



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014-2018
YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN ENFEKSİYON
ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran ALTUNER

KAYSERİ – 2020



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014-2018
YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN ENFEKSİYON
ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümran ALTUNER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU**

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim süresince, bilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen başta Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Kudret Doğru olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm uzmanlık eğitimim sırasında, desteğini ve bilgisini sunan, öğrenim sürecimde çok büyük emeği geçen, değerli danışman hocam Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşegül Ulu Kılıç'a ve istatistik işlemlerinde destek olan enfeksiyon kontrol hemşirelerine,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, anestezi yoğun bakım, derlenme ünitesi ve ağrı polikliğinde özveri ile görev yapan bütün tekniker, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

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

Dr. Ümran Altuner

Kayseri- 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hastane Enfeksiyonu Nedir?	3
2.2. Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastalarda Kolonizasyon	5
2.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere Ait Risk Faktörleri	8
2.4. Yoğun Bakım Enfeksiyon Etkenleri Ve Antibiyotik Direnç Gelişim Mekanizmaları.....	10
2.4.1.Gram-pozitif Enfeksiyon Etkenleri	10
2.4.2.Gram-Negatif Enfeksiyon Etkenleri.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1.Yoğun Bakım Ünitesinde Üreyen Etken Mikroorganizmalar.....	24
4.2.Enfeksiyonların Sistemlere Göre Dağılımı	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	23
Tablo 2.	Hastaların komorbid durumlarının dağılımı.....	24
Tablo 3.	Hastalara uygulanan invaziv girişimler.....	24
Tablo 4.	Anestezi YBÜ‘de beş yıllık periyotta saptanan enfeksiyon etkenleri.....	25
Tablo 5.	Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-negatif mikroorganizmaların yıllara dağılımı.....	25
Tablo 6.	Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-pozitif mikroorganizmaların yıllara dağılımı.....	26
Tablo 7.	Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu mantarların yıllara dağılımı	26
Tablo 8.	Hastalarda gelişen enfeksiyonların etken mikroorganizmalarının GSBL üretim oranları	26
Tablo 9.	Yıllara ve sistemlere göre enfeksiyon dağılımları.....	27
Tablo 10.	Enfeksiyon etkenlerinin sistemlere göre dağılımı	28
Tablo 11.	Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-negatif bakterilerin antibiyotik dirençleri	29
Tablo 12.	Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-pozitif bakterilerin antibiyotik dirençleri	30
Tablo 13.	Hasta çıkış dağılımı.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
DM	: Diyabetes Mellitus
EPIC	: European Prevalance of Infection in Intensive Care (Yoğun Bakım Enfeksiyonunun Avrupa Prevalansı)
ERÜTFH	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
ESBL	: Extended Spectrum of Beta-Lactamase (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz-GSBL)
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HKB	: Hastane Kaynaklı Bakteriyemi
HKE	: Hastane Kaynaklı Enfeksiyon
HKP	: Hastane Kaynaklı Pnömoni
HT	: Hipertansiyon
INICC	: International Nosocomial Infection Control Consortium (Uluslar Arası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği KİKDE: Katater ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı KPR: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
MO	: mikroorganizma
MRKNS	: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Staphylococcus MRSA: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus
MSSA	: Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus MV: Mekanik Ventilasyon
NE	: Nozokomiyal enfeksiyon
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System (Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi)
NP	: Nozokomiyal Pnömoni

SCOPE	: Standing Committee of Professional Exchange (Mesleki Değişim Daimi Komitesi)
SENIC	: Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control (Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrolünün Etkinlik Çalışması)
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru)
SVK	: Santral Venöz Kateter
Tmp/Smx	: Trimetoprim/Sulfometoksazol ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterokok YB: Yoğun Bakım
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014-2018 YILLARI ARASINDA
İZOLE EDİLEN ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ İNCELENMESİ**

ÖZET

Amaç: Hastane enfeksiyonları halen yoğun bakım ünitelerinde yüksek bir insidansa sahiptir ve bu ünitelerdeki en önemli sorunlardan biridir. Bu enfeksiyonların kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğu ve yoğun bakım kalış süresindeki artışlar ve aşırı hastane maliyetleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışma üniversitemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde gelişen hastane enfeksiyon hızını, enfeksiyonun sistemlere göre dağılımını, etken mikroorganizmaları ve bunların antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2014-2018 tarihleri arasında anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen, 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu verilerden anestezi yoğun bakım ünitesinin hastane enfeksiyon hızı, sistemlere göre dağılımı, enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 2906 hasta dahil edildi (15729 hasta günü). Hastane enfeksiyonu gelişen 206 hastada toplam 240 enfeksiyon tanısı konuldu. Enfeksiyon hızı 25,4/1000 hasta günü olarak belirlendi. Enfeksiyonlar ; ventilatör ilişkili pnömoni (%40.7), katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (%25.7), üriner sistem (%12.6) ve cerrahi alan enfeksiyonu (%10.1) olarak saptandı. En sık izole edilen mikroorganizmalar ; A.baumani (%31.3), K.pneumoniae (%13.7), Pseudomonas aeruginosa (%12.7), E.coli (%12.7) idi. Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik direncinin yıllar içerisinde; özellikle A.baumannii'deki karbapenem direncindeki artış dikkat çekiciydi. A.baumannii'nin beş yıllık ortalama kolistin duyarlılığı %95.7 olarak bulunmuş olup bu oranın beş yıl boyunca azaldığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Acinetobacter ve Pseudomonas için ciddi karbapenem direnci dikkat çekicidir. Ayrıca amikasinin ampirik tedavide iyi bir seçenek olduğu görülmektedir. Her merkezin kendi mikroorganizma dağılımı ve direnç durumlarını belirleyerek tedavi protokollerini düzenlemesi dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, Kolistin direnci, Nozokomiyal enfeksiyonlar, Yoğun bakım üniteleri

**THE INVESTIGATION OF INFECTIOUS FACTORS AND ANTIBIOTIC
SENSITIVITIES ISOLATED IN THE ANESTHESIA INTENSIVE CARE UNIT
BETWEEN 2014-2018**

ABSTRACT

Aim: Nosocomial infections still have a high incidence in intensive care units and are one of the most important problems in these units. It is well known that these infections are a major cause of morbidity and mortality in critically ill patients, and are associated with increases in the length of stay and excessive hospital costs. This study was carried out to determine the nosocomial infection rate, the distribution of the infection according to the systems, the active microorganisms and their susceptibility to antibiotics in the anesthesia intensive care unit of our university.

Materials and Methods: in the study, patients aged 18 and over who were followed up and treated at anesthesia intensive care unit between 2014 and 2018 were evaluated retrospectively. From these data, the speed of nosocomial infection, the distribution according to the systems, the infection factors and antibiotic susceptibilities of these factors were determined.

Results: The study included 2906 patients (15729 patient-days). A total of 240 infections were identified in 206 patients. The nosocomial infection rate of anesthesia intensive care unit was 25,4/1000 patient-days. The infections were ventilator associated pneumonia (%40.7), catheter-related bloodstream infections (%25.7), urinary tract (%12.6) and surgical site infections (%10.1). The most common isolated microorganisms were *A.baumani* (%31.3), *K.pneumoniae* (%13.7), *Pseudomonas aeruginosa* (%12.7), *E.coli* (%12.7). Over the years, antibiotic resistance in gram-negative bacteria; especially the increase in carbapenem resistance in *A.baumannii* was remarkable. The sensitivity of *A.baumannii* to colistin was found to be 95.7%, and it was determined that this rate decreased for five years.

Conclusion: in our study, serious carbapenem resistance is noteworthy for *Acinetobacter* and *Pseudomonas*. It is also seen that amikacin is a good option in empirical treatment. It will be beneficial to combat resistant microorganisms by determining the microorganism distribution and resistance conditions of each center and arranging treatment protocols.

Key Words: Antibiotic resistance, Colistin resistance, Nosocomial infections, Intensive care units

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastane enfeksiyonu (HE) tıp alanındaki gelişmelerle birlikte, hastaneler için önemli bir kalite göstergesi olmaya başlamıştır. Çünkü hastalarda gelişen HE, hastanın hastanede yatış süresini artırmakta, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (1). Bunun yanında hastane maliyetinde de önemli artışa neden olmaktadır (2). Maliyeti ve mortalitesi yüksek olmasına rağmen önlenabilir enfeksiyonlar olan hastane enfeksiyonları son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (3, 4).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) HE'lerin en sık görüldüğü ünitelerdir. YBÜ'deki hastalar hastanede yatan tüm hastaların %5-10 gibi küçük bir grubunu oluşturmalarına karşın, neredeyse tüm HE'lerin %20-25'ini oluşturur (5). Buradaki hastalar kısmen altta yatan hastalıkları ve bunlara bağlı organ yetmezlikleri nedeniyle ama çoğunlukla maruz kaldıkları çeşitli diagnostik ya da terapötik invaziv prosedürlere bağlı olarak, hastane bölümleri içinde enfeksiyon için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Genel olarak yoğun bakımda gelişen enfeksiyon sıklığı %40 civarındadır (6).

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

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda saptanan etkenler için ortak özellik hastanenin diğer kısımları ile karşılaştırıldıklarında genel olarak daha yüksek direnç oranlarının söz konusu olmasıdır (7). Bu durumun hem sebebi hem de sonucu YBÜ'deki yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır.

YBÜ'lerde gelişen enfeksiyonların, etken mikroorganizmaların ve antibiyotik direncinin takibi, bu ünitelerde alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesi için önemlidir. Bu amaçla birçok hastanede enfeksiyon kontrol komiteleri kurularak enfeksiyon oranları izlenmekte ve analiz edilmektedir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda her hastanenin kendine özgü enfeksiyon oranları, riskli servisleri saptanmakta, enfeksiyon kontrol önlemleri ve sağlık personelinin eğitim programları hastanenin özelliği ve gereksinimine göre yeniden düzenlenmektedir.

Bu retrospektif çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2014-2018 yılları arasında tedavi edilen hastalarda gelişen hastane enfeksiyonları, etken patojenler, antibiyotik direnç ve duyarlılıklarının saptanması amacı ile planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane Enfeksiyonu Nedir?

Hastane enfeksiyonu, kısaca hastanede edinilen enfeksiyon olarak ifade edilebilirse de, 11.08.2005 tarihli Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliğinde hastane enfeksiyonu, “yataklı tedavi kurumlarında, sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen tüm enfeksiyonlar” şeklinde tanımlanmıştır. Ancak tıp literatüründe ve uygulamada ise yaygın olarak; değişik nedenlerle hastaneye yatan bir hastada, hastaneye başvurduğunda inkübasyon döneminde olmayan ve hastaneye yattıktan 48-72 saat geçtikten sonra gelişen veya taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Alınan tüm önlemlere rağmen hastane kaynaklı enfeksiyon (HKE) halen dünyada ve ülkemizde ki en önemli sağlık problemlerinden birisidir (8).

YBÜ’de nozokomiyal enfeksiyonların sıklığı diğer cerrahi ve iç hastalıkları servislerine oranla 5-10 kat daha fazladır (9). Bu ünitelerde izlenen hastalar şok, koma, akut solunum yetmezliğinin sık görüldüğü ve yüksek akut fizyolojik skora sahip kritik hastalardır. Dolayısıyla YBÜ’de mortalite, morbidite oranları yüksektir ve hastaların kaybedilmesinin en önemli nedeni enfeksiyonlardır (10). Bueno-Cavanillas ve arkadaşları, YBÜ’de nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda mortalite riskinin 2.48 kat arttığını bildirmişlerdir (2).

Yoğun bakım üniteleri, HKE’ler için yüksek riskli bölümler olup HKE’lerin %20-25’i YBÜ’de gelişmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının önemli nedenlerinden olan mekanik ventilasyon, trakeostomi, kateter uygulanması gibi invaziv girişimlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin çok sık kullanımıdır. Ayrıca,

YBÜ'lerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı sonrası dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonları artmakta bu da tedavi güçlüğü ve mortalitede artışa neden olmaktadır (11). Direnç problemi arttıkça ölüm sıklığının daha da artacağını tahmin etmek de yine hiç güç olmayacaktır.

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

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

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

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986-1990 yılları arasında erişkin ve pediatrik YBÜ'leri içeren National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) raporuna göre enfeksiyon oranı her 1.000 hasta günü için 23.7 olarak bulunmuştur (16). NNIS'in bir başka raporuna göre 1986-1997 yılları arasındaki değişik YBÜ'lerde ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızı 5.8-24.1 (her 1000 ventilatör günü için), katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (KİKDE) oranı ortalama 4.6-14.6 (her 1.000 santral kateter günü için), kateter ilişkili ÜSE oranı ortalama 3-10.5 (her 1.000 üriner kateter günü için) olarak bulunmuştur (17).

