, S., Minopoulos, G. I., Zakynthinos, S., & Manolas, K. I. (2005). Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Medicine*, 31(11), 1488–1494.

Gisselsson-Solen, M., & Hermansson, A. (2022). Trends in upper respiratory tract infections and antibiotic prescriptions during the COVID-19 pandemic - a national observational study. *Acta Oto-Laryngologica*, 142(7–8), 549–552.

Glupczynski, Y., Hansen, W., Freney, J., & Yourassowsky, E. (1988). In vitro susceptibility of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxidans* to 24 antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32(2), 276–278.

Gogry, F. A., Siddiqui, M. T., Sultan, I., & Haq, Q. (2021). *Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria*. *Front Med (Lausanne)*. 8.

Golli, A.-L., Zlatian, O. M., Cara, M. L., & Olteanu, M. (2024). Pre- and post-COVID-19 antimicrobial resistance pattern of pathogens in an intensive care unit. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(4), 407.

Gould, C. V., Umscheid, C. A., Agarwal, R. K., Kuntz, G., Pegues, D. A., & Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. (2010). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31(4), 319–326.

Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., Bellani, G., Biagioni, E., Bonfanti, P., Bottino, N., Coloretti, I., Cutuli, S. L., De Pascale, G., Ferlicca, D., Fior, G., Forastieri, A., Franzetti, M., Greco, M., Guzzardella, A., ... Bandera, A. (2021). Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest*, 160(2), 454–465.

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini,

L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... COVID-19 Lombardy ICU Network. (2020). Baseline characteristics and Outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574–1581.

Guan, L., Beig, M., Wang, L., Navidifar, T., Moradi, S., Motallebi Tabaei, F., Teymouri, Z., Abedi Moghadam, M., & Sedighi, M. (2024). Global status of antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates: systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 23(1), 80.

Gunalan, A., Sastry, A. S., Ramanathan, V., & Sistla, S. (2023). Early- vs late-onset ventilator-associated pneumonia in Critically Ill Adults: Comparison of Risk Factors, outcome, and Microbial Profile. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 27(6), 411–415.

Gupta, S., Govil, D., Kakar, P. N., Prakash, O., Arora, D., Das, S., Govil, P., & Malhotra, A. (2009). Colistin and polymyxin B: a re-emergence. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 13(2), 49–53.

Hamidian, M., & Nigro, S. J. (2019). Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Genomics*, 5(10).

Hamill, R. J. (2013). Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, 73(9), 919–934.

Hammoudi Halat, D., & Ayoub Moubareck, C. (2024). Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens: Understanding epidemiology, resistance patterns, and implications with COVID-19. *F1000Research*, 12, 92.

Harbottle, H., Thakur, S., Zhao, S., & White, D. G. (2006). Genetics of antimicrobial resistance. *Animal Biotechnology*, 17(2), 111–124.

Harris, P. N. A., Tambyah, P. A., Lye, D. C., Mo, Y., Lee, T. H., Yilmaz, M., Alenazi, T. H., Arabi, Y., Falcone, M., Bassetti, M., Righi, E., Rogers, B. A., Kanj, S., Bhally, H., Iredell, J., Mendelson, M., Boyles, T. H., Looke, D., Miyakis, S., ... MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). (2018). Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: A randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 320(10), 984–994.

Hasan, M. R., Vincent, Y. M., Leto, D., & Almohri, H. (2023). Trends in the rates of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacterales* isolated from urine

cultures during the COVID-19 pandemic in Ontario, Canada. *Microbiology Spectrum*, 11(1).

Hlinkova, S., Moraucikova, E., Lesnakova, A., Strzelecka, A., & Littva, V. (2023). Central line associated bloodstream infections in critical ill patients during and before the COVID-19 pandemic. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(17), 2415.

Holmes, C. L., Albin, O. R., Mobley, H. L. T., & Bachman, M. A. (2024). Bloodstream infections: mechanisms of pathogenesis and opportunities for intervention. *Nature Reviews. Microbiology*.

Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31.

Hope, W. W., Tabernero, L., Denning, D. W., & Anderson, M. J. (2004). Molecular mechanisms of Primary resistance to flucytosine in *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4377–4386.

Hoyer, L. L. (2016). *Candida albicans* ALS gene family and its role in candidiasis. *Future Microbiology*, 11(11), 1535–1548.

Hunashal, Y., Kumar, G. S., Choy, M. S., D'Andréa, É. D., Da Silva Santiago, A., Schoenle, M. V., Desbonnet, C., Arthur, M., Rice, L. B., Page, R., & Peti, W. (2023). Molecular basis of β -lactam antibiotic resistance of ESKAPE bacterium *E. faecium* Penicillin Binding Protein PBP5. *Nature Communications*, 14(1), 4268.

Ippolito, M., Simone, B., Filisina, C., Catalanotto, C., Alessi, M., & Rosselli, D. (2021). Catheter-associated urinary tract infections in COVID-19 patients admitted to intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Hosp Infect*, 114, 39–45.

Ishizuka, M., Nagata, H., Takagi, K., & Kubota, K. (2009). Femoral venous catheterization is a major risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection. *Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research*, 22(1), 16–21.

Iversen, K., Ihlemann, N., Gill, S. U., Madsen, T., Elming, H., Jensen, K. T., Bruun, N. E., Høfsten, D. E., Fursted, K., Christensen, J. J., Schultz, M., Klein, C. F., Fosbøll, E. L., Rosenvinge, F., Schønheyder, H. C., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Helweg-Larsen, J., Tønder, N., ... Bundgaard, H. (2019). Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *The New England Journal of Medicine*, 380(5), 415–424.

Jacoby, G. A. (2009). AmpC beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 161–182, Table of Contents.

Jaffer, U., Wade, R. G., & Gourlay, T. (2010). Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*, 2(3), 161–175.