Ülke çapında 2001 yılında ,56 YBÜ’de gerçekleştirilen bir günlük nokta prevalans çalışmasında ise hastaların %48.7’sinde en az bir YBÜ kaynaklı enfeksiyon saptanmıştır (7). Pnömoni ve alt solunum yolu enfeksiyonları (%28), laboratuvar bulgusu ile tanısı doğrulanan kan dolaşımı enfeksiyonları (%23.3) ve üriner sistem enfeksiyonları (%15.7) bu çalışmada en sık saptanan enfeksiyonlardır. Ancak enfeksiyon sıklığı, hastane ve yoğun bakımın özelliklerine, kabul ettikleri hastaların özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir.

Aynı çalışmada infekte hastaların prognozunu belirlemek amacıyla, çalışma gününden dört hafta sonra yapılan değerlendirmede hastaların %29.7’sinin ex olduğu, tüm infekte hastaların %9.3’ünün YBÜ’de gelişen enfeksiyon nedeniyle yaşamını kaybettiği belirlenmiştir(7).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen HKE’lerin en önemli risk faktörleri; santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, üriner kateter ve mekanik ventilatör kullanımıdır. Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar (özellikle travma ve koma), trakeostomi, yüksek Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Physiology and Cronic Health Evaluation-II: APACHE II) skoru, nazogastrik sonda, birden çok hastalığın varlığı ve yatış süresinin uzunluğu yer almaktadır (5).

2.2. Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastalarda Kolonizasyon

Kolonizasyon, mikroorganizmanın bir vücut bölgesinde herhangi bir klinik tablo oluşturmadan üremesidir. Sağlıklı bireylerde patojen olmayan ya da patojenik özelliği az olan pek çok mikroorganizma, konak savunmasında saptanan önemli eksiklikler nedeniyle kritik hastalarda daha ağır ve ölümcül enfeksiyonlara yol açabilirler (18).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)’de yatan hastalar yatıştan kısa bir süre sonra hastane florasını oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olmaktadır. Yoğun bakım hastaları kolonizasyonu kolaylaştıran özel konak faktörlerine sahiptir; uygulanan invaziv girişimler, hastaların altta yatan hastalıkları, hastalığın ağırlığı, hastanede yatış süresi kolonizasyonu kolaylaştırır ve kolonizasyon enfeksiyonun öncüsüdür. Kolonizasyon için risk faktörlerinin bilinmesi enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine ışık tutacaktır (19).

Sağlıklı bireylerde kolonizasyon gelişmezken, YBÜ hastaları ve immünsüprese hastalarda kısa sürede kolonizasyon gelişir. Bunun için YB hastalarında kolonizasyona sıklıkla rastlanır. YBÜ'lerdeki hastalarda kolonizasyondan bir sonraki aşama enfeksiyondur. Kolonizasyon açısından riskli hastaların önceden belirlenmesi ise enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını kolaylaştıracaktır (20).

Yoğun bakım hastalarında orofarenks, gastrointestinal sistem ve üriner sistem en önemli kolonizasyon bölgeleridir. Kolonizasyona ve enfeksiyona en çok sebep olan mikroorganizmalar; *Candida* türleri (özellikle yenidoğanlarda ve YBÜ'lerde üriner kateterize hastalarda), gram-negatif mikroorganizmalar(*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* vs.), gram-pozitif mikroorganizmalar (*Metisiline dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vankomisine dirençli Enterokok* (VRE))'dır. Kontamine aletler (mekanik ventilatör devreleri, nazogastrik tüp vs.), kontamine çevre (çarşaf, hasta masaları, lavabolar vs.), kontamine enteral beslenme ve diğer kolonize hastalar kolonizasyon için ekzojen odak oluşturmaktadır.

Nozokomiyal pnömoni patogeneğinde ilk aşama olarak bakterilerin orofarengeal ve gastrointestinal kolonizasyonu önemli rol oynar. Üst hava yollarında kolonizasyonu olan hastaların %23'ünde nozokomiyal pnömoni gelişirken, kolonize olmayan hastaların %3'ünde gelişmektedir. Üst hava yollarının kolonizasyonu hastanın komorbiditesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Komorbiditesi yüksek olan hastalarda savunma mekanizmasının bozulması ile patojen mikroorganizmaların elimine edilememesi kolonizasyona neden olmaktadır. Gastrointestinal sistem orofarengeal kolonizasyonda en önemli endojen kaynak oluşturmaktadır. Hastanın dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi kolonizasyonu genellikle hastaneye kabulünden sonra 48 saat içinde gerçekleşir. Bu şekilde gelişen kolonizasyon normal floranın da baskılanmasına neden olmaktadır. Normalde çok az bakteri içeren midenin, ileri yaş, malnütrisyon, aklorhidri, antiasitler ve H₂ reseptör blokeri ilaçlarla alkalen özellik kazanması gibi pek çok nedene bağlı olarak enterik bakterilerle kolonize olduğu gösterilmiştir. Mide peristaltizminde azalma ve gastroduodenal reflü de kolonizasyon için diğer risk faktörleridir. Genellikle gastrik kolonizasyon trakea ve farenks kolonizasyonundan önce görülmektedir (18, 21).

Santral venöz kateter enfeksiyonlarının patogeneğinde de deri kolonizasyonu ve endolüminal kolonizasyon önemlidir. Çok lümenli kateterler ve yedi günden uzun süre kalan kateterlerde kolonizasyon oranı yüksektir. Kolonizasyonda etken mikroorganizmalar; *Koagülaz-negatif stafilokoklar* (KNS), *S.aureus*, *Candida*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve diğer gram-negatif mikroorganizmalardır (18).

Çoklu dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterekoklar son yıllarda YBÜ'lerin önemli sorun mikroorganizmalarıdır. Bu bakterilerin bulaşmasında hastane personelinin elleri, kontamine çevre ile temas rol oynar. Özellikle epidemik MRSA suşları ve VRE'ler yoğun bakımlarda böylece hızla yayılabilmektedir. El hijyeninin enfeksiyonların bulaşmasını önleyen ana yol olduğunun bilinmesine karşın, el yıkama gibi basit bir uygulamanın yerleştirilmesi ve sürdürülmesinde ciddi sorunlar vardır (18, 22).

Sistemik antibiyotiklerin burun bölgesine penetrasyonunun zayıf olması ve burun ortamının MRSA için uygun olması kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Nazal mupirosin uygulaması ile taşıyıcılığın eradikasyonu MRSA kontrolünde önerilmektedir ancak MRSA'nın endemik olduğu merkezlerde mupirosinin yaygın kullanımının dirence neden olabilmesi önemli problemdir. MRSA suşlarıyla kolonizasyon, enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada MRSA taşıyıcılarının %25'inde enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (22).

Kolonizasyon süreci organizmaların epiteliyal ya da mukozal hücrelere bağlanmalarını, çoğalmalarını ve bu alanda yaşamlarını sürdürmelerini içerir. Risk faktörlerinin etkisiyle kolonizasyonun enfeksiyona nasıl ilerlediği iyi anlaşılamamış olmasına rağmen YBÜ'de gelişen nozokomiyal enfeksiyonların en az yarısında öncelikle o etkenle kolonizasyon olduğu belirlenmiştir. Bu risk faktörleri; uzun süre hastanede yatış, YBÜ'lerde yatış, invaziv girişimler, uzun süreli antibiyotik tedavileri ve gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi florasının geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile elimine edilmesidir (23). YBÜ hastalarından kolonizasyonu tetikleyen diğer faktörler ilaçlara veya trakeal inkübasyona bağlı normal defans mekanizmalarının (bronşial mukosiliar aktivite) bozulması, stres ve uygulanan tedaviye bağlı olarak doğal savunmada yaşanan bozulmalardır (23, 24).

Hastane kaynaklı enfeksiyon ve Pnömoni patogenezinde gastrik kolonizasyonun merkezi rolü aranmaktadır. Bonten ve ark. YBÜ hastalarında kolonizasyonun izlenmesine dayalı çalışmasında bronkoalveolar lavaj veya korunmuş fırça yöntemiyle alınmış örneklerden nozokomiyal pnömoni patojenlerinin mide kaynaklı olma ihtimali sonucuna varmışlardır (25). Bu sonuçlar iki YBÜ’de gözlemsel Kohort çalışması olarak yürütülmüştür. Kültür için burun, orofarenks, trakea, mide örnekleri hasta yattığından ilk nozokomiyal pnömoni gelişene kadar ki sürede günlük olarak alınmıştır. Ventile edilmiş hastalarda mide kaynaklı pnömoni gelişimi yaygın değildir. Ventilatörle ilişkili pnömonilerde kolonizasyonu önlemek için orofarenks ve trakea ana odak olarak düşünülmelidir (26).

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

YBÜ’de kalma süresi enfeksiyon gelişimini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. YBÜ’de kalma süresi uzadıkça dirençli bakterilerle kolonizasyon ve enfeksiyon riski de artmaktadır (27). NNIS’in 164.672 hastada yaptığı bir çalışmada 628.742 hastagününde 16.304 hastane kaynaklı enfeksiyon kaydedilmiş ve enfeksiyon oranı ile ortalama YBÜ’de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. YBÜ’de 1-2 gün kalmaya göre, 3-4 gün kalmak enfeksiyon riskini 3 kez, 21 gün kalmak ise 33 kez arttırmaktadır(28). YBÜ’de kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ’de kazanılmış enfeksiyon da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Appelgren ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada YBÜ’de gelişen enfeksiyonun YBÜ’de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne uzattığı bildirilmiştir (29).

Yoğun bakımda geçirilen süre içinde vital fonksiyonların izlemi ve yetmezliğe giren organların desteklenmesi için yapılan invaziv girişimler o bölgedeki lokal savunmanın bozulmasına ve mikroorganizmaların vücuda direkt girişine yardımcı olur. İnvaziv girişimler; entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, intravenöz ve intraarteriyel katater uygulamaları, üriner kataterizasyon ve çeşitli cerrahhi girişimlerdir. Enstrümantasyon her ne şekilde olursa olsun hastane kaynaklı patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (30). NNIS sisteminin 498.998 hastada yaptığı bir çalışmada, hastane kaynaklı ÜSE’lerin %97’sinin üriner kateterlerle, HKB’lerin %87’sinin santral kateterlerle, HKP’lerin %83’ünün mekanik ventilasyon ile ilişkili

olduğu rapor edilmiştir (31).

Endotrakeal tüpün varlığı infeksiyona karşı doğal konak savunma mekanizmalarını engellemektedir. Endotrakeal tüp mukosiliyer klerensi bozarak ve epitel dokusunu hasarlayarak mikroorganizmaların buraya tutunmalarına zemin hazırlar. Endotrakeal tüpün kafının etrafındaki sızıntı subglotik sekresyonların trakeaya girmesine izin verir ve ayrıca endotrakeal tüp öksürmeyi önler. Endotrakeal tüpte mikroorganizmaları içeren biyofilm tabakası oluşabilir ve bu yapılan müdahaleler sırasında akciğerlere giderek infeksiyon kaynağı olabilir (32, 33).

Mekanik ventilasyon sırasında inspire edilen havanın sıcaklık ve nemi fizyolojik düzeyden sapma gösterirse mukosiliyer klerens bozulabilir ve bunu takiben balgam retansiyonu ve atelektazi gelişebilir. Bunların sonucunda ise fonksiyonel rezidüel kapasite azalır; hipoksi, pnömoni insidansında artış ve ısı kaybı meydana gelir (33).

Santral venöz kateterler hastanelerde ve özellikle de yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi ünitelerinde ve hemodiyaliz ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnvasküler cihazlarla ilişkili infeksiyonların %90'ının santral venöz kateterlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir (34). Santral venöz kateterlerle ilişkili sepsis insidansı %3-5 oranındadır ve bu oran periferik intravenöz kateterlere göre oldukça yüksektir (35). NNIS verilerine göre yoğun bakım ünitelerinde santral venöz kateteri olan hastalarda, santral venöz kateteri olmayan hastalara göre sepsis gelişme riski 2-30 kat daha fazladır (16).

Genel olarak invask ler cihazlarla ilişkili infeksiyonlardaki konakla ilgili risk faktörleri; yaş (<1 yaş, >60 yaş), granülositopeni, immünsüpresif kemoterapi, deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan hastalığın ciddiyeti ve başka bir bölgede infeksiyon varlığıdır. Femoral bölgeye takılan kateterlerde infeksiyon riski en yüksek, juguler bölgede daha düşük, subklavian bölgede ise en düşüktür (36).

Kateterle ilişkili infeksiyon ve bakteriyemi riskini arttıran katetere bağlı faktörler ise; kateterin yapısı, büyüklüğü, lümen sayısı, fonksiyonu ve sisteme girişi ile ilgilidir. Tekrar pozisyon verme ya da kateterden kan alma gibi yapılan her müdahale kateterin kontaminasyonuna yol açabilir. Pulmoner arter kateteri takıldığında infeksiyon riski santral venöz kateterlere göre daha yüksektir (36, 37).

Enteral beslenme, gerekli immün yanıtın oluşmasının sağlanması ve hastada gerekli yapı taşlarının yerine konulması açısından önemlidir. Ancak nazogastrik sonda uygulaması başta HKP olmak üzere nozokomiyal sinüzit gelişiminde de önemlidir (38).

HKE riskiyle artmış çeşitli tedavi stratejileri ilişkilidir. Cook ve ark.'nın 1014 mekanik olarak ventile hastada yaptıkları çalışmada paralitik ajan verilmesinin HKP için bağımsız predispozan faktör olduğunu belirtmişlerdir (39). Benzer şekilde antiasitler, sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları da risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (30).

2.4. Yoğun Bakım Enfeksiyon Etkenleri Ve Antibiyotik Direnç Gelişim Mekanizmaları

2.4.1. Gram-Pozitif Enfeksiyon Etkenleri

Enterococcus türleri, insan ve hayvanların gastrointestinal sistem (GİS) florasının bir üyesi olan ve yakın zamanlara kadar enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilmekte iken günümüzün önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır (40-42). Çünkü yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, bu patojenin yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabilmekte, dolayısıyla el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde bu kişilerin elleri aracılığı ile hastane içinde kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu tür dirençli enterokoklar sağlık çalışanlarının, hatta hastaların GİS'inde kolaylıkla kolonize olabilmekte ve hastane içinde yayılımları için adeta bir rezervuar oluşmaktadır (41, 43-45). Birçok hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan enterokoklar nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının ortalama %16'sından, nozokomiyal yara enfeksiyonlarının %12'sinden ve nozokomiyal bakteremilerin %9'undan sorumludur (40, 44). NNIS verilerine göre ABD'de tüm hastane enfeksiyonlarının en sık rastlanan ikinci, nozokomiyal bakteremilerin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler (45). Nozokomiyal enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların giderek artacağını düşündürmektedir.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium*, enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına

göre gastrointestinal traktüs, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunur. Önceleri düşük infeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak düşünülen bu bakterilerin artık bakteremi ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca, batin içi infeksiyonlar, pelvik ve üriner traktüs infeksiyonlarından da sorumludurlar. Daha az olarak menenjit, selülit ve pnömoni nedeni de olabilirler (45, 46).

Enterokoklar, çok sayıda antibiyotiğe karşı intrinsek (kromozomal) direnç gösteren bakterilerdir. Beta-laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) dahil birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak dirençlidirler.

Beta-laktamlara olan kısmi dirençleri penisilin bağlayan proteinlerinin (PBP) bu ajanlara karşı düşük afinitesi nedeniyle. Üstelik, hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili değildir. Aminoglikozidlerin hücre duvarından yeterince geçememeleri nedeniyle bu ajanlara karşı düşük düzeyde direnç gösterirler. Makrolid ve linkozamidlere de benzer mekanizma ile düşük düzeyde dirençlidirler. İn vitro olarak TMP-SMZ'ye duyarlı görünseler de ekzojen folat kaynaklarını kullanma yeteneğinde olduklarından bu ajana da dirençlidirler.

İntrinsik direncin dışında diğer bir sorun da ekstrinsik (kazanılmış) dirençtir. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı çok kolay direnç geliştirebilme yeteneğine sahip olup bu yolla tetrasiklinlere, makrolidlere, linkozamidlere ve kloramfenikole dirençli hale gelmişlerdir (44, 46-49). Florokinolon direnci ise çok yüksek boyutlara ulaşmıştır. Ama günümüzdeki en büyük sorun olan enterokoklardaki vankomisin direnci ise klinik olarak ilk kez 1988 yılında tanımlanmış ve ardından hızla tüm ABD ve Avrupa'ya yayılmıştır (50). 1991 yılında Wade ve arkadaşları ilk kez hem vankomisine ve penisiline dirençli hem de yüksek düzey antibiyotik direnci gösteren *E. faecium* kökenini tanımlamışlardır (51).

Ülkemizde ilk kez Vural ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden bildirilen VRE'ler, günümüzde hemen hemen tüm üniversite hastanelerinden bildirilmeye başlanmıştır (52). Ülkemizdeki VRE sorunu şimdilik çok önemli boyutlarda olmasa bile, bir süre sonra büyük bir problem haline geleceği kesindir. Buna karşın bazı ülkelerde vankomisin direnci ürkütücü

boyutlardadır. Örneğin; ABD’de VRE oranı %15-20’lere ulaşmıştır (41).

VRE’lere bağlı enfeksiyonların gelişiminde değişik risk faktörleri saptanmıştır; uzun süreli hospitalizasyon, YBÜ’de yatış, hastane içinde koşullar arasında hasta nakli, karaciğer transplantasyonunu takiben cerrahi reeksplorasyon gereksinimi, enteral beslenme tüpü veya sükralfat kullanımı, immünyetmezlik ve nötropeni, özellikle sefalosporin ve vankomisin başta olmak üzere önceden antibiyotik kullanımı bunlar arasındadır (41, 53).

Antibiyotik kullanımı VRE enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. İV vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonları için önemli risk faktörleri arasındadır.

Oral vankomisin VRE kolonizasyonu için bir risk faktörü olabileceğinden antibiyotiğe bağlı kolit tedavisinde ilk seçenek olarak kullanımından kaçınılması önerilmektedir (53).

Günümüzde çoğul dirençli VRE’lere gerçekten etkinliği kanıtlanmış uygun bir seçenek bulunmaması nedeniyle çabalar daha ziyade bu bakterilerin hastane ortamında yayılımının engellenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastane enfeksiyon kontrol prosedürleri ve laboratuvar desteği ve personel eğitimi bu konuda çok önemlidir. VRE’lerin nozokomiyal yayılımının kontrolüne ilişkin “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” tarafından yapılan öneriler şunlardır: vankomisinin bilinçli ve ihtiyatlı kullanımı, hastane tıbbi personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvarının etkin çalışması, eldiven giyme, el yıkama gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin kuralına uygun şekilde uygulanmasıdır (10). Yukarıda belirtildiği gibi, bu ilacın kullanımının kısıtlanmasının VRE salgınlarının kontrolünde belirgin derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin çok ciddi uygulanmasının VRE salgınlarını önlemede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (41, 53).

Staphylococcus türleri, gram-negatif basillere etkili antibiyotiklerin hastanelerde yaygın olarak kullanılması, girişimsel tanı ve tedavi yöntemlerinin yoğun olarak kullanılması ile giderek artan sıklıkta izole edilmektedir. *S. aureus* gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden biridir (54). Gram-pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra, deri ve yumuşak doku

enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi enfeksiyonlara neden olur (55, 56). Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan KNS'ler de günümüzün en önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadırlar.

Özellikle *Staphylococcus epidermidis* damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz şantları, damar greftleri ve protez kalp kapakları enfeksiyonlarının en önemli etkenidir (54, 56). Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden önce ciddi stafilokokkal enfeksiyonların prognozunun son derece kötü olduğu bilinmektedir. 1940 yılında penisilinin kullanıma girmesiyle bu enfeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilinin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) kullanımını kısıtlamıştır.

Penisilinaz üretimi ilk kez 1944 yılında saptanmış ve bu tür kökenlerin hastane ortamındaki sıklığı iki yıl gibi kısa bir süre içinde %60'a yükselmiştir. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiş ise de bir yıl sonra *Metisiline dirençli S. aureus* (MRSA) kökenleri ortaya çıkmış ve giderek yayılmıştır (54). Metisilin direncinin yayılımı ilk ortaya çıktığı 1960 yılından sonra nispeten yavaş olmuştur. Ancak 1970'li yılların ikinci yarısında, büyük olasılıkla sefalosporinlerin o yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmasına bağlı olarak çok hızlanmıştır. Günümüzde MRSA ve *Metisiline dirençli S. epidermidis* (MRSE) kökenlerinin görülme sıklığı çok artmış olmakla beraber ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir.

Örneğin; Danimarka'da %0.1 olan metisilin direnç oranı, Japonya'da %60'lara kadar çıkabilmektedir. ABD'de eyaletler arasında %5 ile %40 arasında değişmektedir (55-58). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kalp Damar Cerrahisi ve Nöroşirürji kliniklerinin YBÜ'lerinde metisilin direnci %80'in üzerindedir (59). Metisiline dirençli kökenlerin bir çok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü; metisiline dirençli kökenlerin neden olduğu

enfeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır (58, 60). Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde vankomisin yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kalmıştır (54, 60, 61).

Daha sonra klinik kullanıma giren teikoplanin bir diğer glikopeptid olarak bu alandaki yerini almıştır (61, 62). Kırk yılı aşkın bir zamandır kullanımda olmasına rağmen stafilokoklarda çok yakın zamana kadar vankomisin direncinin görülmemesi ilginçtir. Ancak son yıllarda glikopeptid kullanımının belirgin şekilde arttığı çok iyi bilinmektedir. Çünkü, metisilin dirençli stafilokoklar ve bunların neden olduğu enfeksiyonlar belirgin derecede artmıştır.

2.4.2. Gram-Negatif Enfeksiyon Etkenleri

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

Gram-negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır; antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi, antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon, antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler) ve efluks pompasıdır.

Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi, en sık ve önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamazlar her bakteride görülmekle birlikte aslında gram-negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Bu tür direncin daha ileri noktası, bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üreterek beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna direnç geliştirmeleridir. Gram-negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir, GSBL (Ambler sınıf A ve D), kromozomal indüklenen enzimler (Ambler sınıf C) ve karbapenemazlar (63).

GSBL; Karbapenemler ve sefamisinler haricindeki tüm beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden, fakat beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe olan beta-

laktamazlardır. Geniş spektrumlu sefalosporinleri parçalayabilen beta-laktamazlar saptandığında 1980'li yıllarda bu enzimler için GSBL terimi kullanılmıştır. GSBL üreten bakteriler, hastane infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik tedavilerinde ciddi sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bir bakteride GSBL saptandığında; tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç), penisilinler (piperasilin-tazobaktam hariç) ve aztreonam için dirençli kabul edilmektedir.

Karbapenemazlar; Karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotiklere de etkilidir. Karbapenemazlar, sınıf A, B ve D beta-laktamaz üyesidir (64, 65).

Sınıf A'da; en yaygın görüleni KPC ailesi enzimlerdir. KPC karbapenemazlar, *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde plazmid aracılı veya kromozomal olarak yayılır. Bununla birlikte; Çin, Kolombiya, İsrail, Fransa ve İngiltere'den diğer bazı *Enterobacteriaceae* üyelerinde de yakın zamanda bildirilmişlerdir (64).

Sınıf B karbapenemazlar, esas olarak *P. aeruginosa* kökenlerinde saptanırlar, ancak tüm dünyada *Enterobacteriaceae* sınıfı bakterilerde gittikçe artan sıklıkta rapor edilmektedirler (66).

Sınıf D karbapenemazlar, OXA tipi beta-laktamazları içerir ve çoğunlukla *A. baumannii* kökenlerinde saptanır. Bununla birlikte; ülkemizde iki farklı coğrafi bölgeden (Ankara ve Elazığ), imipenem tedavisi almış iki farklı hastada, OXA tipi karbapenemaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları bildirilmiş olup; daha sonraki bir çalışmada da, İstanbul'daki bir üniversite hastanesinden, OXA-48 üreten karbapeneme dirençli bir *K. pneumoniae* izolatu ile ortaya çıkan hastane kaynaklı bir salgın bildirilmiştir (67, 68).

Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon; Bağlanma bölgesi mutasyonu, en sık kinolonlara karşı gelişen bir direnç mekanizmasıdır. Hedef enzimler olan topoizomerez II ve IV'te mutasyonlar olur.

Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması ve efluks pompası; bakterilerde antibiyotik permeabilitesinin azalması ve transport proteinlerinden oluşan efluks pompası da diğer direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotiklerin bağlanma bölgelerine ulaşabilmeleri için ya dış membran proteinleri ya da porinler vasıtasıyla bakteri içine girmeleri gerekir. Çoğunlukla dış membran proteinlerindeki değişikliklerle efluks pompasının antibiyotiği tekrar dışarı atışı mekanizmaları birarada çalışarak antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşmasını engeller.