Janssen, A. B., Doorduijn, D. J., Mills, G., Rogers, M. R. C., Bonten, M. J. M., Rooijakkers, S. H. M., Willems, R. J. L., Bengoechea, J. A., & van Schaik, W. (2020). Evolution of colistin resistance in the *Klebsiella pneumoniae* complex follows multiple evolutionary trajectories with variable effects on fitness and virulence characteristics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(1), e01958-20.

Jenkins, E. N., Gold, J. A. W., Benedict, K., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., Dixon, T., Shack, S. L., Witt, L. S., Harrison, L. H., Seopaul, S., Correa, M. A., Fitzsimons, M., Jabarkhyl, Y., Barter, D., Czaja, C. A., Johnston, H., Markus, T., Schaffner, W., Gross, A., ... Lyman, M. (2025). Population-based active surveillance for culture-confirmed candidemia - 10 sites, United States, 2017-2021. *MMWR Surveillance Summaries*, 74(4), 1–15.

Jeon, K., Jeong, S., Lee, N., Park, M.-J., Song, W., Kim, H.-S., Kim, H. S., & Kim, J.-S. (2022). Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(4), 535.

Johnson, L. M., & Smith, K. R. (2024). Microbial etiology of hospital-acquired infections: A comprehensive review. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(1), 12–28.

Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'Grady, N. P., Bartlett, J. G., Carratalà, J., El Solh, A. A., Ewig, S., Fey, P. D., File, T. M., Jr, Restrepo, M. I., Roberts, J. A., Waterer, G. W., Cruse, P., Knight, S. L., & Brozek, J. L. (2016). Executive summary: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(5), 575–582.

Kanti, S. P. Y., Csóka, I., Jójárt-Laczkovich, O., & Adalbert, L. (2022). Recent advances in antimicrobial coatings and material modification strategies for preventing urinary catheter-associated complications. *Biomedicines*, 10(10), 2580.

Kara, E., Metan, G., Gülmez, D., & Arikan-Akdagli, S. (2025). The impact of the COVID-19 on the antifungal consumption and antifungal resistance in *Candida* species isolated from the blood cultures of critically ill patients in intensive care units. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 63(2).

Kathuria, S., Singh, P. K., Sharma, C., Prakash, A., Masih, A., Kumar, A., Meis, J. F., & Chowdhary, A. (2015). Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(6), 1823–1830.

Kawasuji, H., Nagaoka, K., Tsuji, Y., Kimoto, K., Takegoshi, Y., Kaneda, M., Murai, Y., Karaushi, H., Mitsutake, K., & Yamamoto, Y. (2023). *Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Antibiotics (Basel)*, 12.

Kaye, K. S., Marchaim, D., Thamlikitkul, V., Carmeli, Y., Chiu, C.-H., Daikos, G., Dhar, S., Durante-Mangoni, E., Gikas, A., Kotanidou, A., Paul, M., Roilides, E., Rybak, M., Samarkos, M., Sims, M., Tancheva, D., Tsiodras, S., Kett, D., Patel, G., ... Pogue, J. M. (2023). Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evidence*, 2(1).

Khan, R., Al-Dorzi, H. M., Tamim, H. M., Rishu, A. H., Balkhy, H., El-Saed, A., & Arabi, Y. M. (2016). The impact of onset time on the isolated pathogens and outcomes in ventilator associated pneumonia. *Journal of Infection and Public Health*, 9(2), 161–171.

Kohbodi, G. A., Rajasurya, V., & Noor, A. (2024). Ventilator-associated pneumonia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kohner, P. C., Robberts, F. J. L., Cockerill, F. R., 3rd, & Patel, R. (2009). Cephalosporin MIC distribution of extended-spectrum- β -lactamase- and pAmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(8), 2419–2425.

Kong, Y., Li, C., Chen, H., Zheng, W., Sun, Q., Xie, X., Zhang, J., & Ruan, Z. (2021). In vivo emergence of colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediated by premature termination of the mgrB gene regulator. *Frontiers in Microbiology*, 12, 656610.

Kontula, K. S. K., Skogberg, K., Ollgren, J., Järvinen, A., & Lyytikäinen, O. (2021). Population-based study of bloodstream infection incidence and mortality rates, Finland, 2004-2018. *Emerging Infectious Diseases*, 27(10), 2560–2569.

Koulenti, D., Tsigou, E., & Rello, J. (2017). Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 36(11), 1999–2006.

Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). *Aminoglycosides: an overview*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6.

Kumar, Amber, Taneja, A., Pal Singh, Y., Pratap Singh, G., Jain, S., & Jain, S. (2024). Relationship between COVID-19 and linezolid-resistant enterococci: A retrospective single-center study. *Cureus*, 16(3), e57227.

Kumar, Anand, Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial

therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596.

Kwa, A. L., Tam, V. H., & Falagas, M. E. (2008). Polymyxins: a review of the current status including recent developments. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 37(10), 870–883.

Lai, C.-C., Chen, S.-Y., Ko, W.-C., & Hsueh, P.-R. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(4), 106324.

Lambris, J. D., Ricklin, D., & Geisbrecht, B. V. (2008). Complement evasion by human pathogens. *Nature Reviews. Microbiology*, 6(2), 132–142.

Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J.-P. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 520–531.

Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J.-P. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1622–1629.

Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 81(2), 266–275.

Lee, C.-R., Lee, J. H., Park, K. S., Jeon, J. H., Kim, Y. B., Cha, C.-J., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2017). Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 483.

Li, F., Song, M., Xu, L., Deng, B., Zhu, S., & Li, X. (2019). Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Advanced Nursing*, 75(3), 517–527.

Lin, R. D., Hsueh, P. R., Chang, J. C., Teng, L. J., Chang, S. C., Ho, S. W., Hsieh, W. C., & Luh, K. T. (1997). *Flavimonas oryzae* bacteremia: clinical features and microbiological characteristics of isolates. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24(5), 867–873.

Lipsky, B. A., Napolitano, L. M., Moran, G. J., Vo, L., Nicholson, S., & Kim, M. (2014). Inappropriate initial antibiotic treatment for complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: incidence and associated factors. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 79(2), 273–279.