GSBL'ler, özellikle *Klebsiella* türleri, *E.coli* ve *Proteus mirabilis* olmak üzere; *Enterobacteriaceae* ailesi gram-negatif basillerde saptanır. Ancak, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve enterobakter türleri gibi diğer gram-negatif bakterilerde de saptanmışlardır. *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerde GSBL sıklığı coğrafik bölgeye, hastane tipine ve hasta özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Örneğin; 1997-2002 yılları arasında kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Klebsiella* türlerinde GSBL üretenlerin oranı; Latin Amerika ülkelerinde %43.4 bulunurken, Avrupa ülkelerinde %21.7, Kuzey Amerika'da ise %5.8 olarak bulunmuştur (69). Gür ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Türkiye'de GSBL sıklığı *E. coli* suşlarında %42, *K. pneumoniae* suşlarında ise %41.4 olarak bulunmuştur (70).

Karbapenemler GSBL enzimlerine karşı oldukça dayanıklı olduklarından, bu türlü infeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak kabul edilmektedirler. Ancak yaygın ve kontrolsüz kullanımları halinde karbapenemaz sentezleyen bakterilerin seleksiyonu söz konusu olabilir.

Son 10 yıldır, GSBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerin karbapenemaz da sentezledikleri bildirilmekte olup, gram-negatif direnç sorunu açısından önemli bir gelişmedir (71). Öte yandan; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST program)" çalışmasında izole edilen *K. pneumoniae* kökenlerinde imipenem duyarlılığı; toplamda %95.2 bulunurken, GSBL üreten izolatlarda %72.1 bulunmuştur. Aynı çalışmada test edilen çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları GSBL üreten izolatlarda daima daha düşük saptanmıştır (72).

Klebsiella pneumoniae; hastane ortamında çoklu dirençli enterobakteriler içerisinde en önemlisi *K. pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak

bilinir ve diğer beta-laktam antibiyotikler yanında karbapenemleri de hidrolize eder. (72, 73). KPC üreten ilk *K. pneumoniae* 1990'lı yılların sonunda izole edilmiştir ve ürettiği enzime KPC-1 adı verilmiştir (74). Bu enzimlerin tüm dünyadaki hızlı yayılımı, antibiyotik tedavileri için ciddi sorunlar oluşturmaktadır (64, 75).

KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen infeksiyonlar çoğunlukla; invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik infeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner infeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (76, 77). Yapılan çalışmalarda, KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarında spesifik bir virülans faktörü saptanamamış olmakla birlikte, bir çalışmada bu suşlarla infeksiyon gelişen hastalardaki ölüm oranı, imipeneme duyarlı *K. pneumoniae* ile infekte olan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (77).

P. aeruginosa; ortamda yaygın olarak bulunan, deterjan ve dezenfektanlara intrinsek dirençli olabilen, antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştirmeye meyilli, nonfermentatif fırsatçı bir patojendir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış, yoğun bakım tedavisi gören, yanıklı ve/veya diyabetik hastalarda infeksiyonlar oluşturur.

Biyofilm oluşturarak invaziv araçlara ve kistik fibrozisli hastaların hava yollarına adezyon gösterebilir (78). Hem endotoksin ve ekzotoksinleri nedeniyle hem de serumdaki bakterisidal faktörlere dirençliliği nedeniyle patojenitesi yüksek bir bakteridir.

P. aeruginosa, dış membran geçirgenlik özelliğinden ve efluks pompa aktivitesinden dolayı birçok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak düşük seviyede duyarlıdır. Klinik olarak halen etkin kullanılabilen antibiyotik grupları; florokinolonlar, aminoglikozidler, piperasilin, seftazidim, karbapenemler ve kolitsindir. Bunun yanında; çoklu direnç geliştirebilme özelliği yoğun bakım ortamında son derece belirgindir ve direnç gelişiminde, kullanılan antibiyotikler içerisinde en çok suçlanan kinolon grubu antibiyotiklerdir (72, 79-81). Kinolon kullanımının yıllar içerisinde artmasıyla birlikte çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşlarının sıklığında da artışlar tespit edilmiştir.

P. aeruginosa'da OprD porin kaybı sonucu imipenem direnci ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda; bu porin kaybının imipenem tedavisi esnasındaki hastaların %25-50'sinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (82, 83). *P. aeruginosa*'daki diğer önemli bir direnç

mekanizması da metallo-beta-laktamaz üretimidir. Bu beta-laktamazın üretimi sonucunda bakteri, tüm karbapenemlere ve tüm antipseudomonal beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Ancak, aztreonam etkinliği devam eder. ABD'de MYSTIC sürveyansı çerçevesinde izole edilen 589 *P. aeruginosa* suşunun duyarlılık oranları; aztreonam için %74, sefepim ve seftazidim için %87, siprofloksasin için %72, gentamisin ve imipenem için %84, levofloksasin için %69, meropenem için %88, piperasilin-tazobaktam için %91 ve tobramisin için %89 olarak bulunmuştur (72).

Acinetobacter baumannii; bugüne kadar 33 tür tanımlanmış olup, antibiyotiklere en fazla direnç oluşturan ve insan infeksiyonlarında en sık izole edilen tür *A. baumannii*'dir (izole edilen türlerin %90'dan fazlasını oluşturur). Toprak ve sularda yaygın olarak bulunan, çevre koşullarına son derece dayanıklı nonfermentatif gram-negatif bir kokobasildir. Bakteri, sağlıklı bireylerde kommensal olarak bulunur ve toplum kökenli infeksiyonlardan izole edilmesi çok nadirdir. Hastane kaynaklı olarak özellikle yoğun bakımlarda ve özellikle bağışıklığı baskılanmış, altta yatan hastalığı olan, invaziv girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış hastalarda; pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, cilt infeksiyonları, menenjit, peritonit ve sıklıkla kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olur. *A. baumannii*'nin biyofilm oluşturabilmesi bakteriyi antibiyotiklere karşı koruyabilmektedir (84).

Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen asinetobakter türlerinde en sık görülen direnç mekanizmaları beta-laktamazlar ve hücre duvarındaki efluks pompa sistemidir. Ayrıca; *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlar sayesinde kinolonlara ve aminoglikozitlere de direnç geliştirebilir (85).

Türkiye'de 13 yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 2002-2005 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömoni ve santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında etken olarak birinci sırada saptanmıştır (sırasıyla %29.2 ve %23.2). Akalın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında %24 ile en sık saptanan etken olarak bulunmuştur (86). Bunların ötesinde; *A. baumannii*, son zamanlarda çoğul direnç nedeniyle sıklıkla gündeme gelmekte olup, tüm dünyada, tedavisi en güç yapılan bakterilerden birisi haline gelmiştir (87).

Sonuç olarak; özellikle hastane ortamında gram-negatif bakterilerdeki direnç gelişimi gittikçe artan bir sorun olarak devam etmektedir. GSBL ve karbapenemaz

reten *Enterobacteriaceae* ailesi bakteriler, çoğul dirençli asinetobakter türleri ve çoğul dirençli *P. aeruginosa*; bu sorunda anahtar rol oynayan en önemli gram-negatif bakterilerdir. Her kullanıma giren antibiyotiğin, direnç gelişimi nedeniyle kısa sürede adeta kullanılamaz hale geldiği günümüzde; infeksiyon kontrol önlemlerinin ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının son derece önem taşıdığının bilinmesi gerekir. Bu bakterilerle ilgili sürveyans, geri bildirim ve infeksiyon kontrol çalışmalarının ciddi bir şekilde sürdürülmesi yanında sağlık personeli ile idari birimler arasında iç birliği yapılması; sorunun kontrol altına alınabilmesi (belki de ortadan kaldırılabilmesi) açısından son derece önemlidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 20.03.2019 tarih ve 2019/205 sayılı karar no ile Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u kararı ile, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (ERÜTFH) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na bağlı yoğun bakım ünitesinde Ocak 2014-Aralık 2018 yılları arasında yatan hastalar üzerinden yapıldı. Hastaların dosyalarına ulaşılarak, anestezi yoğun bakım ünitesi hasta takip formu ve hemşire bakım planı ayrıca enfeksiyon kontrol komitesinin kayıtları retrospektif olarak incelenerek anestezi yoğun bakım ünitesinde ortaya çıkan enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıkları değerlendirildi.

Enfeksiyon tanısı alan hastalar için her hafta rutin olarak gönderilen kültürler (kan, endotrakeal aspirat, yara, idrar), enfeksiyon hastalıkları kliniği ve enfeksiyon kontrol komitesi hemşireleri tarafından rutin yapılan kontrollere bağlı istenen kültür ve laboratuvar sonuçları yine bu klinik tarafından hasta muayenesi ve görüntüleme sonuçlarıyla beraber değerlendirilerek enfeksiyon tanıları konulmuştur.

Hastane kaynaklı enfeksiyonların tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte, CDC kriterleri ve yakın zaman önce yayınlanan bir uzlaşi konferansı HKE kriterlerine dayanılarak kondu (88).VIP tanısı için enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda önce derin trakeal aspiratın mikroskopik analizi yapıldı. Gram boyalı preparat X 100 büyütmede değerlendirildiğinde 2 epitel hücresi olan örnekler, üst solunum yolu örneği olarak kabul edilerek değerlendirilmeye alınmadı. Gram boyalı preparatın X 100 büyütmesinde makrofaj ve 2 nötrofil içermesi enfeksiyon lehine değerlendirilerek örneğin kültürü yapıldı. Derin trakeal aspiratın kantitatif kültüründe

koloni oluşturan birim (kob)/mL saptandı. Derin trakeal aspiratta 105-106 kob/mL, bronkoalveolar lavaj (BAL) kantitatif kültüründe 104-105 kob/mL mikroorganizma olması pozitif kültür için eşik değer olarak kabul edildi ve akciğer grafisi ya da akciğer bilgisayarlı tomografisini içeren diğer laboratuvar bulguları ile birlikte pnömoni olarak değerlendirildi.

İdrar yolları enfeksiyonunun klinik bulguları varlığında, idrarda lökosit esteraz veya nitrat pozitifliği, ≥ 3 lökosit bulunması veya ikiden fazla mikroorganizma yokluğunda kantitatif kültürde ≥ 105 kob/mL mikroorganizma varlığı veya ardışık 2 idrar kültüründe ≥ 102 kob/mL koloni sayısı idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

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

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

Hastalar yatışlarının ilk günü fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmektedir. Hastaların ana yatış nedenleri kayıt altına alınmakta ve YBÜ'nde yattıkları süre zarfında günlük ateş, fizik muayene bulguları, anormal olan laboratuvar bulguları, hastalara uygulanan invaziv girişimler, antibiyotik tedavileri kayıt edilmektedir. Çalışmamızda 2014-2018 yılları arasında yoğun bakım ünitemizde yatan 2906 hastanın kayıtlarına ulaşılmış olup ve 18 yaşın üzerinde olup yoğun bakım ünitemize kabul edilen, 48 saatten daha uzun süre kalan ve kabul sırasında fizik muayene, kültür ve laboratuvar sonuçları sonrası enfeksiyonu olmayan 206 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik ve diğer verileri ERÜTFH otomatize bilgi sisteminden alındı. Bunlar hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi, yatış tanısı, yoğun bakımda yattığı süre, mekanik ventilasyona bağlı kaldığı süre, entübe kaldığı süre, trakeostomize kaldığı süre, geçirdiği operasyonlar, yandaş hastalıkları (böbrek yetmezliği, diabetes

mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon), kabul edildikleri klinik, H2 reseptör antagonisti kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immünsüpresif ajan kullanımı, invaziv girişimler (santral venöz katater, diyaliz katateri, periferik venöz katater), diyaliz öyküsü, enfeksiyonun görülme yeri, kültürde üreyen mikroorganizma türü, mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumunu içeriyordu. Bu kayıtlara göre hastalardaki enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıkları karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ele alınmıştır. Kategorik yapıdaki risk faktörlerinin belirlenmesinde ki-kare testi kullanılmış olup, sayısal verilerin değerlendirilmesinde ikili gruplarda bağımsız t-testi kullanılmıştır. Hesaplamalar SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, ABD) (20.0) programında yapılmış ve istatistik test sonuçlarında anlamlılık düzeyi olarak ($p < 0,05$) kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Ocak 2014 – Aralık 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların enfeksiyon verileri retrospektif taranarak yapıldı. Çalışmaya bu 5 yıllık sürede Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen ve 18 yaşın üzerinde olup, 48 saatten daha uzun süre kalan ve kabul sırasında fizik muayene, kültür ve laboratuvar sonuçları sonrası enfeksiyonu olmayan hastalar dahil edildi. Toplam 2906 hasta dosyası incelendi, etken mikroorganizma izole edilen 206 hasta çalışmaya dahil edildi. Beş yılın enfeksiyon hızı %25.4 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen 206 hastanın demografik verileri, YBÜ'ye kabulündeki APACHE II skorları, YB yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Demografik veriler	N (%)
Erkek	119 (57,8)
Kadın	87 (42,2)
Yaş (ort.yıl $\pm$ SD)	56,18 $\pm$ 20,45
APACHE II Skoru (ort. $\pm$ SD) (min-max)	16,78 $\pm$ 6,01 (3 - 36)
YB yatış süresi (ort.gün $\pm$ SD) (min-max)	35,79 $\pm$ 27,72 (5 - 200)
MV süresi (ort.gün $\pm$ SD) (min-max)	24,16 $\pm$ 21,83 (0 - 120)

APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi-II, MV: Mekanik ventilasyon

Hastaların komorbiditeleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların komorbid durumlarının dağılımı

Değişkenler	n=206 (%)
Hipertansiyon	57 (27,7)
Diyabetes mellitus	39 (18,9)
Kronik böbrek yetmezliği	37 (18)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	27 (13,1)
Konjestif kalp yetmezliği	22 (10,7)
Malignite	21 (10,1)
Obezite	14 (6,8)

Hastalara YBÜ enfeksiyonu tanısı konulmadan önce uygulanan invaziv işlemler Tablo 3’de gösterildi.

Tablo 3. Hastalara uygulanan invaziv girişimler

Invaziv girişimler	n =206 (%)
Santral venöz kateter	170 (82,5)
Mekanik ventilasyon	182 (88,3)
Üriner kataterizasyon	204 (99)
Entübasyon	171 (83)
Nazogastrik sonda	146 (70,9)
Trakeotomi	91 (44,2)
Hemodiyaliz katateri	37 (18)
Toraks tüpü	33 (16)
Bronkoskopi	30 (14,5)
Drenaj katateri	49 (23,8)
Perkütan endoskopik gastrotomi	13 (4,3)

4.1.Yoğun Bakım Ünitesinde Üreyen Etken Mikroorganizmalar

Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıllık periyotta 206 hastada 240 enfeksiyon tanısı konulup 290 enfeksiyon etkeni üremiştir. Enfeksiyon etkeni olarak da en sık gram-negatif bakteriler izole edilmiş olup gram-negatif bakteriler içerisinde de en sık *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* izole edildi. Gram-pozitif bakteriler içerisinde en sık *Enterococcus species* ve *Staphylococcus aureus* izole edildi.

Yoğun bakım yatışını takiben gelişen enfeksiyon etkenleri arasında *Acinetobacter baumannii* 91 hastada (% 31,3) tespit edilerek en sık karşılaşılan etken olduğu görüldü.

Klebsiella pneumoniae ve *Pseudomonas aeruginosa* ise sırasıyla 40 hastada (%13,7) ve 37 hastada (%12,7) ikinci ve üçüncü en sık görülen etkenler oldu (Tablo 4).

Tablo 4. Anestezi YBÜ’de beş yıllık periyotta saptanan enfeksiyon etkenleri

Etkenler	n=290 (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	91 (31,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40 (13,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37 (12,7)
<i>Escherichia coli</i>	37 (12,7)
<i>E.species</i>	11 (3,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (3,1)
<i>E.faecalis</i>	7 (2,4)
<i>E.faecium</i>	4 (1,3)
<i>Candida Albicans</i>	7 (2,4)

Başlıca etken olarak üreyen mikroorganizmalar gram-negatif, gram -pozitif mikroorganizmalar ve mantarlar olarak ayrıldı ve yıllara göre dağılımı Tablo 5, 6 ve 7’de gösterildi.

Tablo 5. Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-negatif mikroorganizmaların yıllara dağılımı

Etken	2014 n=102 %	2015 n=29 %	2016 n=46 %	2017 n=69 %	2018 n=55 %
<i>A.baumanii</i>	32 (31,4)	8 (27,6)	14 (30,4)	17 (24,6)	20 (36,4)
<i>K.pneumoniae</i>	10 (9,8)	7 (24,1)	9 (19,6)	10 (14,5)	4 (7,3)
<i>P.aeruginosa</i>	14 (13,7)	2 (6,9)	3 (6,5)	13 (18,8)	5 (9,1)
<i>E.coli</i>	11 (10,7)	4 (13,7)	4 (8,7)	10 (14,5)	8 (14,5)
<i>E.cloacae</i>	-	-	2 (4,3)	2 (2,9)	-
<i>Serratia spp.</i>	-	-	-	2 (2,9)	2 (3,6)
<i>S.maltophilia</i>	2 (2)	-	-	-	1 (1,8)

Tablo 6. Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-pozitif mikroorganizmaların yıllara dağılımı

Etken	2014 n=102 %	2015 n=29 %	2016 n=46 %	2017 n=69 %	2018 n=55 %
<i>E.species</i>	6 (5,9)	1 (3,4)	1 (2,2)	2 (2,9)	1 (1,8)
<i>S.aureus</i>	1 (1,0)	1 (3,4)	1 (2,2)	6 (8,7)	-
<i>E.faecalis</i>	-	1 (3,4)	1 (2,2)	2 (2,9)	3 (5,5)
<i>E.faecium</i>	2 (2,0)	-	1 (2,2)	1 (1,4)	-

Tablo 7. Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu mantarların yıllara dağılımı

Etken	2014 n=102 %	2015 n=29 %	2016 n=46 %	2017 n=69 %	2018 n=55 %
<i>C.albicans</i>	5 (4,9)	1 (3,4)	-	-	1 (1,8)
<i>C.glabrata</i>	1 (1,0)	-	-	1 (1,4)	2 (3,6)
<i>C.parapsilosis</i>	3 (2,8)	-	-	-	-

Hastalarda gelişen enfeksiyonların etken mikroorganizmalarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranları Tablo 8’de gösterildi. Buna göre üç etken mikroorganizmada GSBL üretimi olduğu görüldü. Bu mikroorganizmalar; 37 *E.coli* üremesinin 4’ü (%10,8), 40 *K.pneumoniae* üremesinin 2’si (%5) ve 2 *K.oxytoca* üremesinin 1’i (%50) olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda gelişen enfeksiyonların etken mikroorganizmalarının GSBL üretim oranları

Etken Mikroorganizma	GSBL pozitif/toplam (%)
<i>E.coli</i>	4/37 (10,8)
<i>K.pneumoniae</i>	2/40 (5)
<i>K.oxytoca</i>	1/2 (50)

4.2.Enfeksiyonların Sistemlere Göre Dağılımı

Yoğun bakım ünitesinde beş yıl boyunca 206 hastada görülen 240 hastane enfeksiyonunun sistemlere göre dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Yıllara ve sistemlere göre enfeksiyon dağılımları

TARİH	2014	2015	2016	2017	2018	n (%)
Sistemlere göre enfeksiyonlar						
Pnömoni						110
VİP	22	11	14	18	19	84 (40.7)
NP	11	2	4	6	3	26 (12.6)
Üriner Sistem Enf.						26
İYE	7	1	1		1	10 (4.8)
KİÜSE	3	3	3	2	5	16 (7.7)
Dolaşım Enfeksiyonu						66
KİKDE	21	7	8	9	8	53 (25.7)
Primer KDE	2		2	6	3	13 (6.3)
CAE						21
Yüzeyel	2	1	4	5	1	13 (6.3)
Derin	3		2		2	7
Organ Boşluk				1		1
Deri ve derialtı enfeksiyonu						10 (4.8)
Cilt enfeksiyonu	4	1		3	1	9
Dekübit enf	1					1
Solunum Sistemi Enf.						5
Ampiyem	1		2		1	4
Trakeobronşit					1	1

VİP; Ventilatör ilişkili pnömoni, NP; Nozokomiyal pnömoni, KİKDE; Katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, Primer KDE; Primer kan dolaşım enfeksiyonu, ÜSE; üriner sistem enfeksiyonu, İYE; İdrar yolu enfeksiyonu, KİÜSE; Katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, CAE; Cerrahi alan enfeksiyonu

Nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen etken mikroorganizmaların sistemlere göre dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Enfeksiyon etkenlerinin sistemlere göre dağılımı

Etken	VİP Sayı (%)	NP Sayı (%)	KİKDE Sayı (%)	PrimerKDE Sayı (%)	CAE Sayı (%)	YDE Sayı (%)	ÜSE Sayı (%)
<i>A.baumannii</i>	46 (54,7)	10 (43,4)	14 (26,4)	3 (23)	5 (23,8)	4 (40)	1 (3,8)
<i>K.pneumoniae</i>	10 (11,9)	6 (26)	9 (16,9)	1 (7,6)	5 (23,8)	2 (20)	4 (15,3)
<i>P.aeruginosa</i>	19 (22,6)	3 (11,5)	3 (5,6)	2 (15,3)	3 (14,2)	-	5 (19,2)
<i>E.coli</i>	7 (9,2)	2 (8,6)	7 (13,2)	2 (15,3)	8 (38)	2 (20)	8 (30,7)
<i>S.aureus</i>	2 (2,6)	1 (4,3)	3 (5,6)	2 (15,3)	1 (4,7)	-	-
<i>E.species</i>	-	-	2 (3,7)	-	1 (4,7)	1 (10)	7 (26,9)
<i>E.faecalis</i>	-	-	5 (9,4)	1 (7,6)	-	-	-
<i>E.faecium</i>	-	-	3 (5,6)	-	-	1 (10)	-
<i>C.albicans</i>	-	-	3 (5,6)	-	1 (4,7)	1 (10)	-

4.3.Etken Mikroorganizmaların Antibiyotik Dirençleri

Nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11.Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-negatif bakterilerin antibiyotik dirençleri

TARİH	2014	2015	2016	2017	2018
MO	A.B K.P P.A E.C	A.B K.P P.A E.C	A.B K.P P.A E.C	A.B K.P P.A E.C	A.B. K.P P.A E.C
	D/N D/N D/N D/N	D/N D/N D/ND/N	D/N D/N D/N D/N	D/N D/N D/N D/N	D/N D/N D/N D/N
	% % % %	% % % %	% % % %	% % % %	% % % %
Amikasin	32/32 3/10 3/14 - (100) (33,3) (21,4)	6/8 - - - (85,7)	12/14 3/9 - 2/4 (85,7) (33,3) (50)	15/17 3/10 - - (88,2) (30)	19/20 1/4 - - (95) (25)
Kolistin	1/32 1/1 - - (3,1) (100)	- - - -	1/14 1/2 - - (7,1) (50)	- 2/5 - - (40)	- 1/1 - - (100)
Sefepim	32/32 3/8 4/14 - (100) (37,5)(28,6)	8/8 2/3 - - (100) (66,7)	6/6 4/9 2/3 3/3 (100)(44,4)(66,7)(100)	5/5 7/10 - 3/10 (100)(70) (30)	6/6 1/4 - 1/5 (100)(25) (20)
Sefotaksim	4/5 1/7 - - (80) (14,3)	- 2/4 - - (50)	- 5/8 - - (62,5)	- 4/6 - 7/10 (66,7) (70)	- - - 1/4 (25)
Seftazidim	32/32 2/2 6/14 - (100) (100)(42,9)	8/8 - - - (100)	5/5 - 2/3 - (100) (66,7)	5/5 3/4 1/13 2/3 (100)(75) (7,7)(66,7)	8/8 1/1 - 2/3 (100)(100) (66,7)
Siprofloksasin	32/32 5/9 4/14 3/8 (100)(55,6)(28,6)(37,5)	8/8 2/4 - 1/2 (100) (50) (50)	14/14 3/9 - 3/4 (100) (33,3) (75)	16/17 7/10 - 6/10 (94,1) (70) (60)	20/20 1/4 - 1/7 (100) (25) (14,3)
Gentamisin	32/32 - 2/5 1/2 (100) (40) (50)	8/8 - - - (100)	12/14 - 1/2 - (85,7) (50)	9/17 1/6 - - (52,9)(16,7)	19/20 1/1 1/4 - (95) (100) (25)
Imipenem	32/32 2/3 10/12 1/3 (100)(66,6)(83,3)(33,3)	7/7 1/2 - - (100) (50)	11/11 1/6 2/2 - (100) (16,7)(100)	16/16 3/5 - - (100) (60)	19/19 1/2 2/3 - (100)(50)(66,7)
Levofloksasin	32/32 - 2/3 - (100) (66,7)	7/7 - - - (100)	11/11 - - - (100)	16/17 2/3 - - (94,1) (66,6)	8/8 - - - (100)
Meropenem	32/32 3/4 11/12 1/2 (100) (75) (91,6) (50)	8/8 2/2 - - (100) (100)	14/14 2/7 2/2 - (100) (28,6)(100)	16/16 4/7 - - (100) (57,1)	20/20 1/2 2/3 - (100) (50) (66,7)
TMP-SMX	29/32 - - 1/2 (90,6) (50)	8/8 - - - (100)	11/13 - - - (84,6)	15/17 2/4 - - (88,2) (50)	20/20 1/1 - - (100)(100)
Tigesiklin	29/32 1/1 - - (90,6) (100)	4/8 - - - (50)	4/14 1/2 - - (28,6) (50)	4/16 2/5 - - (25) (40)	11/20 - - - (55)

D; Direnç, A.B; A.baumanii, K.P; K.pneumonia, P.A; P.aeruginosa, E.C; E.coli

Tablo 12. Nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu gram-pozitif bakterilerin antibiyotik dirençleri

TARİH	2014			2015			2016			2017			2018		
MO	E.S D/N %	S.A D/N %	E.F D/N %	E.S D/N %	S.A D/N %	E.F D/N %	E.S D /N %	S.A D/N %	E.F D/N %	E.S D/N %	S.A D/N %	E.F D/N %	E.S D/N %	S.A D/N %	E.F D/N %
Ampisilin	4/6 (66,6)	-	1/2 (50)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	-	2/6 (33,3)	1/1 (100)	-	-	
Metisilin	-	-	-	-	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	-	-	2/6 (33,3)	-	-	-	
Vankomisin	1/5 (20)	-	1/2 (50)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)	-	-	
Teicoplanin	1/6 (16,6)	-	1/2 (50)	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)	-	-	

D; Direnç, MO: Mikroorganizma, E.S; Enterococcus species, S.A; Staphylococcus aureus, E.F; Enterococcus faecium

Nozokomiyal enfeksiyon tanılarıyla beş yıl boyunca takip edilen 206 hastanın yoğun bakımdan çıkış durumuna bakıldığında; 17 hasta (%8.2) şifa ile taburcu edilirken 132'si (%64) hayatını kaybetti, 57 hasta ise (%27,6) ilgili kliniğe transferi sağlanmıştır.