- Lister, P. D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (1999). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*, 12(3), 382–398.
- Lister, Philip D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 582–610.
- Livermore, D. M., Hope, R., Brick, G., & Reynolds, L. M. (2001). *BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among Pseudomonas aeruginosa and other Pseudomonads from bacteraemias in the UK and Ireland*. 62, 55–63.
- Livermore, David M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(5), 634–640.
- Lo, E., Nicolle, L. E., Coffin, S. E., Gould, C., Maragakis, L. L., Meddings, J., Pegues, D. A., Pettis, A. M., Saint, S., & Yokoe, D. S. (2014). Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 35 Suppl 2, S32-47.
- Lockhart, S. R. (2019). *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genetics and Biology: FG & B*, 131(103243), 103243.
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl_1), S28–S36.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565–574.
- Lu, Y., Su, C., Wang, A., & Liu, H. (2011). Hyphal development in *Candida albicans* requires two temporally linked changes in promoter chromatin for initiation and maintenance. *PLoS Biology*, 9(7), e1001105.
- Lunha, K., Chanawong, A., & Lulitanond, A. (2016). High-level carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with a novel ompK36 variant and low-level meropenem resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 85(2), 221–226.
- Lyman, M., Forsberg, K., Sexton, D. J., Chow, N. A., Lockhart, S. R., Jackson, B. R., & Chiller, T. (2023). Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Annals of Internal Medicine*, 176(4), 489–495.
- Maarten. (2024, April 28). *WHO reports widespread overuse of antibiotics in patients hospitalized with COVID-19*. AMR Insights. <https://www.amr->

insights.eu/who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients-hospitalized-with-covid-19/

Mai, H. T. T., & Espinoza, J. L. (2023). The impact of COVID-19 pandemic on GSBL-producing Enterobacterales infections: A scoping review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(6), 1064.

Maki, D. G., Kluger, D. M., & Crnich, C. J. (2006). The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 81(9), 1159–1171.

Mangioni, D., Chatenoud, L., Colombo, J., Palomba, E., Guerrero, F. A., Bolis, M., Bottino, N., Breda, G., Chiaruttini, M. V., Fior, G., Marotta, M., Massobrio, G., Matinato, C., Muscatello, A., Previtali, P., Santambrogio, S., Tardini, F., Zuglian, G., Grasselli, G., ... MDR in FIERA Study Group³. (2023). Multidrug-resistant bacterial colonization and infections in large retrospective cohort of mechanically ventilated COVID-19 Patients¹. *Emerging Infectious Diseases*, 29(8), 1598–1607.

Maqbal, A., Badi, A., Sinani, A., Madkhali, M., & Dickens, N. (2022). Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*, 24(2), 172–185.

Marik, P. E., Flemmer, M., & Harrison, W. (2012). The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters. *Critical Care Medicine*, 40(8), 2479–2485.

Marquette, C. H., Georges, H., Wallet, F., Ramon, P., Saulnier, F., Neviere, R., Mathieu, D., Rime, A., & Tonnel, A. B. (1993). Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *The American Review of Respiratory Disease*, 148(1), 138–144.

Marra Arcamargo Lfapignatari Accsukiennik, T., Behar, P., Medeiros, E., Ribeiro, J., Girão, E., Lguerra, C., Brites, C., Pereira, C., Carneiro, C., Reis Mde Souza, I., Tranches, M. A., Barata, R., & Edmond, C. U. (2011). Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J Clin Microbiol*.

Marschall, J., Mermel, L. A., Fakih, M., Hadaway, L., Kallen, A., O'Grady, N. P., Pettis, A. M., Rupp, M. E., Sandora, T., Maragakis, L. L., & Yokoe, D. S. (2014). Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 35(7), 753–771.

Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119–128.

- McDanel, J. S., Perencevich, E. N., Diekema, D. J., Herwaldt, L. A., Smith, T. C., Chrischilles, E. A., Dawson, J. D., Jiang, L., Goto, M., & Schweizer, M. L. (2015). Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(3), 361–367.
- McGee, D. C., & Gould, M. K. (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *The New England Journal of Medicine*, 348(12), 1123–1133.
- Mcginnis, E., Cammarata, S., & Barnes, S. (2009). Characteristics of patients hospitalized for acute bacterial skin and skin structure infections from 2009–2013. *ID Week*.
- McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. (2016). Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. *Trends in Molecular Medicine*, 22(11), 946–957.
- Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O’grady, N. P., Raad, I. I., Bart, J. A., Rijnders, R. J., & Sherertz, D. K. (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 49, 1–45.
- Mete, B., Kurt, A. F., Urkmez, S., Demirkiran, O., Can, G., Dumanli, G. Y., Bozbay, S., Arsu, H. Y., Otlu, B., Karaali, R., Balkan, I. I., Saltoglu, N., Dikmen, Y., Tabak, F., & Aygun, G. (2022). The bad bug is back: *Acinetobacter baumannii* bacteremia outbreak during the COVID-19 pandemic in an intensive care unit. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 25(5), 702–709.
- Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of community-acquired pneumonia during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 304–305.
- Miller, L. G., Eisenberg, D. F., Liu, H., Chang, C.-L., Wang, Y., Luthra, R., Wallace, A., Fang, C., Singer, J., & Suaya, J. A. (2015). Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-2010. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 362.
- Mohsin, J., Hagen, F., Al-Balushi, Z. A. M., de Hoog, G. S., Chowdhary, A., Meis, J. F., & Al-Hatmi, A. M. S. (2017). The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman. *Mycoses*, 60(9), 569–575.
- Moin, E. E., Seewald, N. J., & Halpern, S. D. (2025). Use of life support and outcomes among patients admitted to intensive care units. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 333(20), 1793.
- Mondragon, N., & Zito, P. M. (2025). Pressure injury. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Morais, V. P., Daporta, M. T., Bao, A. F., Campello, M. G., & Andrés, G. Q. (2009). Enteric fever-like syndrome caused by *Raoultella ornithinolytica* (*Klebsiella ornithinolytica*). *Journal of Clinical Microbiology*, 47(3), 868–869.
- Morita, Y., Tomida, J., & Kawamura, Y. (2012). MexXY multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 3, 408.
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. In *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition* (Vol. 4, pp. 481–511). American Society of Microbiology.
- Naghavi, M., Mestrovic, T., Gray, A., Gershberg Hayoon, A., Swetschinski, L. R., Robles Aguilar, G., Davis Weaver, N., Ikuta, K. S., Chung, E., Wool, E. E., Han, C., Araki, D. T., Albertson, S. B., Bender, R., Bertolacci, G., Browne, A. J., Cooper, B. S., Cunningham, M. W., Dolecek, C., ... Murray, C. J. L. (2024). Global burden associated with 85 pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(8), 868–895.
- Nau, R., Sörgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 858–883.
- Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 252–275.
- Nelson, Z., Tarik Aslan, A., Beahm, N. P., Blyth, M., Cappiello, M., Casaus, D., Dominguez, F., Egbert, S., Hanretty, A., Khadem, T., Olney, K., Abdul-Azim, A., Aggrey, G., Anderson, D. T., Barosa, M., Bosco, M., Chahine, E. B., Chowdhury, S., Christensen, A., ... Mena Lora, A. J. (2024). Guidelines for the prevention, diagnosis, and management of urinary tract infections in pediatrics and adults: A WikiGuidelines Group consensus statement. *JAMA Network Open*, 7(11), e2444495.
- Nguyen, M. D., & Ren, P. (2025). Trends in antifungal resistance among *Candida* species: An eight-year retrospective study in the Galveston-Houston Gulf Coast region. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 11(3), 232.
- Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Suppl 7), S521–S528.
- Noto, M. J., Domenico, H. J., Byrne, D. W., Talbot, T., Rice, T. W., Bernard, G. R., & Wheeler, A. P. (2015). Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 313(4), 369–378.
- Novović, K., Kuzmanović Nedeljković, S., Poledica, M., Nikolić, G., Grujić, B., Jovčić, B., Kojić, M., & Filipić, B. (2023). Virulence potential of multidrug-resistant

Acinetobacter baumannii isolates from COVID-19 patients on mechanical ventilation: The first report from Serbia. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1094184.

Nseir, S., Martin-Loeches, I., Povea, P., Metzelard, M., Du Cheyron, D., & Lambiotte, F. (2021). Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Critical Care*, 25(1).

Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Hussam Arshad, M., Kumar, A., & Surani, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina: Rivista Periodica Di Eziologia, Epidemiologia, Diagnostica, Clinica e Terapia Delle Patologie Infettive*, 29(1), 20–36.

Odds, F. C., Brown, A. J. P., & Gow, N. A. R. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, 11(6), 272–279.

O'Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O., Lipsett, P. A., Masur, H., Mermel, L. A., Pearson, M. L., Raad, I. I., Randolph, A. G., Rupp, M. E., Saint, S., & Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(9), e162-93.

Öner, P., Öner, F., Aytaç, Ö., Şenol, F. F., Arı, N., Çağlar, H., & Toraman, Z. A. (2023). Enterococcus species isolated from patients diagnosed with COVID-19 and comparisons of their antibacterial susceptibility with one-year period before the pandemic. *Eastern Journal of Medicine: EJM*, 28(1), 115–122.

Oteo, J., Saez, D., Bautista, V., Fernández-Romero, S., Hernández-Molina, J. M., Pérez-Vázquez, M., Aracil, B., Campos, J., & Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. (2013). Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 6344–6347.

Ozalp, O., Komec, S., Unsel, M., Gunduz, A., & Altuntas Aydin, O. (2024). Analysis of candidemia cases in a city hospital during the COVID-19 pandemic. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(6), 2558–2568.

Öztürk, İ., & Öztin, H. (2020). Dekübitus Ülseri Enfeksiyonunda Etkenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Direnci. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 7, 1–5.

Öztürk, R., & Murt, A. (2020). Ürolojik enfeksiyonların epidemiyolojisi: küresel bir yük. *World J Urol*, 38, 2669–2679.

- Pan, Y., Yang, D., Zhou, M., Liu, Y., Pan, J., Wu, Y., Huang, L., & Li, H. (2023). Advance in topical biomaterials and mechanisms for the intervention of pressure injury. *IScience*, 26(6), 106956.
- Pandit, P., Sahni, A. K., Grover, N., Dudhat, V., Das, N. K., & Biswas, A. K. (2021). Catheter-related blood stream infections: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance pattern. *Medical Journal, Armed Forces India*, 77(1), 38–45.
- Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiology*, 2(3), 323–334.
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Bartzavali, C., Georgakopoulou, A., Kolonitsiou, F., Papamichail, C., Spiliopoulou, I., Christofidou, M., Fligou, F., & Marangos, M. (2021). Mortality of pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in critically ill patients: A retrospective cohort of 115 episodes. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(1), 76.
- Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C.-E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 888–906.
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2016). Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(4), 409–417.
- Parietti, J.-J., Thirion, M., Mégarbane, B., Souweine, B., Ouchikhe, A., Polito, A., Forel, J.-M., Marqué, S., Misset, B., Airapetian, N., Daurel, C., Mira, J.-P., Ramakers, M., du Cheyron, D., Le Coutour, X., Daubin, C., Charbonneau, P., & Members of the Cathedia Study Group. (2008). Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 299(20), 2413–2422.
- Park, S. H. (2014). Third-generation cephalosporin resistance in gram-negative bacteria in the community: a growing public health concern [Review of Third-generation cephalosporin resistance in gram-negative bacteria in the community: a growing public health concern]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(1), 27–30.
- Park, Y.-J., Yu, J. K., Park, K. G., Park, Y. G., Lee, S., Kim, S.-Y., & Jeong, S. H. (2011). Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem or meropenem in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 71(1), 87–89.
- Paterson, D. L. (2004). Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*, 38(4), S341–S345.