Tablo 13. Hasta çıkış dağılımı

	Taburcu	Transfer	Eksitus
Toplam(n,%)	17 (8,2)	57 (27,6)	132 (64)

5. TARTIŞMA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 2014-2018 tarihleri arasında verilerine ulaşılan 2906 hastadan 206'sı hastane enfeksiyonu tanısı almıştı. Enfeksiyon hızı ise 25.4/1000 hasta günü idi. En sık rastlanan enfeksiyonlar; VİP (%40.7), KİKDE (%25.7), NP (%12.6), ÜSE (%12.6), CAE (% 10.1), primer KDE (%6.3), YDE (%4.8) olarak saptandı.

Çalışmamızda ayrıca YBÜ'de beş yıllık süreçte enfeksiyon etkeni olarak en sık gram-negatif bakteriler izole edildi. Gram-negatif bakteriler içerisinde ise en sık izole edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* idi. Daha az sıklıkta gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus species* ve *Staphylococcus aureus* izole edildi.

Yoğun bakım ünitelerinde tıbbi teknoloji ve yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde, daha önce kaybedilebilecek pek çok hastanın yaşatılabilmesi mümkün olmuştur. Ancak tanı ve tedaviye yönelik olarak yapılan invaziv işlemler (mekanik ventilasyon, santral ve üriner katater, intravasküler yollar, kardiyovasküler monitörizasyon v.b) hastaların yandaş hastalıkları ve uygulanan tedaviler (sedatifler, antiasitler, H2 reseptör antagonistleri immunsupresif tedaviler) hastaların immün sisteminin zayıflamasına neden olmakta ve HKE gelişim riskini artırmaktadır (89). Ayrıca yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte hastalar YBÜ'de daha uzun süre kalmakta, bu ise hastaların mikroorganizmalarla kolonizasyon ve takiben enfeksiyon gelişim riskini artırmaktadır. Hastanenin diğer bölümlerinde ortalama %5 olan HKE oranı, YBÜ'lerde yatan hastalarda %30-52'ye çıkmaktadır (89).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi YBÜ’de 2004-2008 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmasında enfeksiyon hızı 58/1000 hasta günü olarak saptanmıştır (90). Avrupa’da yapılan “European Prevalence of Infections in Intensive Care (EPIC)” çalışmasında enfeksiyon hızı, 17 ülkeden 1417 erişkin yoğun bakım ünitesinde 10.038 hastanın 2064’ünde gelişen 2485 enfeksiyon ile %24.7 olarak bildirilmiştir (10).

İnan ve ark. (91) tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmada ise HKE oranları %1.6 ve %47.4 arasında değişmekle birlikte en yüksek oranlar sırasıyla reanimasyon 1 (%47.4) ve reanimasyon 2 (%44.6)  nitelerinde saptanmıştır. Taş ve ark.’nın (92) 2014-2016 yılları arasında Ankara Ulus Devlet Hastanesi’nde yaptıkları çalışmada ise HKE oranları YBÜ’de %34.31-13.14 arasında değişmiş olup her geçen yıl azaldığı gözlemlenmiştir.

Ünitemizde beş yıllık enfeksiyon hızı bahsedilen yurt içi çalışmaların, bir kısmından yüksektir. Bunun en önemli nedenlerinden biri YB ’ye alınan hastaların yüksek APACHE II skorlarının olması ve bu nedenle yoğun bakım ünitemizin yüksek ölüm riski ile kabul edilen hastalardan oluşmasıdır. Ayrıca postoperatif olarak kabul edilen cerrahi operasyon geçirmiş hasta sayısının çokluğu, hastaların takibinde uygulanan invaziv girişimlerin sıklığı da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmada yoğun bakımda yattıkları sürece hastane enfeksiyonu gelişen 206 hastanın yaş ortalaması $56,18 \pm 20,45$ /yıl olarak bulundu. Hastane enfeksiyonu gelişen hastaların YBÜ’deki ortalama yatış süresi $35,79 \pm 27,72$ /gün (min 5 - max 200 gün) olarak tespit edildi.

Leone ve ark.’nın (93) 2003 yılında Fransa’da Marsilya yoğun bakım ve travma merkezinde yaptıkları çalışmada 553 üriner kataterli hastada, üriner sistem enfeksiyonu gelişmesinde risk faktörleri değerlendirilmiş olup hastane enfeksiyonu gelişiminde YB yatış süresinin (25.3 ± 15.9 /gün) enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu tespit edilmiştir. Girou ve ark.’nın (94) hastane enfeksiyonu gelişimi ve risk faktörlerini inceleyen vaka kontrol çalışmasında yatış süresini HKE gelişen hastalarda 14 gün daha uzun bulmuşlar (20.5 ± 27.3 /gün) , (6.0 ± 8.4 /gün) ve enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu saptamışlardır. Meksika’da Rosales ve ark.’nın (95) yoğun bakımlarda yaptıkları çok merkezli bir çalışmada elde edilen sonuçlar EPIC verileri paralelinde olup yaş (62.4 ± 17.8 /yıl) ve

yoğun bakımda yatış süresinin ($9 \pm 13.7/\text{gün}$) hem HKE gelişiminde hem de mortalite üzerinde anlamlı risk faktörleri olduğunu saptamışlardır.

Meriç ve ark. (96) yandaş hastalıkların bulunmasını enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörü olarak bulmamışlar, ancak ikiden fazla yandaş hastalığın olmasını mortalite üzerinde anlamlı bulmuşlardır. Aynı çalışmada mortalite için etkili bulunan risk faktörleri; 60 yaş üstü olma, yüksek APACHE II skoru, entübasyon ve santral venöz kataterizasyon, enfeksiyon gelişiminde etkili risk faktörleri ise; YBÜ'de 7 günden uzun süre kalma, sedasyon uygulanması, cerrahi girişim öyküsü ve solunum yetmezliği olarak bildirilmiştir.

APACHE II skoru, hastanın genel durumu, yaşı ve on iki fizyolojik ölçümün hastaneye kabulünü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skorunu dikkate alır. Bu üç gruptaki skorların toplanması APACHE II skorunu verir. Toplam skor mortalite oranı ile paralellik göstermektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda yüksek APACHE II skorunun enfeksiyon gelişimi için de risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların YB'a kabulündeki ortalama APACHE II skoru 16.78 ± 6.01 olarak hesaplanmıştır.

Yoğun bakımda enfeksiyon gelişimi mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. Çalışmamızda hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranı %64 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon gelişiminin yoğun bakımlarda mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalardan biri Çevik ve ark.'nın (97) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışma olup bu çalışmada enfeksiyon varlığının mortaliteyi 1.69 oranında arttırdığını saptamışlardır.

Enfeksiyon gelişimi açısından entübasyon önemli bir risk faktörüdür. Endotrakeal entübasyon konak savunma mekanizmalarını, öksürük ve mukosilyer aktiviteyi bozar. Özellikle mekanik ventilasyon sırasında ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde bu daha belirgindir. Yoloğlu ve ark.'nın (98) İnönü Üniversitesi'nde 2003 yılında dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde 454 hastada yaptığı bir çalışmada, 149 hastada 218 hastane kaynaklı enfeksiyon saptanmış ve enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olarak mekanik ventilasyon, üriner katater varlığı, entübasyon, total parenteral beslenme, enfeksiyon gelişimi öncesi antibiyotik kullanımı, nazogastrik sonda ve santral venöz kateter varlığı belirlenmiştir.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riski artmakta ve sıklığı %2 -70 oranında bildirilmektedir. Mekanik ventilasyon tek başına risk faktörü olsa da süresi esas problemdir (99).

Torres ve ark.'ları (100) yoğun bakım ünitesinde yatan, mekanik ventilasyon uygulanan bir hastada VİP gelişme oranının günlük %1-3 arasında değiştiğini saptamışlar ve mekanik ventilasyonun aynı hastada 30 günden uzun süreli uygulanması ile enfeksiyon oranının %66.8'e yükseldiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda mekanik ventilatör kullanım oranı %88.3 olarak tespit edildi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %49'unda VİP geliştiği saptandı.

Akalın ve ark.'ları (101) intravasküler katater ile ilişkili enfeksiyonların çoğunluğunun santral venöz katetere bağlı olduğunu ve sepsis gelişme riskinin ise periferik intravenöz katetere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Batı Avrupa'da 17 ülkede 1417 YBÜ'de eş zamanlı nokta prevalans olarak düzenlenen EPIC çalışmasında enfeksiyon gelişimi için tespit edilen risk faktörlerinden biri hastalara uygulanan girişimsel işlemler olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada yoğun bakım enfeksiyonu gelişimiyle ilişkili yedi risk faktörü belirlenmiştir; uzamış yatış süresi (>48 saat), travma varlığı, ülser profilaksisi, mekanik ventilasyon uygulaması, santral venöz, pulmoner arter ve üriner kateter varlığı (15).

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen HKE pnömonidir (102) .Yine EPIC çalışmasında hastaların %20.6'sında YB kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiş ve pnömoni %46.9, diğer alt solunum yolu enfeksiyonları %17.6, üriner sistem enfeksiyonu %17.6, hastane kaynaklı bakteriyemi ise %12 oranında rapor edilmiştir (15). EPIC çalışmasından 15 yıl sonra 2009 yılında 75 ülkede 1265 YBÜ'de yapılan EPIC II çalışmasında ise 13796 yetişkin hastanın 7087'sinde (%51) nozokomiyal enfeksiyon saptanmış, enfekte hastaların ise %64'ünde akciğerler en yaygın enfeksiyon alanı olarak bulunmuştur (1). HKP gelişimi için en önemli risk faktörü mekanik ventilasyon uygulaması ve endotrakeal entübasyondur (5). Bu nedenle HKP'lerin önemli bir kısmını ventilatör ilişkili pnömoni oluşturmaktadır. Alp ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada, Erciyes Üniversitesi YBÜ'lerinde takip edilen hastalarda gelişen HKP'lerin %76'sını VİP oluşturmaktaydı.

Mitharwal ve ark.'nın (104) 2016 yılında 198 hastada yaptıkları çalışmada YBÜ'lerinde en sık nozokomiyal enfeksiyon olarak VİP (%40) ve kan dolaşımı enfeksiyonu (%21) saptamışlardır. Türkiye'de yapılan 133 YBÜ'nün katıldığı çalışmada, HKB (%34), ÜSE (%33.3) ve pnömoni (%24.9) saptanmıştır. Çalışmamızda ise VİP (%40.7) en sık görülen HKE idi. KİKDE (%25.7) ise beş yıllık süreçte ikinci en sık HKE olarak tespit edildi. Katater ilişkili enfeksiyonlarda yoğun bakımdaki HKE'ler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu enfeksiyonların önlenmesinde optimal yaklaşımların neler olduğu henüz netlik kazanmamıştır.