- Paterson, David L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686.
- Pearson, A. (2009). Historical and changing epidemiology of healthcare-associated infections. *The Journal of Hospital Infection*, 73(4), 296–304.
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804–1813.
- Perlin, D. S. (2015). Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 1–11.
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 133–163.
- Pfaller, Michael A., Diekema, D. J., Turnidge, J. D., Castanheira, M., & Jones, R. N. (2019). Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Suppl 1), S79–S94.
- Pienthong, T., Visuttichaikit, S., Apisarnthanarak, P., Jantarathaneewat, K., Weber, D. J., & Apisarnthanarak, A. (2023). Increase in the incidence of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* bloodstream infections during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology: ASHE*, 3(1).
- Pitout, J. D. D., & Laupland, K. B. (2008). Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(3), 159–166.
- Pittet, D., Tarara, D., & Wenzel, R. P. (1994). Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271(20), 1598–1601.
- Pittet, D., & Wenzel, R. P. (1995). Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Archives of Internal Medicine*, 155(11), 1177–1184.
- Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2014). Inflammation and the blood microvascular system. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a016345.
- Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(9), 826–836.
- Poirel, Laurent, Jayol, A., Bontron, S., Villegas, M.-V., Ozdamar, M., Türkoglu, S., & Nordmann, P. (2015). The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(1), 75–80.

Poirel, Laurent, Potron, A., & Nordmann, P. (2012). OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1597–1606.

Poirel, Laurent, Yilmaz, M., Istanbulu, A., Arslan, F., Mert, A., Bernabeu, S., & Nordmann, P. (2014). Spread of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2929–2933.

Poole, K. (2005). Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 479–487.

Prakash, A., Sharma, C., Kordalewska, M., Kumar, A., & Sarma, S. (2018). A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance Chowdhary A. J. *Antimicrob. Chemother.*

Prasad, R., Gaur, N. A., Gaur, M., & Komath, S. S. (2006). Efflux pumps in drug resistance of *Candida*. *Infectious Disorders Drug Targets*, 6(2), 69–83.

Prowle, J. R., Echeverri, J. E., Ligabo, E. V., Sherry, N., Taori, G. C., Crozier, T. M., Hart, G. K., Korman, T. M., Mayall, B. C., Johnson, P. D. R., & Bellomo, R. (2011). Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care (London, England)*, 15(2), R100.

Pyrpasopoulou, A., Zarras, C., Mouloudi, E., Vakalis, G., Ftergioti, A., Kouroupis, D., Papathanasiou, A.-I., Iosifidis, E., Goumperi, S., Lampada, C., Terzaki, M., & Roilides, E. (2025). Changing epidemiology of *Candida* spp. Causing bloodstream infections in a tertiary hospital in northern Greece: Appearance of *Candida auris*. *Pathogens*, 14(2), 161.

Raad, I., Costerton, W., Sabharwal, U., Sacilowski, M., Anaissie, E., & Bodey, G. P. (1993). Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *The Journal of Infectious Diseases*, 168(2), 400–407.

Rai, A., Misra, S. R., Panda, S., Sokolowski, G., Mishra, L., Das, R., & Lapinska, B. (2022). Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. *Life (Basel)*. 12.

Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 13(6), 151–171.

Ramos-Martínez, A., Pintos-Pascual, I., Guinea, J., Gutiérrez-Villanueva, A., Gutiérrez-Abreu, E., Díaz-García, J., Asensio, Á., Iranzo, R., Sánchez-Romero, I., Muñoz-Algarra, M., Moreno-Torres, V., Calderón-Parra, J., Múñez, E., & Fernández-Cruz, A. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the clinical

profile of candidemia and the incidence of fungemia due to fluconazole-resistant candida parapsilosis. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 8(5), 451.

Rangel, K., Chagas, T. P. G., & De-Simone, S. G. (2021). *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens*, 10(8), 1006.

Raso, T. F., Werlich, D. E., Cazoto, G. B., & Medeiros, E. A. (2008). Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 12(2), 111–113.

Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459–2468.

Reina, J., Gil, J., Salva, F., Gomez, J., & Alomar, P. (1991). Microbiological characteristics of *Pseudomonas oryzae* (Flavimonas oryzae). *Journal of Infection*, 23(3), 337–338.

Resar, R., Griffin, F. A., Haraden, C., & Nolan, T. W. (2012). *Using Care Bundles to Improve Health Care Quality. IHI Innovation Series white paper*. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement.

Restrepo, M. I., Peterson, J., Fernandez, J. F., Qin, Z., Fisher, A. C., & Nicholson, S. C. (2013). Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respiratory Care*, 58(7), 1220–1225.

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerger, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinhan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377.

Rhodes, J., & Fisher, M. C. (2019). Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 84–89.

Richards, M. J., Edwards, J. R., Culver, D. H., & Gaynes, R. P. (1999). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tıbbi yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonları: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Gözetim Sistemi. *Crit Care Med*, 27, 887–892.

Roberts, M. C., Sutcliffe, J., Courvalin, P., Jensen, L. B., Rood, J., & Seppala, H. (1999). Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(12), 2823–2830.

Rosenthal, V. D., Al-Abdely, H. M., El-Kholy, A. A., AlKhawaja, S. A. A., Leblebicioglu, H., Mehta, Y., Rai, V., Hung, N. V., Kanj, S. S., Salama, M. F., Salgado-Yepe, E., Elahi, N., Morfin Otero, R., Apisarnthanarak, A., De Carvalho,

B. M., Ider, B. E., Fisher, D., Buenaflor, M. C. S. G., Petrov, M. M., ... Thoa, V. T. H. (2016). International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *American Journal of Infection Control*, 44(12), 1495–1504.

Rouyer, M., Strazzulla, A., Youbong, T., Tarteret, P., Pitsch, A., de Pontfarcy, A., Cassard, B., Vignier, N., Pourcine, F., Jochmans, S., Monchi, M., & Diamantis, S. (2021). Ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(8), 988.

Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Pova, P., Makris, D., Artigas, A., Bouchereau, M., Lambiotte, F., Metzelard, M., Cuchet, P., Boule Geronimi, C., Labruyere, M., Tamion, F., Nyunga, M., Luyt, C.-E., Labreuche, J., Pouly, O., Bardin, J., Saade, A., Asfar, P., ... coVAPid study Group. (2022). Correction to: Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine*, 48(4), 514–515.

Roy, S., Chowdhury, G., Mukhopadhyay, A. K., Dutta, S., & Basu, S. (2022). Convergence of biofilm formation and antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infection. *Frontiers in Medicine*, 9, 793615.

Ruiz, M., Torres, A., Ewig, S., Marcos, M. A., Alcón, A., Lledó, R., Asenjo, M. A., & Maldonado, A. (2000). Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 119–125.

Russo, A., Olivadese, V., Trecarichi, E., & Torti, C. (2022). Bacterial ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: Data from the second and third waves of the pandemic. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2279.

Safdar, N., Crnich, C. J., & Maki, D. G. (2005). The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory Care*, 50(6), 725–739; discussion 739–41.

Safdar, N., Kluger, D. M., & Maki, D. G. (2002). A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters. *Medicine*, 81(6), 466–479.

Sağlık, T. C. (2017). *Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi* (T. Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2017.).

Salleh, M. Z., Nik Zuraina, N. M. N., Deris, Z. Z., & Mohamed, Z. (2025). Current trends in the epidemiology of multidrug-resistant and beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Asia and Africa: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 13, e18986.

Samonis, G., Gikas, A., Toloudis, P., Maraki, S., Vrentzos, G., Tselentis, Y., Tsaparas, N., & Bodey, G. (1994). Prospective study of the impact of broad-

spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 13(8), 665–667.

Sanglard, D., Ischer, F., Parkinson, T., Falconer, D., & Bille, J. (2003). *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(8), 2404–2412.

Savic, P., Bukarica, L. G., Stevanovic, P., Vitorovic, T., Bukumiric, Z., Vucicevic, O., Milanov, N., Zivanovic, V., Bukarica, A., & Gostimirovic, M. (2025). Increased antimicrobial consumption, isolation rate, and resistance profiles of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during the COVID-19 pandemic in a tertiary healthcare institution. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 14(9), 871.

Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 13.

Schwartz, D., & Gefen, A. (2019). The biomechanical protective effects of a treatment dressing on the soft tissues surrounding a non-offloaded sacral pressure ulcer. *International Wound Journal*, 16(3), 684–695.

Scoffone, V. C., Trespidi, G., Barbieri, G., Arshad, A., Israyilova, A., & Buroni, S. (2025). The evolution of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii* and new strategies to fight it. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 14(1), 85.

Seng, P., Boushab, B. M., Romain, F., Gouriet, F., Bruder, N., Martin, C., Paganelli, F., Bernit, E., Le Treut, Y. P., Thomas, P., Papazian, L., Raoult, D., & Stein, A. (2016). Emerging role of *Raoultella ornithinolytica* in human infections: a series of cases and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 45, 65–71.

Serretiello, E., Manente, R., Dell’Annunziata, F., Folliero, V., Iervolino, D., Casolaro, V., Perrella, A., Santoro, E., Galdiero, M., Capunzo, M., Franci, G., & Boccia, G. (2023). Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* before and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*, 11(8), 1918.

Şevik, F., Ulukan, H., Hasanlı, R., Algın, S., Marlı, H. F., Kılıç, E., Erganiş, S., Şahin, E. A., Bozdayı, G., Güzel Tunçcan, D. D. Ö., Çağlar, K., & Kalkancı, A. (2025). Kan kültürlerinden izole edilen mantarların COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerdeki dağılımlarının karşılaştırılması: altı yıllık gözlemsel bir çalışma. *ANKEM Dergisi*, 39(2), 50–59.

Seymour, C. W., Gesten, F., Prescott, H. C., Friedrich, M. E., Iwashyna, T. J., Phillips, G. S., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K. M., & Levy, M. M. (2017). Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 376(23), 2235–2244.

- Shafland, H., Johnson, L., Johnson, N., & Murphy, S. (2024). CLABSI reduction strategies in a cardiovascular ICU. *Pediatric Quality & Safety*, 9(S2), e691.
- Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D., & Kamal, M. A. (2015). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(1), 90–101.
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A review on the novel Coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 13(2), 202.
- Sheehan Djhitchcock, C. A. (1999). Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clin Microbiol Rev*, 12.
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Ellen G. Press, Potoski, B. A., Marini, R. V., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2017). Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8).
- Shigemoto, N., Kuwahara, R., Kayama, S., Shimizu, W., Onodera, M., & Yokozaki, M. (2012). Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-6. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 72(1), 109–112.
- Shorr, A. F., Sherner, J. H., Jackson, W. L., & Kollef, M. H. (2005). Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 33(1), 46–53.
- Siddiqui, S. (2015). Mortality profile across our Intensive Care Units: A 5-year database report from a Singapore restructured hospital. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 19(12), 726–727.
- Sikora, A., & Zahra, F. (2025). *Candida auris*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Silipo, A., & Molinaro, A. (2010). The diversity of the core oligosaccharide in lipopolysaccharides. *Sub-Cellular Biochemistry*, 53, 69–99.
- Singh, K., Bharti, A. K., & Dubey, P. K. (2021). Use of ‘Low approach’ femoral central venous cannulation during COVID 19 pandemic. *The American Journal of Emergency Medicine*, 49, 406–407.
- Sleziak, J., Błażejewska, M., & Duszyńska, W. (2025). Catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit during and after the COVID- 19 pandemic. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 595.
- Smith, D. A., & Nehring, S. M. (2024). *Bacteremia*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Smith, J. T., & Lewin, C. S. (1993). Mechanisms of antimicrobial resistance and implications for epidemiology. *Veterinary Microbiology*, 35(3–4), 233–242.

Spapen, H., Jacobs, R., Van Gorp, V., Troubleyn, J., & Honoré, P. M. (2011). Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, 1(1), 14.

Spervovasilis, N., Kritsotakis, E. I., Mathioudaki, A., Vovoidaski, A., Markaki, I., Psaroudaki, D., Ioannou, P., & Kofteridis, D. P. (2022). Antimicrobial prescribing before and after the implementation of a carbapenem-focused antimicrobial stewardship program in a Greek tertiary hospital during the COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(1), 39.

Spronk, I., Korevaar, J. C., Poos, R., Davids, R., Hilderink, H., Schellevis, F. G., Verheij, R. A., & Nielen, M. M. J. (2019). Calculating incidence rates and prevalence proportions: not as simple as it seems. *BMC Public Health*, 19(1), 512.

Staab, J. F., Bradway, S. D., Fidel, P. L., & Sundstrom, P. (1999). Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science (New York, N.Y.)*, 283(5407), 1535–1538.

Stamm, W. E., & Norrby, S. R. (2001). Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *The Journal of Infectious Diseases*, 183 Suppl 1(s1), S1-4.

Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., & Wade, J. C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(2), 147–159.

Stewart, A. G., Laupland, K. B., & Tabah, A. (2023). Central line associated and primary bloodstream infections. *Current Opinion in Critical Care*, 29(5), 423–429.

Sulayyim, H. J. A., Ismail, R., Hamid, A. A., & Ghafar, N. A. (2022). Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11931.

Sutton, J. D., Stevens, V. W., Chang, N.-C. N., Khader, K., Timbrook, T. T., & Spivak, E. S. (2020). Oral β -lactam antibiotics vs fluoroquinolones or trimethoprim-sulfamethoxazole for definitive treatment of Enterobacterales bacteremia from a urine source. *JAMA Network Open*, 3(10), e2020166.

Sydnor, E. R. M., & Perl, T. M. (2011). Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 141–173.

Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., Van Duin, D., & Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-

Resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 74(12), 2089–2114.

Tamma, Pranita D., Cosgrove, S. E., & Maragakis, L. L. (2012). Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(3), 450–470.

Teja, B., Bosch, N. A., Diep, C., Pereira, T. V., Mauricio, P., Sklar, M. C., Sankar, A., Wijeyesundera, H. C., Saskin, R., Walkey, A., Wijeyesundera, D. N., & Wunsch, H. (2024). Complication rates of central venous catheters. *JAMA Internal Medicine*, 184(5), 474.

Terzi, A., Kulah, H., Atasoy, R., & Ciftci, H. (2015). Investigation of OprD Porin Protein Levels in Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Jundishapur J Microbiol*, 8(12).

Thabit, A. K., Fatani, D. F., Bamakhrama, M. S., Barnawi, O. A., Basudan, L. O., & Alhejaili, S. F. (2019). Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 81, 128–136.

Thompson, G. R., Huang, H., Feng, S., Yu, Y., Soriano, A., Cornely, O. A., Kullberg, B. J., Pappas, P. G., Kollef, M., Vazquez, J. A., Honore, P. M., Cox, L., & Bassetti, M. (2025). Rezafungin versus caspofungin for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: Results from the double-blind, randomized, phase 3 ReSTORE trial including the China extension study. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(9), ofaf555.

Thompson, N. D., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Godine, D., Maloney, M., Kainer, M., Ray, S., Thompson, D., Wilson, L., & Magill, S. S. (2015). Estimating central line–associated bloodstream infection incidence rates by sampling of denominator data: A prospective, multicenter evaluation. *American Journal of Infection Control*, 43(8), 853–856.

Timsit, J.-F., Esaied, W., Neuville, M., Bouadma, L., & Mourvillier, B. (2017). Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*, 6, 2061.

Toc, D. A., Botan, A., Botescu, A. M. C., Brata, V. D., Colosi, I. A., Costache, C., & Junie, L. M. (2023). A tale of two pandemics: Antimicrobial resistance patterns of *Enterococcus* spp. In COVID-19 era. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 312.

Tong, S., Lye, D. C., Yahav, D., Sud, A., Robinson, J. O., Nelson, J., Archuleta, S., Roberts, M. A., Cass, A., Paterson, D. L., Foo, H., Paul, M., Guy, S. D., Tramontana, A. R., Walls, G. B., McBride, S., Bak, N., Ghosh, N., Rogers, B. A., ... Davis, M. (2020). for Infectious Diseases Clinical Research Network. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(6), 527–537.

Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H., Kollef, M., Li Bassi, G., Luna, C. M., Martin-Loeches, I., Paiva, J. A., Read, R. C., Rigau, D., Timsit, J. F., Welte, T., & Wunderink, R. (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 50(3).

Tóth, R., Nosek, J., Mora-Montes, H. M., Gabaldon, T., Bliss, J. M., Nosanchuk, J. D., Turner, S. A., Butler, G., Vágvolgyi, C., & Gácsér, A. (2019). *Candida parapsilosis*: From genes to the bedside. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2).

Tsai, C.-S., Lee, S. S.-J., Chen, W.-C., Tseng, C.-H., Lee, N.-Y., Chen, P.-L., Li, M.-C., Syue, L.-S., Lo, C.-L., Ko, W.-C., & Hung, Y.-P. (2023). COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi [Journal of Microbiology, Immunology, and Infection]*, 56(4), 672–679.

Tsotsolis, N., Tsirgogianni, K., Kioumis, I., Pitsiou, G., Baka, S., Papaiwannou, A., Karavergou, A., Rapti, A., Trakada, G., Katsikogiannis, N., Tsakiridis, K., Karapantzou, I., Karapantzou, C., Barbetakis, N., Zissimopoulos, A., Kuhajda, I., Andjelkovic, D., Zarogoulidis, K., & Zarogoulidis, P. (2015). Pneumothorax as a complication of central venous catheter insertion. *Annals of Translational Medicine*, 3(3), 40.

Urbánek, K., Kolár, M., Lovecková, Y., Strojil, J., & Santavá, L. (2007). Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of GSBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(4), 403–408.