Marschall (105) 2002-2003 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, katater enfeksiyonlarının önlenmesi için bilgisayar destekli bir takip protokolü uygulamış ve KİKDE oranının 1000 hasta günü için %7.8'den %3.9'a düştüğünü bildirmiştir.

YBÜ'lerde gelişen hastane enfeksiyon etkenleri hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı YBÜ'leri arasında farklılık gösterebilmekle birlikte, bu enfeksiyonların en bilinen özelliği dirençli patojenlerin sıklıkla rol oynadığı ve tedavilerinin güç olduğudur (106). Bu nedenle YBÜ enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin optimizasyonu için bu ünitelerdeki enfeksiyonlarda vücut bölgelerine göre etken profili ve bu etkenlerin antibiyotik direnç paternlerinin takibi önemlidir (107).

Salmanov ve ark.'nın (108) Kiev'de Ocak 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında 642 hastada yaptıkları çalışmada en sık izole edilen etkenler sırasıyla *K. Pneumoniae* (%21.8), *A.baumanii* (%14.3), *P. Aeruginosa* (%12.4) ve *E.coli* (%9.4) olarak saptamışlardır.

Pseudomonas aeruginosa, *S.aureus*, *A.baumanii*, *E.coli* ve *Klebsiella spp.* ülkemizde en sık YBÜ enfeksiyon etkenleridir (109). Dikici ve ark.'nın (110) yapmış oldukları çalışmada izole edilen etkenlerin %64.2'si gram-negatif bakteri, %27.3'ü gram-pozitif bakteri ve %8.5'i *Candida spp.* idi. En sık izole edilen üç etken sırasıyla *A.baumanii*, *S.aureus* ve *E.coli* iken, üç yıllık sürede her yıl *A.baumanii* ilk sırada yer almıştır. Erdinç ve ark.'nın (111) yaptıkları çalışmada ise en sık izole edilen mikroorganizmaların *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterococcus spp.* ve *S.aureus* olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda en sık izole edilen mikroorganizmalar sırayla; *A.baumanii* (%31.3), *K.pneumoniae* (%13.7), *P.aeruginosa* (%12.7), *E.coli* (%12.7), *E.species* (%3.7), *Staphylococcus aureus* (%3.1), *Enterococcus faecalis* (%2.4), *Candida albicans* (%2.4) idi.

Etken mikroorganizmalar sistem enfeksiyonlarına göre de değişmektedir. VİP ve ÜSE’de sıklıkla gram-negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli* etken olarak izole edilirken, kan dolaşımı ve cerrahi alan enfeksiyonlarında gram-pozitif bakteriler, KNS, *S.aureus* ve *Enterococcus spp.* etken olarak görülmektedir (107).

Gürbüz ve ark.’nın (112) Pamukkale Üniversitesi’nde yaptığı bir başka çalışmada 2007-2008 yılları arası dönemde VİP’de en sık etken *A.baumanii* ve *Pseudomonas spp.*, bakteriyemilerde ise KNS ve *S.aureus*’u en sık etken olarak saptamışlardır. Namıduru ve ark.’nın (113) VİP’si olan 140 hastada yapmış oldukları çalışmada *P.aeruginosa* (%33.9), *S.aureus* (%30), *A.baumanii* (%26.1), and *E.species* (%4.3) etken olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda sistem enfeksiyonlarına göre etken mikroorganizmalar VİP’de *A.baumanii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* en sık etken saptanmıştır. KİKDE’de *A.baumanii*, *K.pneumoniae* ve *E.Coli*, NP’de en sık etken olarak *A.Baumannii* ve *K.pneumoniae* saptanmıştır. ÜSE’de *E.coli*, *E.species* ve *P.aeruginosa*, CAE’de *E.coli*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* en sık etken saptanmıştır. YDE’de ise en sık etken olarak *A.baumannii* izole edilmiştir.

Birçok çalışmadan farklı olarak bu çalışmada beş yıllık süreçte kan dolaşımı ve cerrahi alan enfeksiyonlarında da en sık gram-negatif mikroorganizmalar saptanmıştır. ÜSE’de ise *E.coli* ile neredeyse eşit oranda *E.species* üremesi saptanması dikkat çekiciydi. İzole edilen etkenlerin sadece %3.1’ini *S.aerus* oluşturmaktaydı, 2004-2008 tarihleri arasında üniversitemizde yapılan çalışmadaki oran %17,9 olarak bildirilmiştir. MRSA oranı ise önceki çalışmada %80.6 iken çalışmamızda %50’ye gerilemiştir. Kramer ve ark.’nın (114) 2007-2016 yılları arasında, 1218 YBÜ’de ve 1556 hastada yaptıkları çalışmada MRSA oranlarının tüm nozokomiyal *S.aerus* enfeksiyonlarında (%32.8 den %20’ye) ve kan dolaşım enfeksiyonlarında (%38.7’den %19.8’e) azaldığını saptamışlardır.

Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen patojenlerde en önemli sorun antibiyotik direnci ve yıllar içinde bu direncin artmasıdır. Dirençli suşların hastane ortamında kolonizasyonu ve sağlık çalışanları tarafından yapılan çapraz kontaminasyon sorunu giderek artmaktadır. Antibiyotik direnci hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler için önemli bir sorundur. Arda ve ark.'nın (115) 1995-1999 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinden en sık izole edilen patojenler olan *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıklarında, yıllar içinde tüm antibiyotiklere karşı duyarlılıkta belirgin bir azalma olduğunu saptamışlardır.

Gür ve ark.'nın (116) Türkiye'de yaptığı çok merkezli bir çalışmada *Pseudomonas* türleri çalışılan antibiyotiklere oldukça dirençli bulunmuş, en etkili antibiyotiğin siprofloksasin (%84.2) ve tikarsilin-klavulonik asit (%50) kombinasyonu olduğu bildirilmiştir. Aksaray ve ark.'nın (117) yine Türkiye'de yaptığı bir başka çok merkezli çalışmada amikasin, imipenem, piperasilin-tazobaktam *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili antibiyotik olduğu, sefepim, seftazidim ve siprofloksasinin ise %43 duyarlılık oranı olduğu bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızda *Pseudomonas* türlerine en etkili antibiyotik amikasin ve siprofloksasin olarak saptanmış olup meropenem ve imipenem'e belirgin bir direnç gelişimi söz konusudur.

Rosenthal ve ark.'nın (118) 'International Nosocomial Infection Control Consortium'(INICC)'nin 2004-2009 yılları arasında 36 ülkede 422 YB'den aldığı verileriyle ABD'nin verilerini karşılaştırdıkları çalışmada diğer ülkelerden izole edilen mikroorganizmaların direnç oranları ABD'ye göre belirgin yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda en sık enfeksiyon etkeni olarak saptanan *A.baumannii* ülkemizde ve dünyada antibiyotiklere hızla direnç kazanması nedeniyle önemli bir sorun haline gelmiş gram negatif kokobasildir (119). 1990 yılından itibaren yapılmış çalışmalarda direnç oranlarının giderek arttığı, rutinde sık kullanılan penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi pek çok antibiyotiğe yüksek oranda direnç geliştiği görülmektedir (120).

Yoğun bakım ünitemizde 2004-2008 yılları arasında yapılan çalışmada *P.aeruginosa*'nın yıllara göre amikasin, siprofloksasin ve seftazidime karşı direnç oranlarında artış, gentamisine ilk üç yıl direnç saptanmazken son yılda %66.7 direnç saptanmıştır. *A.baumannii*'de ise kolistin ve tigesiklin direnci tespit edilmemiş olup

imipenem, meropenem direnç oranlarında belirgin artış saptanmıştır (90).

Uğur ve ark.'nın (121) 2015-2018 yılları arasında yaptığı üç yıllık direnç profili izlemesinde *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* suşlarında en etkili antibiyotiklerin sırasıyla kolistin (%95) ve amikasin (%79) olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda *A.baumannii* suşlarına en etkili antibiyotikler kolistin (%95.7) ve tigesiklin (%43.3) olarak saptandı. Diğer çalışılan antibiyotiklerden sefotaksim %80, gentamisin %88, TMX-SMX %92, levofloksasin %99, siprofloksasin %99, sefepim, seftazidim, imipenem, ve meropenem direnci %100 olarak saptandı.

Çalışmamızda da saptandığı gibi farklı araştırmacılar *A.baumannii* izolatlarına kolistin en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu bildirmişlerdir (122).

Çalışmamızda %100 oranında saptanan imipenem direnci ülkemizde daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek orana sahiptir. Güriz ve ark.'nın (123)1999 yılında yaptığı çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter spp.* izolatında imipeneme direnç bulunmazken, Özdemir ve ark.'nın (124) yaptıkları çalışmada direnç oranını %70, Kurtoğlu ve ark.'nın (120) çalışmasında ise %83 olarak saptamışlardır, Rhomberg ve ark. (125) tarafından 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir. *A.baumannii* suşlarına en etkin antibiyotiklerden biri olan imipeneme direnç oranlarının bu denli yüksek olması YBÜ enfeksiyonlarında tedavi oranını düşürmektedir. Özdemir ve ark.'nın (126) çalışmasında *A.baumannii* suşlarında %37 oranında amikasin direnci bildirilmiştir. Çalışmamızda amikasine %92.3 oranında bir direnç gelişimi söz konusudur.

Özdemir ve ark.'nın (126) çalışmasında hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E.coli* kökenlerinde en fazla direncin sefoksitine (%21), *K.pneumoniae* kökenlerinde ise seftazidime (%13) karşı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise *K.pneumoniae* suşlarında direnç profili seftazidim %85.7, levofloksasin %66.6, TMP-SMX %60, kolistin %55.5, meropenem %54.5, tigesiklin %50, siprofloksasin %50, sefepim %50, sefotaksim %48, imipenem %44.4 olarak saptandı.

Avrupa ülkelerinde *E.coli* direncinin araştırıldığı bir çalışmada, 3.kuşak sefalosporin direnci %40, aminoglikozid direnci %20-38, aminopenisilin direnci %70 üzerinde

saptanmıştır (127). Ülkemizde YBÜ’lerde yapılan çalışmalarda *E.coli*’nin seftazidime direnç oranları yüksek rapor edilmiştir. Türkiye’de siprofloksasin direnci %18.8-33 arasında değişmektedir (128). Çalışmamızda *E.coli* suşlarında direnç oranları, seftazidim %66.7, sefotaksim %57.1, amikasin %50, meropenem %50, TMP-SMX %50, gentamisin %50, siprofloksasin %45.1, sefepim %38.8, imipenem %33 olarak saptandı.

S.aureus insan bakteriyel patojenlerinin en virulan olanlarından biridir. Çeşitli çalışmalarda endokardit, yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve pnömoninin nedeni olarak bu organizma belirtilmiştir (129). *S.aureus* için metisilin direnci tüm dünyada major problemdir. Avrupadaki birçok YBÜ’de metisilin direnci %50’nin üzerindedir ve en yüksek direnç güney avrupa ülkelerinde görülmüştür. Çalışmamızda *S.aureus* için ampisiline karşı %50, metisiline karşı ise %50 oranında direnç saptandı, vankomisine ve teikoplanine karşı direnç saptanmadı.

Enterococcus spp. için glikopeptid direnci, tedavi seçeneklerini neredeyse kaldıran bir durumdur. VRE ilk kez 1988 yılında Fransa ve İngiltere’den bildirilmiş, daha sonra pek çok ülkede saptanmıştır. Yıllar içinde VRE hızla artış göstermiştir (130). CDC’ye bağlı NNIS’ye bildirilen yoğun bakım ünitesi VRE enfeksiyonu 1989’da %0.4 iken 1993’te 13.6 çıkmış yani 34 kat kadar artış göstermiştir.

Ülkemizde vankomisin dirençli ilk *Enterococcus faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi’nden bildirilmiş ve bunu diğer hastaneler izlemiştir. Ülkemiz hastanelerinde aşırı antibiyotik tüketimi, hastane kaynaklı VRE enfeksiyonlarının yakın gelecekte önemli boyutlara ulaşabileceğini göstermektedir (116). Aralık 2000’de NNIS’a bildirilen yoğun bakım enterokok izolatlarının %26.3’ü vankomisin dirençli bulunmuştur (131). Çalışmamızda daha çok ÜSE olan hastalarda saptanan Enterokok suşlarında en yüksek direnç oranı %72.7 ile ampisiline, en düşük direnç oranı ise %37.5 ile vankomisine ve %33.3 ile teikoplanine karşı olmuştur. Mitharwal ve ark.’nın (104) 2016 yılında 198 hastada yaptıkları çalışmada *S.aerus* için metisilin direncini %35, Enterokoklarda ise vankomisin direncini %50 olarak rapor etmişlerdir.