Vallés, J., Pobo, A., García-Esquirol, O., Mariscal, D., Real, J., & Fernández, R. (2007). Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Medicine*, 33(8), 1363–1368.

van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Jr, Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2018). Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(2), 163–171.

Vermes, A., Guchelaar, H. J., & Dankert, J. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(2), 171–179.

- Verway, M., Brown, K. A., Marchand-Austin, A., Diong, C., Lee, S., Langford, B., Schwartz, K. L., MacFadden, D. R., Patel, S. N., Sander, B., Johnstone, J., Garber, G., & Daneman, N. (2022). Prevalence and mortality associated with bloodstream organisms: A population-wide retrospective cohort study. *Journal of Clinical Microbiology*, 60(4), e0242921.
- Viehman, J. A., Nguyen, M. H., & Doi, Y. (2014). Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs*, 74(12), 1315–1333.
- Villasmil, M. L., Barbosa, A. D., Cunningham, J. L., Siniosoglou, S., & Nickels, J. T., Jr. (2020). An Erg11 lanosterol 14- α -demethylase-Arv1 complex is required for *Candida albicans* virulence. *PloS One*, 15(7), e0235746.
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., & Reinhart, K. (2009). EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323–2329.
- Vincent, J.-L. (2003). Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*, 361(9374), 2068–2077.
- Walckenaer, E., Poirel, L., Leflon-Guibout, V., Nordmann, P., & Nicolas-Chanoine, M. H. (2004). Genetic and biochemical characterization of the chromosomal class A β -lactamases of *Raoultella* (formerly *Klebsiella*) *planticola* and *Raoultella ornithinolytica*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(1), 305–312.
- Wang, Y., Yang, J., Qiao, F., Feng, B., Hu, F., Xi, Z.-A., Wu, W., Ni, Z.-L., Liu, L., & Yuan, Y. (2022). Compared hand hygiene compliance among healthcare providers before and after the COVID-19 pandemic: A rapid review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, 50(5), 563–571.
- Wicky, P.-H., Dupuis, C., Cerf, C., Siami, S., Cohen, Y., Laurent, V., Mourvillier, B., Reignier, J., Goldgran-Toledano, D., Schwebel, C., Ruckly, S., de Montmollin, E., Buetti, N., & Timsit, J.-F. (2023). Ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients admitted in intensive care units: Relapse, therapeutic failure and attributable mortality—A multicentric observational study from the OutcomeRea network. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1298.
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2019). Teşhisi ve Tedavisi 2019 (COVID-19) : Bir İnceleme. *Coronavirüs Hastalığının Patofizyolojisi*, 324(8), 782–793.
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39(3), 309–317.

Wisplinghoff, H., Seifert, H., Tallent, S. M., Bischoff, T., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2003). Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22(8), 686–691.

Wittekamp, B. H., Plantinga, N. L., Cooper, B. S., Lopez-Contreras, J., Coll, P., Mancebo, J., Wise, M. P., Morgan, M. P. G., Depuydt, P., Boelens, J., Dugernier, T., Verbelen, V., Jorens, P. G., Verbrugghe, W., Malhotra-Kumar, S., Damas, P., Meex, C., Leleu, K., van den Abeele, A.-M., ... Bonten, M. J. M. (2018). Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: A randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 320(20), 2087–2098.

Wong, D., Nielsen, T. B., Bonomo, R. A., Pantapalangkoor, P., Luna, B., & Spellberg, B. (2017). Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: A century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 409–447.

Yahav, D., Paul, M., Fraser, A., Sarid, N., & Leibovici, L. (2007). Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(5), 338–348.

Yılmaz, N., Altınkanat Gelmez, G., Söyletir, G., İlki, A., Topkaya, A. E., İstanbullu Tosun, A., Dündar, D., Öcal, D., Evren, E., Özbek, E., Özkaya, E., Yarımçan, F., Cömert, F., Hazırolan, G., Er, H., Güdücüoğlu, H., Baran, I., Soylu, M., Yaşar Duman, M., ... Kipritçi, Z. (2023). The change in antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic in türkiye. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 57(4), 507–534.

Zanoni, F., Pavone, L., Binda, V., Tripepi, G., D'Arrigo, G., Scalamogna, A., & Messa, P. (2021). Catheter-related bloodstream infections in a nephrology unit: Analysis of patient- and catheter-associated risk factors. *The Journal of Vascular Access*, 22(3), 337–343.

Zapun, A., Contreras-Martel, C., & Vernet, T. (2017). Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 41(6), 869–878.

Zawilska, J. B., Lagodzinski, A., & Berezinska, M. (2021). COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 72(4).

Zhanel, G. G., Chung, P., Adam, H., Zelenitsky, S., Denisuik, A., Frank Schweizer, Lagacé-Wiens, P. R. S., Rubinstein, E., Gin, A. S., Walkty, A., Hoban, D. J., Lynch, J. P., 3rd, & Karlowsky, J. A. (2014). Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*, 74(1), 31–51.

Zhanel, G. G., Lawson, C. D., Adam, H., Frank Schweizer, Zelenitsky, S., Lagacé-Wiens, P. R. S., Denisuik, A., Rubinstein, E., Gin, A. S., Hoban, D. J., Lynch, J. P.,

3rd, & Karlowsky, J. A. (2013). Ceftazidime-avibactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*, 73(2), 159–177.

Zhang, H. H., Cortés-Penfield, N. W., Mandayam, S., Niu, J., Atmar, R. L., Wu, E., Chen, D., Zamani, R., & Shah, M. K. (2019). Dialysis catheter-related bloodstream infections in patients receiving hemodialysis on an emergency-only basis: A retrospective cohort analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(6), 1011–1016.

Zhao, M., Geng, S., Zhang, L., Fan, X., Tong, F., Meng, X., Wang, T., Fang, X., Mei, Q., & Pan, A. (2024). Prevention of urinary tract infection using a silver alloy hydrogel-coated catheter in critically ill patients: A single-center prospective randomized controlled study. *Journal of Intensive Medicine*, 4(1), 118–124.