6. SONUÇ

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

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

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

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki hastalarda gelişen hastane enfeksiyonları, etken patojenler, antibiyotik dirençleri ve duyarlılıklarının saptanmasını amaçladığımız bu çalışmamızda;

Çalışmaya 2014 - 2018 tarihleri arasında hastane kaynaklı enfeksiyon tanısı konulan

119'u erkek (%57,8), 87'si kadın (%42,2) cinsiyet olmak üzere toplam 206 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

1. Yoğun bakım ünitemizdeki beş yıllık enfeksiyon hızı 25.4/1000 hasta günü olarak saptanmıştır.
2. 2014-2018 yılları arasında görülen sırasıyla en sık üç enfeksiyon; ventilatör ilişkili pnömoni, katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, nozokomiyal pnömoni ve aynı oranda üriner sistem enfeksiyonudur.
3. Çalışmamızda en sık izole edilen ilk üç etken mikroorganizma; *A.baumannii*, *K.pneumoniae* ve aynı sayılarda *P. aeruginosa* ve *E.coli* olmuştur. 2018 yılında 2014 yılına göre dört etken için anlamlı azalış saptanmıştır.
4. *A.baumannii*'nin kolistin duyarlılığı %95.7 olarak bulunmuş olup bu oranın beş yıl boyunca azaldığı saptanmıştır. En yüksek direncin (%99-100) görüldüğü antibiyotikler; sefepim, seftazidim, siprofloksasin, imipenem, levofloksasin ve meropenem karşı olmuştur.
5. *K.pneumoniae* suşlarında en yüksek direnç %85.7 ile seftazidime, en düşük direnç ise %44.4 ile imipenem karşı olmuştur. Kolistine karşı saptanan %55.5 direnç oranı ise dikkat çekici idi.
6. *P.aeruginosa* için en yüksek direnç %88.2 ile meropenem ve %82.3 ile imipenem karşı iken en düşük direnci ise %21.4 ile amikasinine karşı olmuştur.
7. *E.coli* için en yüksek direnç oranı %66.7 ile seftazidim ve %57.1 ile sefotaksime, en düşük direnç oranı ise %33 ile imipenem karşı olmuştur.
8. *E.species* suşlarının en yüksek direnç oranı %71.4 ile ampiciline, en düşük direnç oranı ise %33.3 ile vankomisine ve %16.6 ile teikoplanine karşı olmuştur.
9. Çalışmamızda *S.aureus* direnci ampiciline %50, metisiline ise %50 olarak saptandı, vankomisine ve teikoplanine karşı direnç saptanmadı.
10. Hastaların yoğun bakımdan çıkış durumuna bakıldığında; 206 hastanın 17'sinin şifa ile evine taburcu edildiği, 57 hastanın haliyle ilgili kliniği transfer edildiği ve 132 hastanın hayatını kaybettiği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323-9.
2. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, Schaffino-Cano S, Gálvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. Crit Care Med. 1994;22:55-60.
3. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271:1598-601.
4. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, Barker G, Mindorff CM, Gold R, et al. Use of the Pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1991;19:160-5.
5. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. Intensive Care Med. 2003;29:1482-8.
6. Arman D, Köksal İ, Çakar N. Yoğun Bakım Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:45-51.
7. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis. 2004;36:144-8.
8. Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Multiple nosocomial infections. An incidence study. Am J Epidemiol. 1989;130:769-80.
9. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med. 1994;20 Suppl 3:S1-4.
10. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. Intensive Care Med. 1994 ;20 Suppl 4:S2-6.
11. Biswal S, Mishra P, Malhotra S, Puri GD, Pandhi P. Drug utilization pattern in the intensive care unit of a tertiary care hospital. J Clin Pharmacol. 2006;46:945-51.

12. Centers for Disease Control (CDC). Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992;41:783-7.
13. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006;40:219-23.
14. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest.* 2001;120:2059-93.
15. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274:639-44.
16. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991;91:185S-191S.
17. System, N.N.I.S., National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25: 477-87.
18. Bergen GA, Toney JF. Infection versus colonization in the critical care unit. *Crit Care Clin.* 1998;14:71-90.
19. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:479-96.
20. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:428-42.
21. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-44.

22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-93.
23. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50:725-39; discussion 739-41.
24. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S, Rocker G, et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med*. 2007;33:1369-78.
25. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE. Continuous enteral feeding counteracts preventive measures for gastric colonization in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1994 ;22:939-44.
26. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;164:382-8.
27. Wolff M, Brun C, Lode H, Mathai H, Lewi D, Pittet D . The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: s36-s47.
28. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000 ;117(4 Suppl 2):186S-187S.
29. Saltoğlu N, ÖZTÜRK C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, DüNDAR İH. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora*, 2000;5: 229-37.
30. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129:433-40.
31. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887-92.

32. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest*. 1995;108(2 Suppl):1S-16S.
33. McEachern R, Campbell GD Jr. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:761-79
34. Maki DG. Infections due to infusion therapy. *Hosp Pract* 1992;11:849-898.
35. Moro ML, Viganò EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 ; 15: 253-264
36. Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2000.7th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone 2010: p3697–715 and 2015: p3310–24.
37. Hampton AA, Sherertz RJ. Vascular-access infections in hospitalized patients. *Surg Clin North Am*. 1988;68:57-71.
38. Vincent JL, Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The lancet* 2003;361:2068-2077.
39. Chandrasekar PH, Kruse JA, Mathews MF. Nosocomial infection among patients in different types of intensive care units at a city hospital. *Crit Care Med*. 1986;14:508-10.
40. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med*. 1991;91:72S-75S.
41. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:851-65.
42. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis*. 1996;23:760-6.
43. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, et al. Outbreak of vancomycin-, ampicillin- and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1363-7.

44. Henning, K. and A. Brown, Vancomycin-resistant enterococci. *Infect in Med* 1995;12:13-13.
45. Johnson AP. The pathogenicity of enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:1083-9.
46. Moellering RC Jr. Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis.* 1992;14:1173-6.
47. Wade JJ. The emergence of Enterococcus faecium resistant to glycopeptides and other standard agents--a preliminary report. *J Hosp Infect.* 1995;30 Suppl:483-93.
48. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med.* 1995;123:250-9.
49. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis.* 1996;173:909-13.
50. Murray B, Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36: 2355–2359.
51. Wade J, Rolando N, Casewell M. Resistance of Enterococcus faecium to vancomycin and gentamicin. *Lancet.* 1991;337:1616.
52. Vural T. Vankomisine dirençli Enterococcus casseliflavus suşu. *ANKEM* 1998; 12: 113.
53. Stosor V, Noskin GA, Peterson LR. The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Med* 1996;13: 487-488+ 493.
54. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:813-49.
55. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Drugs* 1996;52 Suppl 2:50-4.
56. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med.* 1987;316:927-31.

57. Goetz A, Posey K, Fleming J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 ;20:689-91.
58. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med*. 1993;94:313-28.
59. EÜTF, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Kliniklere göre soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılık sonuçları, 12.AKG 2016 Program ve Bildiri Özeti Kitabı s26-31.
60. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *BMJ*. 1993;307:1049-52.
61. Aygen B. Nozokomiyal Stafilokok Bakteriyemileri. *Hastane enfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 210-216
62. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 1995;171:1646-50.
63. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211-33.
64. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:440-58.
65. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol*. 2007;2:501-12.
66. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a bla VIM-1 metallo- β -lactamase gene. *J Clin Microbiol*. 2005 ;43:5344-7.
67. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like

- carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:523-6.
68. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2950-4.
 69. Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 4:S4.
 70. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother*. 2009;21:383-9.
 71. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2004;39:55-60.
 72. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy*. 2008 ;28:235-49.
 73. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:228-36.
 74. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1151-61.
 75. Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793-9.
 76. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;165:1430-5.
 77. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular

- characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1413-8
78. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs*. 2009;69:1555-623.
 79. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003;289:885-8.
 80. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S29-37;discussion S64-73.
 81. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303-316
 82. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1379-82.
 83. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1998;27 Suppl 1:S93-9.
 84. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology* 2003 ;149:3473-3484.
 85. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl2:S49-56.
 86. Beşirbellioğlu B. Dirençli gram negatif bakteri sorunu. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 9: 173-81
 87. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections. *Drugs*, 2009;69: 1879-1901.
 88. Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 2008; 22:188-192.

89. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı sonuçları. TSK koruyucu hekimlik bülteni; 5: 159-165
90. Akın A, Çoruh A, Alp E, Canpolat D. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Derg 2011; 33: 7-16.
91. İnan D, Saba R, Keskin S, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. Yoğun Bakım Dergisi, 2002; 2 : 129-135.
92. Taş SŞ, Kahveci K, Uzun Süreli Yoğun Bakım Ünitesi ve Palyatif Bakım Merkezinde Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı; 3 Yıllık Analiz. Çağdaş Tıp Dergisi 2018;8: 55-59.
93. Leone M, Albanèse J, Garnier F, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. Intensive Care Med. 2003;29:1077-80.
94. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(4 Pt 1):1151-8.
95. Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. Crit Care Med. 2000;28:1316-21
96. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Jpn J Infect Dis. 2005;58:297-302.
97. Cevik MA, Yilmaz GR, Erdinc FS, Ucler S, Tulek NE. Relationship between nosocomial infection and mortality in a neurology intensive care unit in Turkey. J Hosp Infect. 2005;59:324-30.
98. Yoloğlu S, Durmaz B, Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units. Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Inonu University, Turkey. New Microbiol 26:299-303.

99. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacón Vallés E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2001;29:304-9.
100. Torres A, el-Ebiary M, Rañó A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 1999;20:287-301.
101. Akalın H. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları: Risk Faktorleri ve Epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 2001;5: 5-17.
102. Barcenilla F, Gascó E, Rello J, Alvarez-Rocha L. Antibacterial treatment of invasive mechanical ventilation-associated pneumonia. *Drugs Aging* 2001;18:189-200.
103. Alp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;15:17.
104. Mitharwal SM, Yaddanapudi S, Bhardwaj N, Gautam V, Biswal M, Yaddanapudi L. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *Am J Infect Control* 2016;44 :113-7.
105. Marschall J. Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control.* 2008;36:S172.e5-8.
106. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest.* 1999;115(3 Suppl):34S-41S.
107. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım unitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14:69-73.
108. Salmanov A, Litus V, Vdovychenko S, et al. Healthcare-associated infections in intensive care units. *Wiad Lek.* 2019;72:963-969.
109. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med.* 2006 17;145:582-91.

110. Dikici N, Korkmaz F, Dağlı Ş, ve ark. Konya Numune Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastane İnfeksiyonları: 3 yıllık Deneyim. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 : 163-7.
111. Erdinc FS, Yetkin MA, Ataman Hatipoglu C, et al. Five-year surveillance of nosocomial infections in Ankara Training and Research Hospital. *J Hosp Infect.* 2006;64:391-6.
112. Gurbuz A, Sungurtekin H, Gurbuz M ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen hastane infeksiyonları . *J Turk Soc Int Care Med.* 2010; 8: 6- 12
113. Namiduru M, Güngör G, Karaoğlu I, Dikensoy O. Antibiotic resistance of bacterial ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care units. *J Int Med Res.* 2004;32:78-83.
114. Kramer TS, Schröder C, Behnke M, et al. Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany-a prospective analysis over 10 years. *J Infect.* 2019;78:215-219.
115. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999). *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:49-53.
116. Gür D, Ünal S . Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora Dergisi* 1996; 3: 153-9.
117. Aksaray Sg, Dokuzoguz B, Guvener E, et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:649.
118. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40:396-407.
119. Gündeş S, Vahaboğlu H. *Acinetobacter* türleri ve *Acinetobacter* ile gelişen enfeksiyonlar. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2003;6: 147-156
120. Kurtoğlu MG, Opuş A . Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibakteriyel Dirençleri (2008-2010) *Ankem Derg* 2011;25:35-41

121. Uğur M, Genç S. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Üç Yıllık Direnç Profili. J Turk Soc Intens Care 2019;17:130-7
122. Ulusoy S, Tigesiklin. Ankem Derg, 2006; 20: 117-9.
123. Güriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 1999; 33: 289-96.
124. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. Ankem Derg 2009;23:127-132
125. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States(1999-2008). Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:414-26.
126. Özdem B, Gürelik FÇ, Çelikkalek N, Balıkcı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili. Mikrobiyol Bul 2011; 45:526-34
127. EARSS annual report 2007. Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, 2008.
128. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey:comparison to previous three years. J Chemother. 2000 ;12:294-8.
129. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis. 1999;5:9-17
130. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora 2000; 5: 24-33.
131. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:1538-48.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ümran ALTUNER'e ait "Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 2014-2018 Yılları Arasında İzole Edilen Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .06../.03.../2020

Danışman : Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU

Üye : Prof. Dr. Kudret DOĞRU

Üye : Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT