

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA HASTANESİ ERİŞKİN YOĞUN BAKIM
ÜNİTELERİNDE YATMAKTA OLAN HASTALARIN
KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM
NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİMİKROBİYAL
DİRENÇ PROFİLLERİ**

Dr. Şeyma DEMİRELLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Halil YAZGI

ERZURUM-2024



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı: Şeyma DEMİRELLİ	Sınav tarihi: 06 /03 2024
Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma tarihi: Prof. Dr. Halil YAZGI	

Tezin Konusu ve Başlığı: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatmakta Olan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler Ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri
Belirlenme Tarihi:

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar () Prospektif (+) Retrospektif () Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak;

☒ Kabulüne

1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)

Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Osman AKTAŞ	---	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Halil YAZGI	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. M. Hamidullah UYANIK	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SHİE'lerin Tanımı ve Önemi	3
2.2. SHİE'lerin Tarihçesi.....	4
2.3. YBÜ'de Görülen SHİE.....	4
2.3.1. Kateter ile İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	4
2.3.2. Pnömoniler.....	5
2.3.3. Kan Dolaşım Enfeksiyonları.....	6
2.3.4. Cerrahi Bölge Enfeksiyonları	7
2.4. Yoğun Bakım Enfeksiyonlarında Etkenler.....	7
2.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	8
2.4.2. Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS).....	9
2.4.3. <i>Escherichia coli</i>	10
2.4.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	12
2.4.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
2.4.6. <i>Acinetobacter baumannii</i>	14
2.4.7. <i>Enterobacter</i> spp.....	15
2.4.7. <i>Candida</i> spp.	16
2.5. GNB'lerde Antimikrobiyal Direnç.....	17
2.5.1. Antibiyotikleri İnaktive Eden Enzimlerin Üretimi	18
2.5.2. Efluks Pompası ile İlacın Dışarı Atımı	19
2.5.3. Antibiyotik Geçirgenliğinin Azaltılması	20
2.5.4. Antibiyotiklerin Hücre Bağlanma Bölgelerinde Değişiklikler	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Etik Onay ve Olgular.....	21

3.2. Verilerin Toplanması.....	21
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvara Gönderilmesi	21
3.4. Mikrobiyolojik Tanı ve Sonuçların Değerlendirilmesi	21
3.5. Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. EKLER.....	45
7. KAYNAKLAR	46



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Cinsiyet Ve Yaş'a Göre Olguların Özellikleri	24
Tablo. 4.2. İzole Edilen Bakterin Sayı Ve Yüzdeleri.....	25
Tablo 4.3. Kan Kültürü Pozitif Olgularda GNB Sıklığı.....	26
Tablo 4.4. Kan Kültürü Pozitif YBÜ Hastalarında GNB Sıklığı.....	26
Tablo 4.5. YBÜ'lere Göre İzole Edilen GNB Sayı ve Yüzdeleri	27
Tablo 4.6. İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin YBÜ'lere Göre Dağılımı.....	27
Tablo 4.7. İzole Edilen Mikroorganizmaların Yıllara Göre Dağılımı*	28
Tablo 4.8. Bakterilerin Yıllara Göre Dağılımı	28
Tablo 4.9. Acinetobacter Antibiyotik Duyarlılığı	29
Tablo 4.10. <i>P. aeruginosa</i> Antibiyotik Duyarlılığı	29
Tablo 4.11. <i>S. maltophilia</i> Antibiyotik Duyarlılığı	30
Tablo 4.12. <i>E. coli</i> Antibiyotik Duyarlılığı	30
Tablo 4.13. <i>K. pneumoniae</i> Antibiyotik Duyarlılığı	31
Tablo 4.14. <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> Suşlarında GSBL Pozitifliği.....	32
Tablo 4.15. Sık İzole Edilen Bakterilerin Yıllara Göre Karbapenem Direnci	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. <i>S. aureus</i> 'un kanlı agardaki koloni yapısı.....	9
Şekil 2.2. Koagülaz Negatif Stafilokok'un kanlı agardaki koloni morfojileri.....	10
Şekil 2.3. <i>E. coli</i> 'nin EMB agar ve kanlı agar besiyerindeki koloni morfolojisi.....	11
Şekil 2.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nin EMB agardaki koloni morfolojisi.....	12
Şekil 2.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın EMB agar ve kanlı agardaki koloni yapısı	13
Şekil 2.6. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Gram boyamadaki görünümü	15
Şekil 2.7. <i>Enterobacter</i> spp. 'nin kanlı agardaki koloni morfolojisi.....	16
Şekil 2.8. <i>Candida</i> spp' nin (a) Sabouraud dekstroza agar besiyerindeki koloni morfolojisi ve (b) Gram boyama yöntemindeki görünümü	17
Şekil 4.1. İzole Edilen Bakteri Sayıları.....	25

KISALTMALAR

Kısaltma	Terimin tamamı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CAE	Cerrahi alan enfeksiyonları
CDC	Centers for Disease Control
EAEC	Enteroagregatif <i>E. coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>E. coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EHEC	Enterohemorajik <i>E. coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
EMB	Eosin Metilen Blue
EPEC	Enteropatojenik <i>E. coli</i>
ETEC	Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
GNB	Gram negatif bakteri
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
HKB	Hastane kaynaklı bakteriyemi
MSSA	Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PCR	Polymerase chain reaction
SDA	Saboroud dekstrozu agar
SHİE	Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar
TSI	Triple Sugar Iron
ÜSE	Üriner sistem enfeksiyonlar
VİP	Ventilasyon ilişkili pnömoni
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması sürecinde verdiği destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Halil YAZGI, asistanlık sürecime ve tezime verdiği emek ve destekler için anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman AKTAŞ, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocalarım Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK, Prof. Dr. Hakan USLU ve Doç. Dr. Özgür ÇELEBİ' ye,

İstatistiksel analizin yapılması aşamasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Armağan HAYIRLI'ya

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Şükran ÖZHAN, Dr. Feyzanur GÜNDOĞDU AKSOY ve Dr. Merve GÜNEY'e

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini her zaman hissettiğim, evlatları olmaktan gurur duyduğum canım annem Ferahnaz TANYILDIZI ve babam Nurettin TANYILDIZI'ya,

Hayatımın rol modelleri, her konuda destek ve yardımlarına her daim başvurduğum, kendimi her zaman şanslı hissetmemin sebebi değerli ablalarım Dr. Rumeysa TİMURKAN ve Dr. Türkan TUNCER'e,

Hayatıma girdiği günden beri sevgi, ilgi ve anlayışıyla en büyük destekçim olan değerli eşim Dr. Ömer Faruk DEMİRELLİ ve hayatımın anlamı kızım Gülce Nil'e,

Eşimin değerli ailesine; özellikle akademik bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım kayınpederim Prof.Dr. Kadir DEMİRELLİ'ye

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatmakta Olan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Amaç: Gram negatif bakterilerin neden olduğu Sağlık Hizmeti ilişkili Enfeksiyonlar (SHİE), hastanelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Yapılan bu çalışma ile hastanemizdeki erişkin yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) Tıbbi Mikrobiyoloji rutin bakteriyoloji laboratuvarına gelen kan kültürlerinde en sık üreyen gram negatif bakteriler (GNB) ve bu bakterilerin antimikrobiyal direnç durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: 2017-2021 yıllarını kapsayan 5 yıllık süreçte erişkin yaş grubundaki (18 yaş üstü) 709 hastanın kan kültürü sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri'nden temin edilmiştir.

Bulgular: 709 hastanın %51.3'ü erkek %48.7'si kadın hasta idi. Laboratuvara gönderilen kan kültürlerinin %27.1'i YBÜ'den diğerleri ise cerrahi ve dahili kliniklerde yatmakta olan hastalardan gönderilmiş örneklerdi. Hastalardan izole edilen 808 gram negatif bakterinin %41.8'i *Acinetobacter* spp. %23.1'i *K. pneumoniae*, %14.9'u *E. coli* ve %7.2' si *P. aeruginosa* olarak saptandı. GNB'ler en sık Anestezi ve Reanimasyon, Dahiliye ve Nöroloji YBÜ'lerden izole edildi. GSBL pozitiflik oranı beş yıllık süre içerisinde *E. coli* için %42.5 ve *K. pneumoniae* için %42.8 olarak bulundu. Bu değerler her iki bakteri türü için GSBL pozitiflik yönünden istatistiksel olarak anlamlı değildi. En sık izole edilen bakterilerin beş yıllık karbapenem direnç oranları değerlendirildi. *K. pneumoniae*'nın 2020 ve 2021 yıllarında karbapenem direncinde artış olduğu görüldü. Yıllar içindeki karbapenem direnç durumundaki değişim *K. pneumoniae* için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: SHİE en fazla yoğun bakım ünitelerinde karşımıza çıkmaktadır. SHİE'in kontrolü için her hastane sürveyans çalışmalarına gereken önemi vererek kendi florası, enfeksiyonlara neden olan etkenleri ve antimikrobiyal direnç profillerini takip etmelidir. Özellikle YBÜ'lerde enfeksiyon kontrol önlemleri artırılmalı, ampirik tedavi seçenekleri etken mikroorganizmaların duyarlılık profillerine göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Erzurum, SHİE, Kan kültürü, Gram negatif bakteri

ABSTRACT

Gram-Negative Bacteria and Antimicrobial Resistance Profiles Isolated from Blood Cultures of Patients Hospitalized in Adult Intensive Care Units of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital

Aim: Healthcare Associated Infections (HAIs) caused by gram negative bacteria are one of the most important causes of mortality and morbidity in hospitals. The aim of this study was to determine the most frequently grown Gram negative bacteria (GNB) and their antimicrobial resistance status in blood cultures from adult intensive care units (ICUs) of our hospital to the medical microbiology routine bacteriology laboratory.

Methods: Blood culture results of 709 patients in the adult age group (over 18 years) in the 5-year period covering 2017-2021 were evaluated retrospectively. Data were obtained from the Hospital Information Management System Modules.

Results: Of the 709 patients, 51.3% were male and 48.7% were female. Of the blood cultures sent to the laboratory, 27.1% were from the ICU and the rest were from patients hospitalized in surgical and internal clinics. Of the 808 Gram negative bacteria isolated from patients, 41.8% were *Acinetobacter* spp. 23.1% were *K. pneumoniae*, 14.9% were *E. coli* and 7.2% were *P. aeruginosa*. GNBs were most frequently isolated from Anesthesia and Reanimation, Internal Medicine and Neurology ICUs. ESBL positivity rate was 42.5% for *E. coli* and 42.8% for *K. pneumoniae* over a five-year period. These values were not statistically significant in terms of ESBL positivity for both bacterial species. Five-year carbapenem resistance rates of the most frequently isolated bacteria were evaluated. An increase in carbapenem resistance of *K. pneumoniae* was observed in 2020 and 2021. The change in carbapenem resistance status over the years was statistically significant for *K. pneumoniae* ($p<0.05$)

Conclusions: HAIs are most commonly encountered in intensive care units. For the control of HAIs, each hospital should give due importance to surveillance studies and monitor its own flora, causative agents of infections and antimicrobial resistance profiles. Especially in ICUs, infection control measures should be increased and empirical treatment options should be organized according to the susceptibility profiles of the causative microorganisms.

Keywords: Erzurum, HAI, Blood Culture, Gram negative bacteria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyanın önemli sağlık problemlerinden olan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) ülkemizde de morbidite ve mortalite ile kendini göstermektedir. Tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile beraber birçok büyük cerrahi operasyonun sık olarak uygulanması, invaziv girişimlerin çoğalması, kronik rahatsızlığı olan birçok hastanın gelişmiş tedavilere ulaşım imkânının artması ile beraber SHİE oranları da artış göstermiş ve önemli bir sorun halini almıştır (1).

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) SHİE'ye daha çok rastlanmaktadır. Yatan hastaların klinik durumlarının kötü olması, altta yatan birçok hastalığın bulunması, geniş spektrumlu ve çok sayıda antibiyotik kullanılması, hastaların birçoğuna girişimsel tedavilerin uygulanması, uygulanan tedavilerin uzun süreli olması gibi sebepler YBÜ'lerde SHİE görülme sıklığını artırır. Bu sebeplerle YBÜ'lerdeki hastaların izlemi son derece büyük önem taşımaktadır (2). Hastane kökenli kan dolaşım enfeksiyonları ve pnömoniler YBÜ'lerde ölüm riskini iki veya üç kat kadar artırabilmektedir (3).

SHİE arasında kan dolaşım enfeksiyonlarının son derece önemli bir yeri vardır. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalara bakılacak olursa kan dolaşım enfeksiyonlarının sıklığı SHİE'lerin %13.4 ü ile %26 sı arasında değişiklik göstermektedir. Çeşitli batı ülkelerinde bu oran %10-23 civarındadır (4).

YBÜ'lerde en sık saptanan organizmalar, sıraları değişiklik göstermekle beraber; *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *P. aeruginosa* ve *Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS)* 'lardır (5).

YBÜ enfeksiyonlarında direnç oranları oldukça yüksek seyretmektedir (6). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ile oluşan direnç, enterik gram negatif bakteri (GNB)'lerde en çok karşılaşılan mekanizmadır. Bu enzimler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de vardır. Bu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Ancak bu antibiyotiklerin sık kullanımı direnç sorununu da doğurmuştur (7). *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde de direnç oranları son derece yüksek ve tedavi seçeneklerinin azalmasına sebep olacak durumdadır (6).

Antibiyotik kullanımı direnç gelişiminin direkt sebebidir. Gelişen teknoloji, tedavi seçeneklerinin artmasıyla beraber antibiyotik kullanımının sınırlandırılması

dirençli organizmaların artma hızını azaltacak, mortalite ve morbidite oranları düşecek ve gereksiz antibiyotik kullanımının ve sonuçlarının getirdiği ekonomik zararın da önüne geçilmiş olacaktır (8). Bu etkenlerin hastalara personel aracılığıyla bulaşmasının engellenmesi ve hastadan hastaya bulaşmasını azaltacak tedbirlerin alınması da son derece önemlidir (1). Hızlı ve doğru şekilde tanı konulabilmesi, direnç durumları dikkatle saptanarak dirençli organizmaların sayısının azaltılabilmesi, uygun antibiyotiklerin alınarak tedavide seçilmesi, izolasyon basamaklarının doğru uygulanması, salgın durumlarının önceden farkına varılarak önlem alınması bu enfeksiyonların oluşmasının önlenmesinde çok önemlidir (9).

Etken ve direnç profillerinin bilinmesinde hastane sürveyans çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır (10). Sürveyans sistemiyle amaçlanan SHİE'lerin azaltılması ve böylece tedavi seçeneklerinin etkin bir şekilde kullanılabilmesidir (11). Bu sistemin sağlıklı işlemesi için her hastanede sık görülen enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin duyarlılıkları iyi bilinmelidir. Çünkü her hastanede etken ve direnç durumları değişiklik gösterebildiği gibi bölgesel olarak da farklılıklar olabilmektedir (5).

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi erişkin YBÜ'ne Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arası yatışı yapılan hastalardan, retrospektif olarak kan kültürlerinde üreyen gram negatif bakterilerin üreme sıklıkları ve direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma sonuçlandığında, izole edilen patojenlerin tedavisi için uygun antibiyotik seçimi; aktif bir sürveyans ile dirençli suşların ortaya çıkması ve yayılmasının önüne geçilmesi; hastaların mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasına katkı sunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SHİE'lerin Tanımı ve Önemi

Hastaların hastaneye başvurdıkları süreç içerisinde var olmayan, hastane yatırıldıktan 48- 72 saat sonra meydana gelen veya hastane kaynaklı olduğu halde hastanın taburculuğunu takiben 10 gün içinde gelişen enfeksiyon durumuna SHİE denir (12). SHİE alınan bütün önlemlere rağmen dünyada ve ülkemizde hala ciddi sağlık problemlerindendir (13). Yurt dışı kaynaklı verilerde SHİE gelişmesinin hastaların yatış süresini 4 gün kadar uzattığı belirtilmiştir. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada bu süre yaklaşık 19 gün olarak bildirilmiştir (14). Bu enfeksiyonlar yatmaktan olan hastaların yaklaşık %5-10 kadarında gözükmemektedir (15). Dünyada birçok ülkede ölüm sebeplerinin başında gelen SHİE'ler hastanelerin enfeksiyon gelişimi ve kontrolü açısından önemli bir kalite göstergesidir (16-18).

YBÜ'lerde SHİE'ye daha çok rastlanmaktadır. Yatan hastaların klinik durumlarının kötü olması, altta yatan birçok hastalığın bulunması, geniş spektrumlu ve çok sayıda antibiyotik kullanılması, hastaların birçoğuna girişimsel tedavilerin uygulanması, uygulanan tedavilerin uzun süreli olması gibi sebepler YBÜ'lerde SHİE görülme sıklığını artırır. Bu sebeplerle YBÜ'lerdeki hastaların izlemi son derece büyük önem taşımaktadır (19). Hastane kökenli kan dolaşım enfeksiyonları ve pnömoniler YBÜ'lerde ölüm riskini iki veya üç kat kadar artırabilmektedir (20).

Yoğun bakım harici ünitelerde SHİE'ye en sık üriner sistem enfeksiyonları neden olmaktadır (21). YBÜ'lerde ise sık rastlanan enfeksiyonlar hastane kaynaklı pnömoni (HKP), üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hastane kaynaklı bakteriyemi (HKB) ve cerrahi alan enfeksiyonları (CAE)'dir. Yapılan bir çalışmada HKP %2.6-26.5 ÜSE %1.9-23.5, HKB %0-22.8, yara veya yumuşak doku enfeksiyonları %0.8-7 ve diğer enfeksiyonlar %0-19.6 şeklinde belirtilmiştir (22).

SHİE en sık YBÜ'lerde saptanırken arkasından pediatrik ve yenidoğan YBÜ'leri, kemik iliği transplantasyon üniteleri ve ortopedi ve travmatoloji üniteleri gelmektedir (23). Türkiye'de yapılmış olan birçok çalışmada ise SHİE sıklığı %3.1-14.1 arasında gösterilmiştir. Ülkemizde SHİE'ye en sık rastlanan enfeksiyonlar %42 oranıyla üriner sistem enfeksiyonlarıdır (24,25). Amerika Birleşik Devletlerinden

bildirilen bir rapora göre 1000 hastada 23.7 olarak belirlenen bir enfeksiyon oranı vardır (26).

2.2. SHİE'lerin Tarihçesi

İnsanlık tarihinde hastalıkları önleme ve hasta bakımı her zaman önemli olmuştur. Geçmişten günümüze bütün önlemlere rağmen SHİE önemini korumaktadır (27). 1800'lü yıllarda önemli adımlar atılmış ve hijyenik yöntemler kullanılarak enfeksiyonlar azaltılmaya çalışılmıştır. 17.yy. da hastalıklar gruplanmış ve böylece hekimlerin bakış açıları da değişmeye başlamıştır. Ancak asepsi ve antisepsi kavramları yerleşene kadar hastalar kaybedilmeye devam edilmiştir (28). İngiltere'de Florance Nightingale 1890'da benzer tanılar ile hastane harici tedavi görenlerde hastanede yatanlara oranla daha az enfeksiyon görüldüğünü belirlemiş, olumsuz hastane şartlarında hasta ölümlerinin fazla olabileceğini saptamıştır (27).

Enfeksiyon hastalıkları etkenlerinin keşfinden sonra 1900'lü yıllarda artık ameliyathanelerin daha temiz tutulmasına, kullanılacak materyaller ile giysilerinin steril edilmesine başlanılmıştır (29). 1800'lerden beri gittikçe önem kazanan ve sorun yaratan hastane enfeksiyonlarıyla savaş özellikle 1940'lı yıllarda hız kazanmıştır. Türkiye'de ise ancak 1980'li yıllarda hastane enfeksiyonlarını engellemeye yönelik çalışmalara başlanabilmektedir. Buna da sadece belirli sayıda hastane dahil edilebilmiştir. 1992 yılında ilk defa düzenlenen "1. Türkiye Hastane Enfeksiyonları Kongresi" sonrası birçok hastanede enfeksiyon kontrol önlemleri artmıştır (30).

2.3. YBÜ'de Görülen SHİE

YBÜ'lerde görülen SHİE'lerde pnömoniler ilk sıradadır. Ardından üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, sepsis, kateter enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları gelir (31).

2.3.1. Kateter ile İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları

Hastane genelinde SHİE'ye en sık neden olan enfeksiyon idrar yolu enfeksiyonudur ve bütün SHİE'lerin yüzde 40'ından da fazlasının nedenidir ve %15-25 arası değişebilen ölüm oranlarına sahiptir (32,33).

Semptomatik ÜŞE ve asemptomatik bakteriüri şeklinde görebilir (34). Kateter ilişkili enfeksiyonların büyük kısmı kişinin kolon florasından kaynaklanır (31). Enfeksiyonlarda en sık tespit edilenler Enterobacterales takımında yer alan Gram-negatif bakterilerdir. Bunlar içinde de ilk sırayı *Escherichia coli* almaktadır (35) Üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan diğer patojenler ise *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., ve diğer mikroorganizmalardır (36). YBÜ’nde kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu geliştiğinde sonda değişimi yapıp kültür tekrarlanmalıdır (19). YBÜ’lerde her işlemin öncesi ve sonrasında eller el yıkama kurallarına uygun olarak yıkanmalı, kateterizasyon en küçük boy kateterle yapılmalı, kullanılan sondaların belirli aralıklarla değişimi sağlanmalı, kateter mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır (37).

2.3.2. Pnömoniler

Ventilasyon ilişkili pnömoni (VİP), entübasyon anında pnömonisi olmayıp invaziv mekanik ventilasyon desteği alımı sonrası 48. saat veya sonrasında gelişen hastane kökenli akciğer enfeksiyonudur (38).

VİP’ler SHİE’lerin %15 kadarını oluşturur. Pnömoniler özellikle yoğun bakım ünitelerinde sık saptanan SHİE iken diğer servislerde ikinci sıradadır. Bunun sebebi YBÜ’lerde mekanik ventilasyon cihazlarının kullanılmasıdır. VİP’ler mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek SHİE’sebeptirler (36,38,39).

VİP yoğun bakımlardaki hasta kayıplarının en önemli sebebidir. Yapılan çeşitli araştırmalarda pnömoni gelişiminde mekanik ventilasyonun en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Hasta entübe edildikten 48-72 saat sonra oluşmuş pnömoni erken başlangıçlı VİP’dir. Erken başlangıçlı pnömonilerde genelde direnç problemi oluşmamış bakteriler (Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Haemophilus influenza* ve *Streptococcus pneumoniae*) etken olarak saptanırken, geç başlangıçlı ventilasyon ilişkili pnömonide direnç problemi olan bakteriler (Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) etken olarak saptanmaktadır (19) .

Pnömoni gelişiminin önüne geçmek için gerekmediği sürece sık aralıklı aspirasyondan uzak durulmalı, enfekte olan hastalar izolasyona alınmalı, hastaların rutin bakımları aksatılmamalı, kullanılan aletler steril olmalıdır (14).

2.3.3. Kan Dolaşım Enfeksiyonları

Kan dolaşım enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde görölen enfeksiyonlar içinde üçüncü sıradadır. Primer ve sekonder bakteriyemiler şeklinde ikiye ayrılırlar. Primer bakteriyemiler başka bir odak olmadan çoğunlukla damar içi kataterlerle oluşın enfeksiyonlardır. Var olan bir odaktaki enfeksiyonun yayılmasıyla da sekonder bakteriyemiler oluşur (39).

Kan dolaşım enfeksiyonları hastane içinde en sık yoğun bakımlarda saptanır. Patojen organizmalar damar içi kataterlere kateterin giriş yerinden, kateterin birleşim yerlerinden, kontamine sıvılardan ya da çeşitli odaklardan bulaşabilir. En sık kateter girişı ve birleşim noktalarından bulaş görölmektedir. Kısa süreli kateterizasyonlarda kaynak genelde kateter giriş yerleri olarak belirlenirken, uzun süreli kateterizasyonlarda kaynak sıklıkla kateter birleşim yerleridir (40).

Kateter enfeksiyonlarının oluşmasındaki en önemli faktörler kateterin üretildiğı materyal, patojenlerin virulans faktörleri, konağın direnç durumu ve savunma mekanizmalarıdır. Belli bir patojenin adherens özelliğı de kateter enfeksiyonlarında önemli bir mekanizmadır. Bazı kandida türleri, glukoz içeren sıvılarda slime üretme yeteneğıne sahiptirler ve bu özellikleri nedeniyle sebep oldukları kateter enfeksiyonları da giderek artmaktadır (40).

Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları çoğunlukla cilt florasından kaynaklanır. Enfeksiyonların yaklaşık üçte ikisini gram pozitif koklar oluşturur. Gram negatif basiller (GNB) ise yoğun bakım ünitelerinde daha çok karşımıza çıkar (40).

SHİE'lerde risk faktörleri ise; prematürite, ileri yaş, parenteral nütisyonel tedaviler, vasküler kateterizasyon olarak sayılabilir (31).

Kateter enfeksiyonlarından korunmak için, işlem öncesi eller uygun şekilde yıkanmalı, kullanılan materyaller steril olmalı, nütisyonel setler hazırlanırken sterilizasyon kurallarına uyulmalı ve setler 24 saatte bir değıştirilmelidir. Kateterizasyon için hastadaki en uygun alan seçilmeli, katater bakımı uygun şekilde yapılmalı, çok gerekmedikçe kateterden kan alınmamalıdır (37).

2.3.4. Cerrahi Bölge Enfeksiyonları

İnsizyonel cerrahi alan enfeksiyonları cerrahi alan enfeksiyonlarının büyük bir kısmını oluşturan enfeksiyonlardır. Organ boşluk enfeksiyonları da insizyonel yaralar dışındaki cerrahi alan enfeksiyonlarından (30).

Cerrahi işlemlerde cerrahi yaranın kontaminasyon düzeyine göre yara sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Cerrahi alan yaraları; temiz, temiz kontamine, kontamine ve kirli enfekte yara olarak sınıflandırılmıştır (41). Bu alanların enfeksiyon riskleri ise sırasıyla %1.5, %7.7, %15.2 ve %40 olarak belirtilmiştir (42).

Cerrahi alan enfeksiyonlarının nedeni çoğunlukla flora olmakla beraber en sık etkenler genelde gram pozitif koklardır. GNB'lerden ise *Klebsiella* spp, *P. aeruginosa* ve *E. coli* sık saptanır. Yabancı cisimler ve sterilizasyonda sıkıntı olan cerrahi operasyonlar başta görülen ekzojen bulaş nedenidir. Personel, kullanılan bütün alet cihaz solüsyonlar dahil olmak üzere ameliyathane materyalleri, eksojen floranın cerrahi alana bulaşına neden olabilir (4, 43, 44).

Cerrahi alan enfeksiyonunun gelişimini kolaylaştıran konağa ait olan faktörler; uç yaşlar, kilo, diyabet, bağışıklığın zayıfladığı durumlar, beslenememe, yanıklar, karın içi ameliyatlardır. Bunun yanında dezenfeksiyonun yetersiz olması, cerrahın tecrübesi, operasyon süresindeki artış, acil cerrahi girişimler, yaranın kontaminasyon düzeyi, yetersiz ameliyathane koşulları, cerrahi ekipman cerrahi alan enfeksiyonlarını çoğaltan konaktan bağımsız faktörlerdir. Birçok cerrahi operasyon için, uygun şekilde yapılan antibiyotik profilaksisi de en önemli ve değişebilen risk faktörüdür. Cerrahi alan enfeksiyonlarının hastanede kalış zamanının 5-24 gün arasında artırdığı belirtilmektedir (4,43,44).

2.4. Yoğun Bakım Enfeksiyonlarında Etkenler

SHİE'ye neden olan patojenler hastanedeki birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. 1940'lı yıllara kadar SHİE'lerin birinci sebebi olarak streptokok türleri gösteriliyordu. Antibiyotik kullanımının başlamasıyla stafilokok türlerinin görülme oranı artmıştır. GNB'ler 1960'lı ve 1970'li yıllarda dirençli suşlara etkili olan antibiyotiklerin kullanımının hız kazanmasıyla ön plana çıkmaya başlamıştır. 1980'li yıllarda yeniden gram pozitif mikroorganizmalar öne çıkmaya

başlamıştır. Fırsatçı patojenler, protozoonlar ve virüsler de SHİE oluşumuna sebep olmaktadır (45).

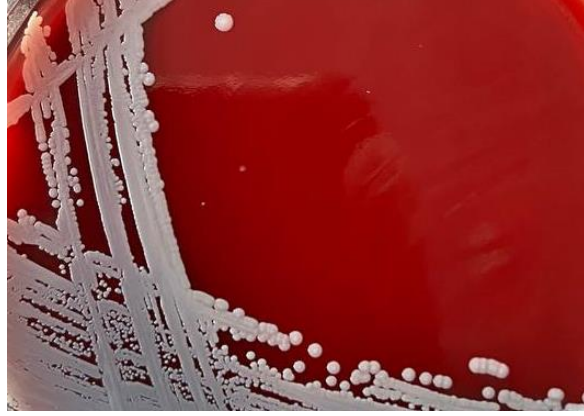
SHİE'ye neden olan etkenlerden gram pozitif olarak *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokok türleri önem arz ederken, gram negatif etkenlerden *Acinetobacter*, *Pseudomonas* türleri ile *Enterobacterales* üyeleri sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (3). *Enterobacterales* takımındaki bakterilerin sınıflandırılmasında daha önceleri biyokimyasal özellikler ön planda tutulurken günümüzde moleküler yöntemlerin gelişmesi ile yeni sınıflandırma sistemi oluşmuştur. 2016 yılına kadar *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alan *Proteus*, *Morganella* ve *Providencia* cinsleri *Morganellaceae*, *Serratia* ve *Yersinia* cinsleri *Yersiniaceae*, *Hafnia* cinsi *Hafniaceae*, *Erwinia* ve *Pantoea* cinsleri *Erwiniaceae* ailelerine dâhil edilmiştir (46).

2.4.1. *Staphylococcus aureus*

Stafilokok türlerinin tarihçesine baktığımızda ilk defa 1878'de tanımlanmışlardır. Pauster tarafından besiyerinde ortamında üretilip, Sir Alexander Fleming tarafından irinli deri hastalıklarına neden olan bir bakteri olduğu belirtilmiştir (47,48).

Gram boyamada tekli, ikili, tetratlı, kısa zincirli veya kümeler halinde bulunabilen gram pozitif koklar şeklinde görünen hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz bakterilerdir. Katalaz ve koagülaz pozitif, oksidaz negatif, aerop ve anaerop ortamda üreyebilen bakterilerdir. Kanlı agarda β hemoliz yapıp, kolonileri düz, geniş, yüzeyden hafif kabarık, görünümü yarı şeffaf olan, sarı-krem renginde S koloniler şeklinde görülürler (47,48).

S. aureus'un kanlı agardaki koloni yapısı Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. *S. aureus*'un kanlı agardaki koloni yapısı

SHİE'ye sebep olan mikroorganizmalar içinde ikinci sıklıkta olan *S. aureus* suşlarının çoğunluğu metisiline dirençlidir. Metisilin direnci ilk olarak 1961 yılında tanımlanmıştır. Metisilin rezistans *S. aureus* (MRSA) suşları kolonize hastalardan hastane personelleri ve bakımevlerinde görevli personeller aracılığıyla veya ortam üzerinden diğer hastalara bulaşabilmektedir. Hastaların aldığı antibiyotikler bu kolonizasyonu gittikçe çoğaltmaktadır (49).

S. aureus' un neden olduğu enfeksiyonlar deri enfeksiyonları, septisemi ve endokardit, çeşitli organ enfeksiyonları ve toksinleri ile oluşan enfeksiyon hastalıklarıdır (50).

Sınırlı alanda meydana gelen Stafilokok enfeksiyonlarının çoğunluğunda antibiyotik tedavisine ihtiyaç vardır. Penisilnaz dirençli penisilinler bakteriyemiye dönüşmeye eğilimi olan, toplumdan kazanılmış Stafilokok enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kullanılabilir. Endokardit ve osteomyelit gibi durumlar geliştiğinde rifampisin veya bazı durumlarda bir aminoglikozidle kombinasyon tedavisi denenebilir. Endikasyon dahilinde glikopeptidler ilk seçenek olarak kullanılabilir (51).

2.4.2. Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS)

Stafilokoklar, insan ve hayvan vücudunda florada yaygın olarak bulunan kolonize olma özelliğine sahip, Gram pozitif kok yapısında, fakültatif anaerob, katalaz pozitif bakterilerdir (52). Stafilokok cinsi koagülaz pozitif ve koagülaz negatif olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (53). Kültürlerde kontaminant olarak sık karşımıza çıkmakla beraber bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden

olabilen fırsatçı patojenlerdir (54,55). KNS'lerin kanlı agardaki koloni morfoflojileri Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2.Koagülaz Negatif Stafilokok'un kanlı agardaki koloni morfoflojileri

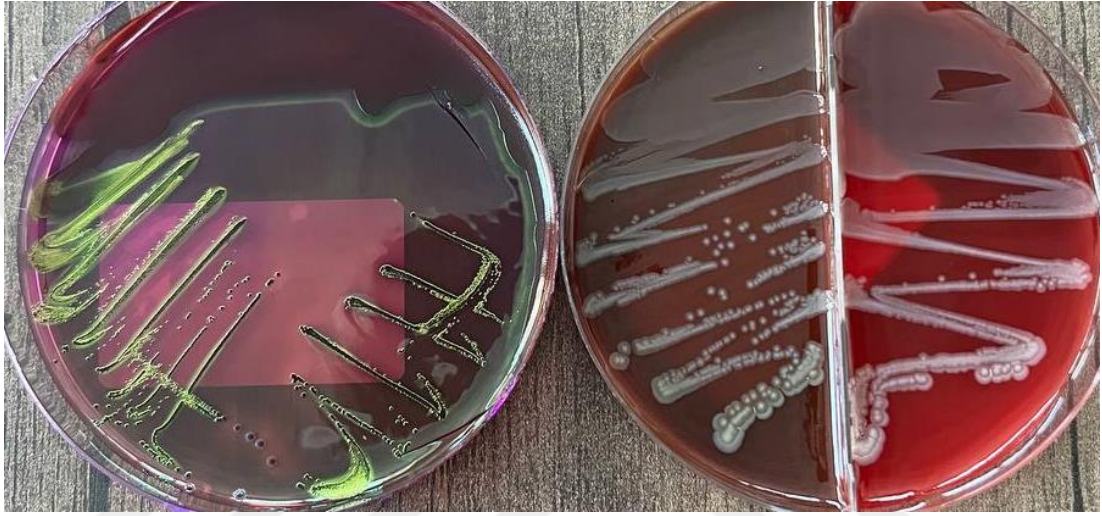
İnsanlarda en sık kolonize olan KNS'ler *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*'tir. *S. epidermidis* izole edilen tüm KNS'lerin %50'den fazlasının nedeni olup hastane enfeksiyonlarına en sık neden olan KNS türüdür (56). *S. epidermidis* biyofilm oluşturabilmesi nedeniyle protez ve tıbbi cihazlarda kolonize olabilir (57). Nazokomiyal enfeksiyonlara neden olan KNS'lerden özellikle *S. epidermidis*'te metisilin direncine oldukça sık rastlanır (58). Makrolid, klindamisin, aminoglikozit ve tetrasiklin direnci de nazokomiyal enfeksiyonlara neden olan *S. epidermidis* türlerinde sık olarak gözlenmektedir (59).

2.4.3. *Escherichia coli*

Gram negatif basil olup az hareketli olan *E. coli*, spor oluşturmaz, bazen kapsül oluşturabilir. Bu bakteriler normal bağırsak florasında bulundukları gibi bağırsaklarda enterit, enterokolit gibi enfeksiyon tabloları da oluşturabilmektedirler. Sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık oluşturarak üreyebilirler. Katı besiyerlerinde S tipi, düzgün kenarlara sahip, rengi olmayan koloniler meydana getirirler (60,61). Mac Conkeyde ve Eosin Metilen Blue (EMB) agarda laktoz fermentasyonu yaparlar. Bu

sebeple MacConkeyde kırmızı renkli koloniler, EMB de mor-siyahımsı, parlak koloniler meydana getirirler. Salmonella-Shigella agar üremelerini engellerken, TSİ (Triple Sugar Iron) besiyerinde glikozdan asit ve gaz ve laktozdan asit oluşumuna neden olurlar (62,63).

E. coli'nin EMB ve kanlı agar besiyerindeki koloni yapısı şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. *E. coli*'nin EMB agar ve kanlı agar besiyerindeki koloni morfolojisi

E. coli bağırsak içi ve bağırsak dışı enfeksiyonların nedeni olabilir. (61,62). Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedeni ülkemizde ve dünyada *E. coli*'dir (64).

Bağırsaklarda, “enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)”, enterotoksin oluşturarak ağır seyreden kolerayı andıran klinik enfeksiyon tablosuna neden olur (61,62). “Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)” sıklıkla çocuklarda görülür ancak yetişkinlerde dizanteri formunda enfeksiyon yapar (61).

“Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)” en sık O157H7 suşları aracılığıyla hemorajik hastalık yapar. Özellikle su ve besinlerden bulaşan, ciddi ishallere sebep veren ve aynı zamanda verotoksin olarak da adlandırılan bu toksin, Shiga-toksine çok benzer (62). “Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)”, süt çocuklarında enfeksiyon oluşturarak salgınlar yapabilir (61,62).

Bağırsak dışında; piyelonefrit, sistit, kolesistit, peritonit, sepsisler ve hastane kaynaklı pnömonilere, yenidoğanda menenjit, yumuşak doku enfeksiyonları ve abselere neden olabilirler (61,62,65).

2.4.4. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae; kapsüllü, gram negatif, sporsuz bir bakteridir. 37°C’de aerob ve fakültatif anaerob şeklinde üreyebilirler. Besiyerinde mukoid, M koloniler oluştururlar. O (somatik) ve K (kapsül) antijenleri serolojik tiplendirmelerinde kullanılır (60,66,67). Kapsülü mukoid yapıdadır ve en sık izole edilen türler *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*’dır (68). *K. pneumoniae*’nın EMB agardaki koloni yapısı şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. *Klebsiella pneumoniae*’nın EMB agardaki koloni morfolojisi

Klebsiella cinsi bakteriler, insan ve hayvanların bağırsak florasında oldukça sık bulunurlar ve insan gaitasında %5-38, nazofarenkste ise %1-6 oranında saptanırlar. Genelde buralarda floranın geçici elemanları olarak görülürler. *K. pneumoniae* ise, SHİE’lerinden önemli sebeplerinden biridir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanım sıklığının artması, GSBL pozitif Klebsiella türlerinin kolonize olmasıyla beraber enfeksiyon oluşturmaları SHİE için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. YBÜ’lerde sağlık personeli ile hastalar arası bulaş sık görülmektedir. Hastanede kalma süresinin artmasına bağlı olarak, kolonizasyon oranları da artmaktadır (69,70).

K. pneumoniae antibiyotiklere karşı son derece dirençli bir mikroorganizma olduğundan antibiyogram testleriyle saptanan duyarlılık sonuçlarına göre tedavisi sağlanmalıdır (60,31,71).

2.4.5. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa, gram negatif basil yapısındadır. Spor ve kapsül oluşturmayan, hareketli, zorunlu aerob bir bakteridir. Üremeleri kolaydır. Salgıladıkları alginattan dolayı R tip mukoid koloniler oluşturup beta hemoliz yapabilirler. Kendilerine özgü kokuları vardır ve üredikleri ortamı pyosiyanınleri ile boyarlar (72,73). Kirpikleri ile hareketli ve zorunlu aerob bakterilerdir (63).

Karbonhidrat fermentasyonu yapmazlar, oksidaz, sitrat, katalazları pozitif olup indol negatiftirler (73). Sağlıklı kişilerin normal florasında bulunan fırsatçı mikroorganizmalardır (74).

Pseudomonas aeruginosa'nın EMB agar ve kanlı agardaki koloni morfolojisi gösterilmiştir.



Şekil 2.5. *Pseudomonas aeruginosa*'nın EMB agar ve kanlı agardaki koloni yapısı

Doğa ve hastane kökenli olduklarından yayılımını engellemek için yara temizliği son derece önemlidir. Sıklıkla enfeksiyon yaptığı alanlar üriner sistem, solunum sistemi, yanık enfeksiyonları ve dış kulak yolu enfeksiyonlarıdır (72,75). İleri yaş ve immunosupressif ilaçlar enfeksiyon oluşmasına yardımcı olur. Üreyip

çoğalmalarının kolay olup çok az besinle rahatlıkla üreyebilmeleri, farklı fiziksel koşullara kolay uyması, uzun süre canlılıklarını koruyabilmeleri ve kolay direnç geliştirebilmeleri gibi faktörler SHİE için zemin oluşturur (72).

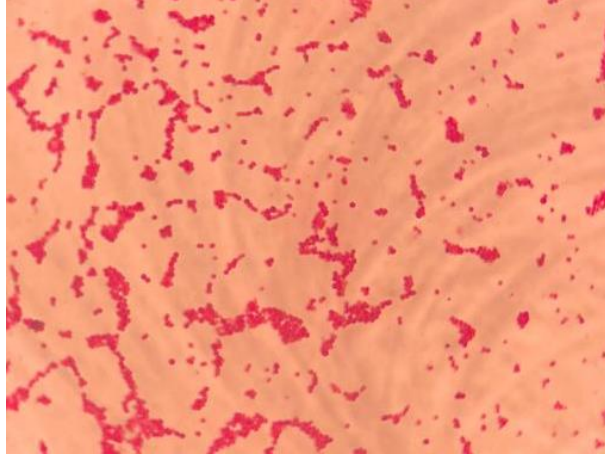
P. aeruginosa hastane kaynaklı pnömonilerin yaklaşık %16'sını oluştururken, ventilatöre bağlı olarak dördüncü günden sonra gelişen pnömonilerin ise başında yer almaktadır (76,77).

Pseudomonas türleriyle oluşan enfeksiyonlarda hangi antibiyotiklerin kullanılacağına antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda karar verilip tedavi buna göre planlanmalıdır çünkü antibiyotiklere çok hızlı direnç geliştirebilirler. Sıklıkla beta-laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler ve sefalosporinler tercih edilebilen antibiyotik gruplarıdır (60).

2.4.6. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter ilk olarak 1939'da üretral akıntı örneğinden izole edilip tanımlanmıştır (78). İlk olarak çevresel bir organizma olarak tanımlanan *Acinetobacter* dirençli bir mikroorganizma olması ve tedavide sorun yaratması nedeniyle 1970'ler itibariyle yoğun bakımlar başta olmak üzere ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya başladı (79). *Acinetobacter*'ler, *Neisseriaceae* ailesine mensupturlar. Hareketsiz, küçük kokobasiller şeklinde olup Gram negatif, zorunlu aerop, sporsuz bakterilerdir. Genel besiyerinde rahatlıkla üreyebilirler. MacConcey'de laktoz negatif koloniler oluştururlar (80-83).

A. baumannii'nin Gram boyama yöntemi ile görünümüleri şekil 6'da gösterilmiştir



Şekil 2.6. *Acinetobacter baumannii*'nin Gram boyamadaki görünümü

Acinetobacter'ler su ve atık sularda, insan derisinde, toprakta yaşayabilirler. Daha önemlisi hastanelerde ortam florasında olabilmeleri nedeniyle hastane enfeksiyonlarında %25 civarında taşıyıcılık etkisi vardır (78,84). Yanık, savunma sistemlerinin bozulması, ağır cerrahi operasyonlar, hastanın yaşı, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon aracılığı ile solunum, damar içi kateterin varlığı ve idrar sondası gibi etmenler *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişmesi açısından konağa ait olan risk faktörleridir. (78).

A. baumannii enfeksiyonlarında son derece yüksek direnç oranları vardır ve bu durum tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Karbapenem grubu antibiyotikler, sulbaktamlar, polimiksinler ve aminoglikozidler bu enfeksiyonlar üzerinde etkinliği olan antibiyotiklerdir. Önerilen tedaviler arasında kombinasyon tedavileri de vardır. İn vitro sinerjileri sebebiyle seftazidim+aminoglikozid veya florokinolon/ imipenem+amikasin kombinasyonları tercih edilmektedir (24).

2.4.7. *Enterobacter* spp.

Enterobakterlerin SHİE'deki rolleri ve önemi her geçen gün artmaktadır. Enterobakter türleri bağlı oldukları *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine göre dezenfektanlara ve antimikrobiyal ajanlara daha dirençli durumdadırlar (85,86).

Enterobakter suşları hareketli, gram olumsuz, fakültatif anaerobik, çoğunlukla kapsülü olmayan ve sporsuz bakterilerdir. Enterobakter türünde O, H ve bazılarında ise K antijeni bulunur. Laboratuvar tanısı için Koyun Kanlı Agar, EMB Agar,

MacConkey Agar ve Endo Agar gibi besiyerleri kullanılabilir. 35-37°C'de kolayca üreyebilirler. İnkübasyonları sırasında gaz üretimi ve laktoz fermentasyonu yaparlar. Oksidazı ve indolü negatiftir ve üreazı değişkenlik gösterir (87-89). Enterobakter izolatları fırsatçı patojenler olup sağlıklı bireylerde nadiren enfeksiyona neden olurlar (90).

Enterobacter spp. 'nin kanlı agardaki koloni yapısı şekil 7'de gösterilmiştir.

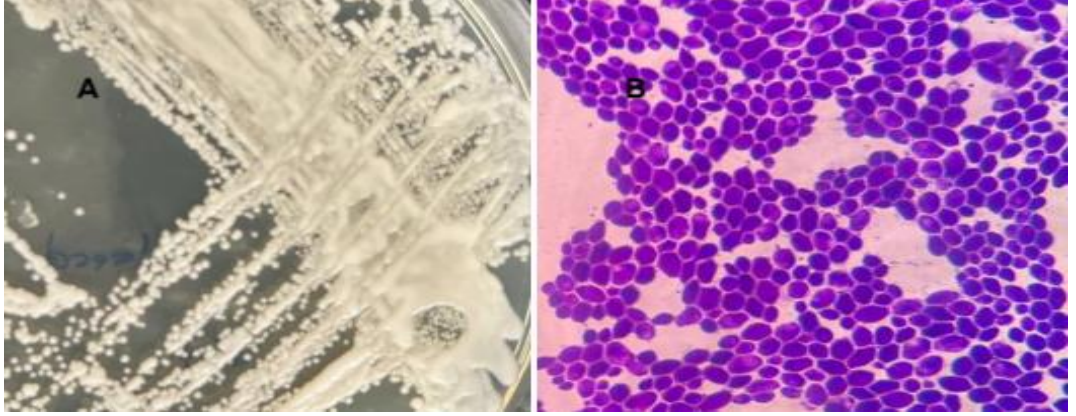


Şekil 2.7. *Enterobacter spp.*'nin kanlı agardaki koloni morfolojisi

Enterobakter türünün birkaç alt tipi patojendir ve immunsuprese hastalarda fırsatçı enfeksiyon oluştururlar. İdrar, solunum yolu enfeksiyonları, yara yeri ve yanık enfeksiyonları, sepsis ve menenjitte sebep olurlar (24).

2.4.7. *Candida spp.*

Candida spp.; ince duvarlı, oval, kapsülsüz, hareketsiz, tomurcuklanmalar şeklinde üreyen organizmalardır. Bazılarında çoğalma esnasında meydana gelen tomurcuklanmalar birbirinden kopmayarak zincir şeklinde yalancı hifler oluştururlar (91,92). *Candida spp.* kanlı agarda ve Saboroud dekstroza agar (SDA) da üreme özelliği gösterir. SDA'da ve kanlı agar besi yerlerinde, 24-48 saatte krem renkli opak görünüme sahip düzgün yüzeyli S tipi koloniler meydana getirerek ürerler (91,93,94). *Candida spp.*'nin SDA üzerindeki koloni morfolojileri ve gram boyama sonrasındaki mikroskopi görünümü şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.8. *Candida* spp'nin (a) Sabouraud dekstroza agar besiyerindeki koloni morfolojisi ve (b) Gram boyama yöntemindeki görünümü

Candidalar doğada son derece yaygındırlar. Aynı zamanda birçok sistemde normal flora üyesi olarak da yer alırlar (95,96). İnsan vücudunda birçok farklı bölgede bulunabildikleri için enfeksiyonları sıklıkla endojen kaynaklıdır (97). SHİE içerisinde önemli bir grubu Candida enfeksiyonları oluşturmaktadır. Sağlık hizmeti le ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının %15'inin nedeni Candida olarak belirtilmiştir (98,99). Özellikle son zamanlarda birçok farklı nedenle uygulanmakta olan immunsupresif tedavilerin artış göstermesi, hastaların yoğun bakım ünitelerinde uzun süre takip edilmesi, hastalara uygulanan invaziv girişimlerin artması, geniş spektrumlu olan antibiyotiklerin kullanımının çoğalması gibi sebepler SHİE içerisinde candidaların çoğalmasına zemin oluşturmaktadırlar. Bunların haricinde candidaların birçok virülans faktörü de enfeksiyon oluşumuna neden olur (100-102).

Candida türleri ABD'de kan dolaşımı enfeksiyonları nedenlerinden en sık görülen dördüncü etken olduğu ifade edilmektedir (103,104). *Candida albicans*, enfeksiyonlardan en sık izole edilen Candida türüdür. Ancak son yıllarda *C. albicans* dışı candida türlerinde de artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda non-albicans candida türleri invaziv candida enfeksiyonlarının yarısından fazlasının etkeni olarak gösterilmektedir (103-105).

2.5. GNB'lerde Antimikrobiyal Direnç

Direnç mekanizmalarının nasıl geliştiğinin bilinmesi, dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde yol göstericidir. Mekanizmaların belirlenmesinden moleküler yöntemler büyük yer tutmaktadır ancak günlük rutinde kullanımı mümkün

olmamaktadır. Günlük rutinde kullanılan antibiyotiklerin doğru yorumlanması ve fenotipik yöntemlerle desteklenmesi direnç mekanizmaları hakkında bize yol göstericidir (106).

Antimikrobiyal ilaca karşı gelişen direnç mikroorganizmalarda farklı şekillerde gelişebilir. Bir mikroorganizma aynı ilaca farklı şekillerde birden fazla direnç mekanizması geliştirebilir (107). GNB'lerde en sık görülen direnç mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1. Antibiyotikleri İnaktive Eden Enzimlerin Üretimi

GNB'ler için en sık kullanılan ve en önem arz eden direnç mekanizması β -laktam halkasını parçalayarak bu antibiyotikleri inaktive edebilen β -laktamaz enzimi üretimidir. β -laktamazlar özellikle GNB'ler arasında önem kazanmıştır (106). GNB'lerde klinik anlamda sorun yaratabilen GSBL, karbapenemaz üretimi ve kromozomal indüklenen enzimler olmak üzere 3 tip β -laktamaz üretimi mevcuttur (108). GSBL pozitif GNB'ler, çeşitli klinik şikâyetlere sebep olmaktadır. Neden olduğu klinik vakalarda özellikle üriner sistem enfeksiyonları ile solunum sistemi enfeksiyonları öne çıkmaktadır. Ek olarak sepsis, menenjit, kolanjit gibi çeşitli rahatsızlıklara neden olabilmektedir. YBÜ'lerde GSBL pozitif bakteriler aracılığıyla direncin bakteriden bakteriye aktarılabilmesi hastaların devam etmekte olan tedavi süreçlerini olumsuz yönde etkilemektedir (109). GSBL pozitif ana mikroorganizma grubu *Enterobacteriaceae* ailesidir. *Enterobacteriaceae* üyelerinden GSBL pozitif bakteriler arasında *E. coli* ve *K. pneumoniae* önemli bakteriler olarak karşımıza çıkmaktadır (110). GSBL'lerin birçoğu Ambler Sınıf A'da bulunur ve β -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilir (106). GSBL varlığının saptanması ile enzim çeşitlerinin belirlenmesi, özellikle enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. *Enterobacteriaceae* ailesi için GSBL saptanmasında önerilen yol, öncelikle oksiminosefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) duyarlı olmama özelliğinin saptanması olup bundan sonra fenotipik ve genotipik doğrulama testleri gelmektedir. *Enterobacteriaceae* familyasındaki bakterilerde GSBL tarama için önerilen yöntemler; sıvı dilüsyon, agar dilüsyon, disk difüzyon veya otomatize sistemler olarak sıralanabilir (111).

Karbapenemazlar penisilinleri, sefalosporinleri, monobaktamları ve karbapenemleri hidrolize etme yeteneğine sahip enzimlerdir. β -laktam antibiyotikler içerisinde karbapenemler en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etkinliği olan antibiyotiklerdir ve geniş antibakteriyel spektrumları nedeni ile ciddi enfeksiyonların tedavisinde çok sık tercih edilmektedirler. Bu grup antibiyotikler penisilin bağlayan proteinlere güçlü bir şekilde bağlanır ve genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından geçişleri çok iyidir (112,113).

Karbapenemazlar Ambler sınıflamasına göre A, B ve D sınıflarına ayrılmıştır. A ve D sınıfı aktif bölgelerinde serin içerirken, B sınıfı aktif bölgesinde çinko içerir ve metallo-beta laktamaz (MBL) olarak adlandırılır (114). *Enterobacteriaceae* spp. izolatlarında karbapenemaz üretiminin tespit edilmesi ve tanımlanması, karbapenem tedavisine yanıt alınamayan ciddi enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici niteliktedir. Yine bu suşlarla kolonize hastaların tespiti oluşabilecek hastane enfeksiyonlarının engellenebilmesi açısından önemlidir (115).

Kromozomal indüklenen enzimlerin en belirgin örneği *Enterobacter cloacae*'nın Amp-C türü enzimidir. Bu enzim normalde kontrollü sentezlenen bir enzimidir ancak çeşitli mutasyonlarla enzim fazla sentezlenebilir. *E. cloacae* bu enzimi kromozomunda bulundurur ve tüm penisilinlere sefalosporinlere, aztreonama karşı direnç mekanizmasına sahip olarak kabul edilir (106). Bu bakterinin ağır enfeksiyonlarından karbapenem hariç diğer tüm β -laktamlar güvenli bir şekilde kullanılamaz (116).

2.5.2. Efluks Pompası ile İlacın Dışarı Atımı

Dışa atım pompaları, ekzojen veya endojen kaynaklı çeşitli maddelerin hücre dışına pompalanmasından sorumlu membran transport proteinleri olarak tanımlanmaktadır. Bakterilerden ökaryotik hücrelere kadar bütün canlı hücrelerde bulunmaktadır. Dışa atım aracılı çoklu ilaç direnci, gram-negatif mikroorganizmalarda daha sık saptanmakla beraber gram-pozitif bakterilerin klinik izolatlarında da giderek artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır (117).

2.5.3. Antibiyotik Geçirgenliğinin Azaltılması

Antibiyotiklerin bağlanma alanlarına ulaşabilmeleri için porinler ya da iç ve dış membran proteinleri aracılığıyla bakteri içerisine girebilmeleri gerekmektedir (106). Mutasyonlar sonucu dış membran porinlerinde değişim olur ve geçirgenlik azalır. Dolayısıyla dirençli suşlar ortaya çıkar (107). Dış membran proteinlerinde ortaya çıkan kayıplar bu direncin en sık örneğidir. *P. aeruginosa*'da imipenem direncini sağlayan 54-kDa dış membran proteininin kaybı örnek olarak gösterilebilir (106).

2.5.4. Antibiyotiklerin Hücre Bağlanma Bölgelerinde Değişiklikler

Bağlanma bölgesinde meydana gelen mutasyonlar en sık kinolon grubu antibiyotiklere karşı görülen direnç mekanizmasıdır (108). RNA polimerazda meydana gelen hedef nokta mutasyonların sonucu olarak rifamisine, DNA giraz mutasyonlarında meydana gelen hedef nokta mutasyonların sonucu olarak da kinolonlara direnç meydana gelmektedir. Kinolon direncinden sorumlu tutulan mutasyonların birçoğu Gyrase enzimini kodlayan genlerde saptanmaktadır. En fazla saptanan kromozomal mutasyonlar gyrA alt ünitesinde meydana gelen mutasyonlardır (118,119).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Onay ve Olgular

Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi erişkin YBÜ'nden gelen kan kültürü örneklerinde üreyen GNB ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemeyi amaçlayan çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.10.2022 tarihinde B.30.2.ATA.0.01.00/667 nolu sayı ile onay alındı. (Ek-1)

Çalışmaya Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında yoğun bakım servislerinde yatan 18 yaş üstü hastalardan gönderilen kan kültürü sonuçları dahil edildi.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastalardan kan kültüründe gram negatif üreme saptananların demografik, epidemiyolojik verileri, kültür sonuçları, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelendi. Ocak 2017 ile Aralık 2022 yılları arasında yatan 709 hastaya ait verilerin ENLİL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri'nden incelenmesi için Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi Başhekimliği'ne başvuru yapılmış ve onay alınmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvara Gönderilmesi

Hastalardan yatak başında her iki koldan eş zamanlı kan alınarak, standartlara uygun şekilde her biri aerobik ve anaerobik kan kültür şişesi (bioMerieux, Marcy 'Etoile, Fransa) içeren, iki set kan kültür şişeleri içine üretici firmanın talimatları doğrultusunda inoküle edilerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

3.4. Mikrobiyolojik Tanı ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen yoğun bakımda yatmakta olan hastalara ait kan örnekleri enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik işlemlere alındı. Hastaların kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların tanımlanma aşamaları

mikrobiyoloji labaratuvarında gerçekleştirildi. Mikroorganizmaların değerlendirilmesinde mikroskopi, kültür ve antimikrobiyal duyarlılık işlemleri yapıldı.

Kan kültür şişelerinin inkübasyonu için BacT/Alert (bioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize kan kültür sistemi kullanıldı. Kültürler otomatize kan kültür sisteminde maksimum yedi güne kadar inkübe edildi. Pozitif üreme sinyali veren kan kültür şişeleri; %5 koyun kanlı (BD; Becton Dickinson, ABD), Eozin Metilen Blue (EMB) (BD; Becton Dickinson, USA), çikolata (BD; Becton Dickinson, ABD) agar besiyerlerine ekimleri yapılarak 35°C' de 24-48 saat inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonunda plaklarda üreyen koloniler değerlendirilerek kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık işlemine geçildi.

Laboratuvarımızda kan kültüründe anlamlı üreme saptanan hastalar konvansiyonel identifikasyon yöntemleri ve otomatize yöntemler beraber kullanılarak tanımlanmıştır.

Konvansiyonel tanımlamada ilk olarak kültür plaklarında üreyen kolonilerin büyüklük, şekil, renk, hemoliz özellikleri, oksijen ihtiyaçları, gram boyanma, hareket ve biyokimyasal özellikleri gibi parametreleri incelenerek tiplendirilmesi yapıldı. Gram boyanma sonucunda GNB saptanan örneklerin tanımlanma süresince ampirik tedaviye yön vermek amacıyla ilgili kliniğe ön bilgi verildi.

Otomatize yöntemlerden Phoenix (Becton Dickinson) veya Vitek 2 (BioMérieux, Fransa) gibi yöntemlerle bakterilerin tanımlanması ve duyarlılıkları çalışıldı.

3.5. Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması

Gram negatif etken tanımlaması yapılmış örneklerim konvansiyonel yöntemlerle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Kanlı agar gibi seçici olmayan bir besiyerinden alınan kolonilerden Mc Farland 0.5 standardında olacak şekilde bir solüsyon hazırlandı. Süspansiyon 15 dakika içerisinde steril bir eküvyon aracılığıyla Mueller Hinton Agar yüzeyine, boş alan kalmayacak şekilde inoküle edildi. 5-15 dakika beklenip antibiyotik emdirilmiş 5-8mm çapındaki diskler bu yüzeye eşit aralıklarla yerleştirildi. Disk yerleştirilmiş besiyerleri 15 dakika içerisinde kapaklar aşağı gelecek şekilde 35°C'de 24 saat inkübe

edildi. İnkübasyon süresi sonundaki değerlendirmede antibiyotik disklerinin çevresindeki inhibisyon zonları dikkate alındı. Sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi.

Otomatize sistemlerde gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları için VİTEK AST 326 kartı kullanıldı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ilerlenerek antibiyotik duyarlılık işlemleri yapıldı.

Kolistin duyarlılığı belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Sıvı mikrodilüsyon yönteminde üreticinin talimatları doğrultusunda kolistin sülfat süspansiyon haline getirilerek 256 µg/ml'lik stok solüsyonlar elde edilmiştir. Mikrodilüsyon plaklarındaki Mueller Hinton buyyonu ile seri dilüsyonlar yapılmıştır. Bakterilerden hazırlanan 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar son bakteri konsantrasyonu 5×10^5 olacak şekilde mikrodilüsyon plaklarına eklenmiştir. Plaklar 35°C'de 16-20 saat inkübe edilip üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyon olarak belirlenmiştir.

3.6. İstatistik analizleri

Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2017- Aralık 2021 yılları arasında YBÜ'lerde yatan 709 hastaya ait veriler Statistical Analysis System (SAS, Version 9.0, Cary, NC) programında analiz edildi. Süregen değişken verilerinden olan hastaların servislere göre yaşları ve kalış süreleri Proc. GLM prosedürü kullanılarak tek-yönlü ANOVA testinde analiz edildi. Servisler arasındaki farklılıklar LSD opsiyonu ile belirlendi. Kategorik değişken olan verilerden servislere göre üreyen bakteriler cross-tabulation yapılarak ki-kare (chi-square, X²) testi ile analiz edildi. Yeterli sayıda dağılım olmaması durumunda Fisher's Exact testi uygulandı. Az sayıda üreme gösteren bakteriler "Diğer" adı altında gruplandırıldıktan sonra, yoğunluklu üreyen bakteriler yeniden bakteri grubu şeklinde tanımlandı. Bakteri gruplarına göre testi yapılan antibiyotiklere karşı duyarlılık ve dirençleri için de çapraz tablolar oluşturularak ki-kare dağılımlarına göre eğilimlerin anlamlılığı değerlendirildi. Benzer şekilde ESBL pozitif ve negatif durumları ile hastaların cinsiyetlerinin de diğer kategorik veriler arasındaki ilişkileri ki-kare yöntemiyle analiz edildi. Analiz sonuçlarındaki farklılıklar ve ilişkiler $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01 Ocak 2017-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan ve kan kültürlerinde gram negatif üreme saptanan 709 hasta incelenmiştir. Bu hastadalardan gönderilen kan kültürleri içerisinde aynı hastadan birden fazla kez gönderilen örneklerde, aynı üreme ve duyarlılıklara sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %51.3 ü erkek (n: 364) %48.7 si kadın (n: 345) idi. Erkeklerin yaş ortalaması 62.74 ± 15.84 kadınların yaş ortalaması 67.37 ± 16.43 olarak bulundu. Kan kültüründe gram negatif üreme saptanan olguların kadın ve erkek dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0.5394). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları, minimum ve maksimum yaş değerleri ve standart sapmaları Tablo 1.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyet Ve Yaşa Göre Olguların Özellikleri

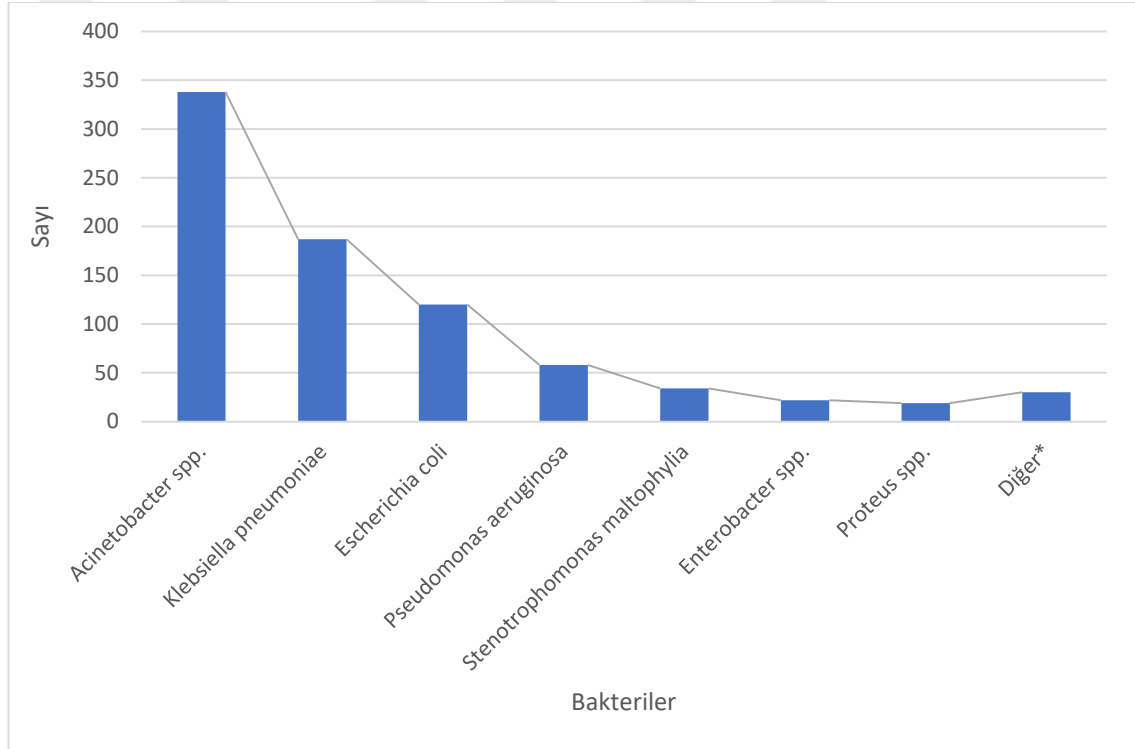
Cinsiyet	N	Yaş ortalaması	Standart sapma	Min.	Maks.
Erkek	364	62.74	15.84	18	94
Kadın	345	67.37	16.43	19	100

Çalışmaya dahil edilen 709 hastadan toplam 808 gram negatif bakteri üremesi olmuştur. En fazla tespit edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii* (n: 338, %41.8), *Klebsiella pneumoniae* (n:187 %23.1), *E. coli* (n: 120 %14.9) ve *P. aeruginosa* (n: 58 %7.2) olarak saptanmıştır. Bu bakterileri *S. maltophilia* (n: 34 %4.2) *Enterobacter* spp. (n:22 %2.7) ve *Proteus* spp. (n:19 %2.4) olarak izlemiştir. Bu bakteriler dışında kalan bakteriler üreme sayılarını ve yüzdelerinin düşüklüğü nedeniyle diğer bakteriler kategorisinde sınıflandırılmıştır. Bakteri türlerinin sayı ve yüzdesel dağılımı Tablo 4.2 de, izole edilen bakterilerin dağılım grafiği Şekil 4.1'de verilmiştir.

Tablo. 4.2. İzole Edilen Bakterin Sayı Ve Yüzdeleri

Bakteri Adı	N	%
<i>Acinetobacter</i> spp.	338	41.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	187	23.1
<i>Escherichia coli</i>	120	14.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58	7.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	34	4.2
<i>Enterobacter</i> spp.	22	2.7
<i>Proteus</i> spp.	19	2.4
Diğer*	30	3.7
Toplam	808	100

* Citrobacter 9 suş, Serratia 4 suş, Achromobacter 4 suş, Morganella 3 suş, Sphingomonas 3 suş, Raoultella 2 suş, Aeromonas 2 suş Hafnia 1 suş, Pantoea 1 suş, Yersinia 1 suş



Şekil 4.1. İzole Edilen Bakteri Sayıları

Laboratuvarımıza 01.01.2017-31.12.2021 tarihleri arasında hastanemizdeki bütün erişkin klinikler ve yoğun bakımlardan gönderilen toplam kültür sayısı 35339 olup bu kültürlerden pozitif üreme saptananların sayısı 10308 (%29.1) dir. Üreme olan kan kültürlerinden gram negatif etken izole edilen örnek sayısı 2535 (%24.5)'dir. Gönderilen 35339 kan kültürünün 9609 (%27.1)'i hastanemiz erişkin YBÜ'den

gönderilmiştir. YBÜ'den gelen kan kültürlerinin 4976 (%48.2)'sında üreme saptanmıştır. Üreme pozitif örneklerin 1123 (%22.5)'ünde Gram negatif etken izole edilmiştir. Bu örneklerin yıllara göre dağılım tablosu Tablo 4.3'de ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 4.3. Kan Kültürü Pozitif Olgularda GNB Sıklığı

Yıllar (n)	Üreme pozitif		Gram negatif üreme*	
	n	%	n	%
2017 (n: 5905)	1784	30.2	275	15.4
2018 (n: 6360)	1895	29.8	531	28.0
2019 (n: 7467)	2068	27.7	545	26.3
2020(n: 7156)	1964	27.4	526	26.7
2021 (n: 8451)	2597	30.7	658	25.3
Toplam (n: 35339)	10308	29.1	2535	24.5

*Üreme pozitif saptanan kan kültürleri içindeki Gram negatif üreme oranları

Laboratuvara gönderilen 35339 kan kültürünün 9609 (%27.1)'i hastanemiz erişkin YBÜ'den gönderilmiştir. YBÜ'den gelen kan kültürlerinin 4976 (%48.2) sında üreme saptanmıştır. Üreme pozitif örneklerin 1123 (%22.5) GNB izole edilmiştir. Bu örneklerin yıllara göre dağılımı Tablo 4.4 de verilmiştir.

Tablo 4.4. Kan Kültürü Pozitif YBÜ Hastalarında GNB Sıklığı

Yıllar (n)	Üreme pozitif		Gram negatif üreme*	
	n	%	N	%
2017 (n: 1743)	801	45.9	143	17.8
2018 (n: 2081)	1048	50.3	265	25.2
2019 (n: 1981)	1016	51.2	217	21.3
2020(n: 2138)	1091	51.0	240	21.9
2021 (n: 1666)	1020	61.2	258	25.2
Toplam (n: 9606)	4976	48.2	1123	22.5

*Üreme pozitif saptanan kan kültürleri içindeki Gram negatif üreme oranları

GNB'ler en sık Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'lerinden gelen kan örneklerinden elde edilmiş, bunu sırasıyla İç Hastalıkları ve Nöroloji kliniklerine ait YBÜ'ler takip etmiştir. Acil Tıp, Ortopedi ve Travmatoloji ve Göğüs Cerrahisi kliniklerine ait YBÜ'lerde ise % 1 ve altında üreme saptanmıştır. Bölümlere göre bakteri sayıları Tablo 4.5 de verilmiştir.

Tablo 4.5. YBÜ'lere Göre İzole Edilen GNB Sayı ve Yüzdeleri

Klinikler	n	%
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	279	34.5
İç Hastalıkları	217	26.9
Nöroloji	106	13.1
Beyin Cerrahi	52	6.5
Genel Cerrahi	39	4.8
Göğüs Hastalıkları	33	4.1
Diğer*	82	10.1
Toplam	808	100

*: Covid Anestezi:27 suş, Kalp amarı Cerrahisi: 22 suş, Kardiyoloji:18 suş, Acil Tıp: 8 suş, Ortopedi ve Travmatoloji: 5 suş, Göğüs cerrahi:2 suş

YBÜ'lerde en sık üreyen bakteri türüne baktığımızda Kalp Damar ve Kardiyoloji YBÜ'leri haricinde en fazla üreyen bakteri *A. baumannii* olmuştur. Bunu sırasıyla *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* izlemiştir. Kalp damar hastalıklarında en sık üreyen bakteri *K. pneumoniae*, Kardiyoloji YBÜ'de ise en sık üreyen bakteri *E. coli* olarak bulunmuştur. Nöroloji YBÜ 'de *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* üreme sayıları neredeyse birbirlerine eşit bulunmuştur. *S. maltophilia* en fazla Anestezi ve Dahiliye YBÜ'lerden izole edilmiştir. YBÜ'ler dahili ve cerrahi bilimler olarak sınıflandırılmış olup tüm üremelerin %50.7'si Dahili YBÜ'lerde %49.3'ü Cerrahi YBÜ'lerdedir. Bakterilerin YBÜ'lere göre dağılımı Tablo 4.6 da olarak verilmiştir.

Tablo 4.6. İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin YBÜ'lere Göre Dağılımı

Bakteriler	Dahili YBÜ*		Cerrahi YBÜ**	
	n	%	n	%
<i>A. baumannii</i>	162	47.8	176	52.2
<i>K. pneumoniae</i>	92	49.2	95	50.8
<i>E. coli</i>	64	53.3	56	46.7
<i>P. aeruginosa</i>	33	56.9	25	43.1
<i>S. maltophilia</i>	17	50.0	17	50.0
<i>Enterobacter</i> spp.	12	54.5	10	45.5
<i>Proteus</i> spp.	15	78.9	4	21.1
Diğer	15	50.0	15	50.0
Toplam	410	50.7	398	49.3

*Dahili YBÜ: İç Hastalıkları, Nöroloji, Göğüs Hastalıkları, Covid, Kardiyoloji, Acil Tıp

**Cerrahi YBÜ: Anestezi ve Reanimasyon, Beyin Cerrahi, Genel Cerrahi, Kalp Damar Cerrahisi, Ortopedi ve Travmatoloji, Göğüs Cerrahi

Gönderilen örneklerden izole edilen bakteri sayıları yıllara göre de değişiklik göstermiş olup en fazla üreme %27.1 (n: 219) ile 2021 yılında saptanmıştır. Bunu sırasıyla 2018 yılı %21.9 (n:177) 2020 yılı %19.9 (n:161) 2019 yılı %18.2 (n: 147) ve 2017 yılı %12.9 (n:104) izlemiştir. Yıllara göre bakteri sayıları ve yüzdeleri Tablo 4.7 de görülmektedir.

Tablo 4.7. İzole Edilen Mikroorganizmaların Yıllara Göre Dağılımı*

Yıl	n	%
2017	104	12.9
2018	177	21.9
2019	147	18.2
2020	161	19.9
2021	219	27.1
TOPLAM	808	100.0

*Aynı hastadan birden fazla kez gönderilen örneklerde, aynı üreme ve duyarlılıklara sahip olanlardan yalnızca bir tanesi değerlendirmeye alınmıştır.

Yıllara göre bakteri üreme sayılarına bakıldığında *A. baumannii* üremesi en fazla 2018 ardından 2021 yılında, *E. coli* en fazla 2017 ve 2018 yıllarında, *K. pneumoniae* en fazla 2021 yılında, *P. aeruginosa* en fazla 2021 ve 2018 yıllarında saptanmıştır. *S. maltophilia* üremesi ise diğer yıllardan farklı olarak en fazla 2021 yılında saptanmıştır. Bütün yıllarda en fazla izole edilen bakteriler sırasıyla *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* olmuştur. Bakterilerin yıllara göre üreme sayıları Tablo 4.8’da verilmiştir.

Tablo 4.8. Bakterilerin Yıllara Göre Dağılımı

Bakteri Adı	2017		2018		2019		2020		2021	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>A. baumannii</i>	39	37.5	94	53.1	69	46.9	65	40.3	71	32.4
<i>E. coli</i>	27	25.9	27	15.2	25	17.0	18	11.1	23	10.5
<i>K. pneumoniae</i>	19	18.2	25	14.1	35	23.8	47	29.1	61	27.8
<i>P. aeruginosa</i>	7	6.7	17	9.6	6	4.1	10	6.2	18	8.2
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1.9	2	1.1	4	2.7	6	3.7	8	3.6
<i>Proteus spp.</i>	2	1.9	6	6.7	5	3.4	6	3.7	-	-
<i>S. maltophilia</i>	1	0.9	-	-	2	1.2	2	1.2	29	13.2
Diğer	7	6.7	6	6.7	1	0.6	7	4.3	9	4.1
Toplam	104	100	177	100	147	100	161	100	219	100

A. baumannii’ye en etkili olan antibiyotikler kolistin (%88,7), tobramisin (%43,7) ve trimetoprim sülfometoksazol (%32.9) dur. *A. baumannii*’nin en dirençli

olduğu antibiyotikler meropenem (%97.0) ve siprofloksasin (%96.8) dir. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik duyarlılık tablosu Tablo 4.9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.9. *Acinetobacter* Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>					
	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
CL (N:71)	63	88.7	-	-	8	11.3
TOB (N: 32)	14	43.7	-	-	18	56.3
SXT (N:337)	111	33.0	42	12.4	184	54.6
GN (n:339)	35	10.3	8	2.1	296	87.6
AK (n: 332)	33	9.9	2	0.6	297	89.5
LEV (N:164)	7	4.3	15	9.1	142	86.6
IMP (N: 306)	10	3.3	12	3.9	284	92.8
MEM (N:338)	8	2.4	2	0.6	328	97.0
CIP (N:338)	6	1.7	5	1.5	327	96.8

CL: Kolistin TOB: Tobramisin SXT: Trimetoprim sülfometoksazol GN: Gentamisin AK: Amikasin LEV: Levofloksasin IMP: İmipenem MEM: Meropenem CIP: Siprofloksasin

P. aeruginosa'nın en duyarlı olduğu antibiyotikler amikasin (%85.9) ve meropenem (%69.6), en dirençli olduğu antibiyotikler seftazidim (%38.9), piperasilin (%38.2) ve levofloksasin (%36.2) dir. *P. aeruginosa* 'nın antibiyotik duyarlılıkları tablo 4.10'da ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.10. *P. aeruginosa* Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
AK (n:71)	61	85.9	1	1.4	9	12.7
CL (n:6)	5	83.3	-	-	1	16.7
MEM (n:69)	48	69.5	3	4.35	18	26.0
PIP (n: 21)	12	57.1	1	4.7	8	38.2
FEP (n:70)	32	45.7	16	22.8	22	31.5
CIP (n:71)	33	46.4	19	26.8	19	26.8
IMP (n: 68)	31	45.6	17	25	20	29.4
TZP (n:70)	2	41.4	18	25.7	23	32.9
CAZ (n:72)	26	36.1	18	25.0	28	38.9
LEV (n:36)	7	19.4	16	44.4	13	36.2
AZT (n:16)	1	6.2	10	62.5	5	31.3

AK: Amikasin CL: Kolistin MEM: Meropenem PIP: Piperasilin FEP: Sefepim CIP: Siprofloksasin IMP: İmipenem TZP: Piperasilin/tazobaktam CAZ: Seftazidim LEV: Levofloksasin AZT: Aztreonam

S. maltophilia'da trimetoprim sülfometoksazol ve levofloksasine karşı direnç saptanmamıştır. Trimetoprim sülfometoksazol %85,7 levofloksasin %53,9 orta duyarlı saptanmıştır. *S. maltophilia*'nın antibiyotik duyarlılık tablosu Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. *S. maltophilia* Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			
	S		I	
	n	%	n	%
LEV (n:13)	6	46.1	7	53.9
SXT (n:34)	5	14.7	29	85.3

LEV: Levofloksasin SXT: Trimetoprim Sülfometoksazol

E. coli 'nin kolistinden sonra en duyarlı olduğu antibiyotikler amikasin (%88.3) ve tigesiklin (%84.1), en dirençli olduğu antibiyotikler sefuroksim (%67.3) ve siprofloksasin (%66.7) dir. *E. coli* 'nin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.12'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.12. *E. coli* Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i>					
	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
CL (N:30)	30	100.0	-	-	-	-
AK (N:125)	114	88.3	8	6.2	7	5.5
MEM (N:127)	112	88.2	7	5.5	8	6.3
TGC (N:101)	85	84.1	10	10.0	6	5.9
IMP (N:119)	99	83.3	12	10.0	8	6.7
ETP (N:107)	85	79.5	6	5.6	16	14.9
GN (N:129)	92	71.3	-	-	37	28.7
TZP (N:129)	70	54.3	20	15.5	39	30.2
SXT (N:128)	57	44.5	2	1.5	69	54.0
FEP (N:129)	52	40.4	18	13.9	59	45.7
CAZ (N:129)	50	38.7	7	5.4	72	55.9
CRO (N:101)	38	37.6	2	2.0	61	60.4
LEV (N:82)	26	31.7	10	12.2	46	56.1
CIP (N:129)	38	29.4	5	3.9	86	66.7
CXM (N:107)	29	27.1	6	5.6	72	67.3

CL: Kolistin; AK: Amikasin; MEM: Meropenem; TGC: Tigesiklin; IMP: İmipenem; ETP: Ertapenem; GN: Gentamisin; TZP: Piperasilin/tazobaktam; SXT: Trimetoprim/sülfometoksazol; FEP: Sefepim; CAZ: Seftazidim; CRO: Seftriakson; LEV: Levofloksasin; CIP: Siprofloksasin; CXM: Sefuroksim

K. pneumoniae'nin kolistinden sonra en duyarlı olduğu antibiyotikler gentamisin (%54.7) ve amikasin (%53.2), en dirençli antibiyotikler sefuroksim (%88.0), piperasilin/tazobaktam (%87.4) ve sefepim (%87.3) dir. *K. pneumoniae*'nin antibiyotik duyarlılık tablosu Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. *K. pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>					
	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
CL (n:24)	18	75.0	-	-	6	25.0
GN (n:212)	116	54.7	-	-	96	42.3
AK (n:24)	114	53.2	27	12.6	73	34.2
IMP (n:195)	60	30.7	63	32.3	72	37.0
MEM (n:206)	54	26.2	26	12.6	126	61.2
SXT (n:214)	56	26.1	4	1.9	154	72.0
ETP (n:192)	38	19.9	7	3.6	147	76.5
CIP (n:212)	30	14.2	3	1.4	179	84.4
LEV (n:145)	17	11.7	15	10.3	113	78.0
FEP (n:213)	20	9.4	7	3.3	186	87.3
CAZ (n:214)	20	9.3	10	4.7	184	86.0
CRO (n:187)	17	9.1	18	9.6	152	81.3
TZP (n:214)	19	8.9	8	3.7	187	87.4
CXM (n:191)	14	7.3	9	4.7	168	88.0

CL: Kolistin; GN: Gentamisin; AK: Amikasin; IMP: İmipenem; MEM: Meropenem; SXT: Trimetoprim sülfometoksazol; ETP: Ertapenem; CIP: Siprofloksasin; LEV: Levofloksasin; FEP: Sefepim; CAZ: Seftazidim; CRO: Seftriakson; TZP: Piperasilin/tazobaktam; CXM: Sefuroksim

E. coli için yıllara göre GSBL durumuna bakıldığında 2017 yılında %44.4, 2018 yılında %40.7, 2019 yılında %48.0, 2020 yılında %44.4 ve 2021 yılında %43.4 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae* suşlarında GSBL üretimi 2017'de %42.1, 2018 de %40, 2019'da %45.7, 2020 'de %42.5, 2021'de %42.6 olarak bulunmuştur. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin GSBL üreten suşlarının yıllara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* için en yüksek GSBL direnci 2019 yılında en düşük GSBL direnci ise 2018 yılında saptanmıştır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği Tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. *E. coli* ve *K. pneumoniae* Suşlarında GSBL Pozitifliği

Yıllar	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				Total			
	GSBL +		GSBL-		GSBL +		GSBL-		GSBL +		GSBL-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2017	12	44.4	15	55.6	8	42.1	11	57.9	20	43.4	26	56.5
2018	11	40.7	16	59.3	10	40.0	15	60.0	21	40.4	31	59.6
2019	12	48.0	13	52.0	16	45.7	19	54.3	28	41.6	32	58.3
2020	8	44.4	10	55.6	20	42.5	27	57.4	28	43.4	37	59.6
2021	10	43.4	13	56.6	26	42.6	35	57.3	36	42.8	48	57.2
GSBL+: %44.2					GSBL+: %42.8							
P*: 0.990					P*: 0.995							

* Ki kare testi ile alınan sonuç

Tablo 4.15’de önemli ve sık görülen bakterilerin karbapenem grubu antibiyotiklere yıllar içerisinde değişen direnç oranları gösterilmiştir. *A. baumannii*’de karbapenem direnci incelendiğinde imipenem için en fazla direnç 2018 yılında %97.7 ile meropenem için 2018 yılında %98.9 ile saptanmıştır. Tüm yıllar içinde imipenem direnci %80 in meropenem direnci ise %90 ın üzerinde saptanmıştır. *K. pneumoniae* için iki antibiyotikte de 2020 ve 2021 yıllarında direnç artmıştır. 2021 yılında İmipenem direnci %53.9 meropenem direnci %79.7 olarak saptanmıştır. *E. coli* de imipenem direnci en fazla 2021 yılında %14.3 ve 2019 yılında %7.4 olarak, meropenem direnci en fazla 2019 yılında %11.1 2021 yılında %8.3 oranında saptanmıştır. *P. aeruginosa* da ise en fazla direncin görüldüğü yıl 2017dir. 2017 yılında imipenem direnci %42.9 meropenem direnci %60.0 oranında saptanmıştır. Yıllar içerisinde *A. baumannii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*’nın karbapenem dirençleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermemiştir ancak *K. pneumoniae*’nın yıllar içinde karbapenem grubu antibiyotiklere karşı geliştirdiği direncin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.15. Sık İzole Edilen Bakterilerin Yıllara Göre Karbapenem Direnci

Yıllar		<i>A. baumannii</i>		<i>K. pneumonia</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		IMP	MEM	IMP	MEM	IMP	MEM	IMP	MEM
2017	n	35	38	18	19	20	27	7	5
	%	80.0	92.1	16.7	42.1	0.0	3.7	42.9	60.0
2018	n	88	93	35	34	30	30	19	20
	%	97.7	98.9	31.4	47.1	6.7	6.7	15.8	30.0
2019	n	70	70	40	39	27	27	8	8
	%	97.1	98.6	20.0	43.5	7.4	11.1	37.5	25.0
2020	n	65	65	50	50	19	19	14	14
	%	96.9	96.7	44.0	68.0	5.3	0.0	21.4	21.4
2021	n	48	72	52	64	21	24	20	22
	%	81.2	95.8	53.8	79.7	14.3	8.3	40.0	18.1
p		0.1058	0.2566	0.0030	0.0003	0.4649	0.5884	0.3967	0.4038

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada ciddi bir halk sağlığı problemi olan SHİE tedavi başarısını kötü yönde etkilemektedir (120). SHİE içerisinde bakteriyemi ve sepsisin mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir (121). Bakteriyemi ve sepsis tanısında kan kültürü önemli bir yer tutmaktadır. Konvansiyonel ve otomatize sistemler kullanılarak etkenler kısa sürede saptanıp direnç profilleri ilgili kliniğe kısa sürede bildirilebilmektedir. Bu sayede mortalite ve morbidite oranları azaltılabilmektedir (122).

Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi YBÜ'deki hastalardan 2017-2022 yılları arasında kan kültürlerini geriye dönük olarak incelediğimiz çalışmamızda en sık üreyen etken 338 üremeye *A. baumannii* (%41.8) olarak saptanmıştır. Şenol ve Balin, Elazığ'da, çalışmamıza benzer olarak en sık üremeyi *A. baumannii* olarak saptamışlardır (123). Er ve ark.; Afyon'da yaptıkları çalışmada en sık üreyen bakteriyi *E. coli* olarak saptamışlardır (124). Yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda da bizim çalışmamızdan farklı olarak en sık üreyen bakteri *E. coli* olarak bulunmuştur (125,126).

İkinci en sık üreme *K. pneumoniae* (n:187 %23.1) üçüncü en sık üreme *E. coli* (n: 120 %14.9) ve dördüncü en sık üreme *P.aeruginosa* (n:58 %7.2) olarak bulunmuştur. Kılınç ve ark., çalışmamıza benzer olarak en sık üreyen bakterileri *Acinetobacter spp*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aureuginosa* olarak bulmuştur (121). Yapılan farklı çalışmalarda da en sık üreyen bakteri türleri benzerlik göstermiştir. (127,128)

2020 yılında yayınlanmış çoğunluğu kan örneklerinden oluşan Türkiyeden farklı bölgelerin katıldığı WHO CAESAR (Central Asian And Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) raporunda da en fazla *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* saptanmıştır (129).

Günümüz şartlarında YBÜ'lerde önemli gelişmeler yaşanmış olup tüm bu olumlu ilerleyişe rağmen bakteriyemi olguları hızla artmaya devam etmektedir (131). Yapılan farklı çalışmalarda kan kültürlerinde saptanan üremeler en fazla YBÜ'lerde görülmüştür (132). Şafak ve Kılınç Balıkesir'de yaptıkları çalışmaları sonucunda kan kültürlerinde görülen en sık üremenin YBÜ'lerde olduğunu saptamışlardır (133).

Benzer şekilde Kılınç ve ark., Amasya’da yaptıkları çalışmada YBÜ’lerdeki üremenin diğer kliniklerden fazla olduğunu belirtmişlerdir. (121) Bizim çalışmamızda da laboratuvara gönderilen bütün kan kültürlerinin %27.1’i YBÜ’lerden gönderilmiştir.

Çalışmamızda en fazla üreme 279 (%34.5) üremeyle Anestezi ve Reanimasyon YBÜ’de olmuştur. Bunu 217 (%26.9) üremeyle Dahiliye YBÜ izlemiştir. Tüm üremelerin %61.4’ü bu iki YBÜ’dedir. Elazığ’da yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer olarak en fazla üremeyi bu iki klinikte saptamışlardır. (123) Nöroloji YBÜ’de üreme sayısı 109 (%13.1) olarak bu sıralamayı izlemiştir. En fazla üreme saptanan üç klinikte de en fazla üreyen bakteri *A. baumannii* olarak saptanmıştır.

Yıllar içinde izole edilen bakteri sayısı da farklılık göstermiştir. En fazla üreme 2021 yılında 219 (%27.1) üreme iken, en az üreme 2017 yılında 104(%12.9) olarak saptanmıştır. Diğer yıllardaki üreme sayıları benzerdir. 2021 yılında pandemiyle beraber hastane ve yoğun bakım başvurularının artması izole edilen bakteri sayısının artmasına neden olmuş olabilir.

A. baumannii Asya ve Orta Doğu’ da çok daha fazla görülmekle beraber Avrupa ve Amerika da sağlık hizmetlerinin neden olduğu enfeksiyonların yaklaşık %2 sinin sebebidir. (134) Acinetobacterdeki çoklu ilaç direnç oranları diğer gram negatif sık saptanan *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* gibi patojenlerden yaklaşık 4 kat fazla olarak belirtilmiştir (135).

Çalışmamızda ele aldığımız 338 Acinetobacter izolatının %33.1’i Anestezi ve Reanimasyon YBÜ’nden, %28.1’i Dahiliye YBÜ’den, %11.8’i Beyin Cerrahi YBÜ’den, %11.5’i Nöroloji YBÜ’den gelmiştir. Şahin ve ark., 2012 ile 2017 yılları arasında Kahramanmaraş’ta yaptıkları çalışmada *A. baumannii* izolatlarının en sık izole edildiği birimin %58.9 ile Anestezi ve Reanimasyon YBÜ, %21.7 ile Dahiliye YBÜ %21.7 ile Nöroloji YBÜ, %9.5 Genel Cerrahi YBÜ, %5.3 ile Beyin Cerrahi YBÜ olarak saptanmıştır. (136) Coşkun ve ark., Tokat’da yaptıkları çalışmada *A. baumannii* %77.8 ile Anestezi ve Reanimasyon YBÜ’de saptanmıştır. (137) Konya da yapılan başka bir çalışmada ise Acinetobacter üremesi %81.4 ile Anestezi ve Reanimasyon YBÜ birinci sırada yer almıştır (138). Tüm bu literatür bilgileriyle çalışmamızın verileri uyumlu bulunmuştur.

Acinetobacter spp.'nin çeşitli antibiyotiklere direnci incelendiğinde direnç oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Aminoglikozitler *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastaların tedavisinde sık kullanılan antibiyotik grubudur. Çalışmamızda amikasin direnci %89.5 gentamisin direnci %87.3 bulunmuştur. Özer ve ark., 2006 yılında Edirne'de yaptıkları çalışmada amikasin direnç oranı %94 olarak bulunmuştur (139). Malatya'da 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada amikasin direnci %86 olarak saptanmıştır (140). Türk Dağı ve ark., ise 2011 yılında Konya'daki çalışmalarında amikasin direncini %59 gentamisin direncini %79 olarak saptamışlardır (141). İzmir'de yapılan başka bir çalışmada *A. baumannii* izolatlarında amikasin %37, gentamisin %76 direnç belirtilmiştir (142). Sonuçlara bakıldığında farklı hastanelerde farklı direnç oranlarının saptandığı görülmektedir. Bunun nedeni farklı koşullar ve farklı tedavi yaklaşımları olarak söylenebilir.

Gültekin ve ark., 2011-2013 yılları arası Atatürk Üniversitesinde yaptıkları çalışmada *A. baumannii* izolatlarını kolistine %100, amikasin %32.9 gentamisin %23.2, tobramisin ise %62.2, trimetoprim sülfometoksazole %50, imipenem %26.8, siprofloksasin %15.9 duyarlı saptamışlardır (143). Bizim çalışmamızda ise kolistin %88.7, amikasin %9.9, gentamisin %10.3, tobramisin %43.7, trimetoprim sülfometoksazol %33, imipenem %3.3, siprofloksasin %1.7 duyarlı bulunmuştur. Aynı hastanedeki kan kültürlerinden 6-8 yıl sonra elde edilen bu duyarlılık sonuçlarına göre *A. baumannii* izolatlarında kolistin dirençli suşların artış göstermeye başladığı, antibiyotik duyarlılıkların önemli ölçüde azaldığı, özellikle imipenem ve siprofloksasindeki direnç sorununun ciddi düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kinolon grubu antibiyotiklere *Acinetobacter* spp.'nin direnci siprofloksasin için %96.8 levofloksasin için %86.6 olarak bulunmuştur. Temiz ve ark., iki antibiyotik içinde %57.1 direnç saptamışken, yurtdışında yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter*lerde kinolon direnci %67 olarak saptanmıştır (144,145).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2022 yılında hazırlanan rapora göre *A. baumannii*'nin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarındaki aminoglikozit direnci %82.5, kolistin direnci %6.9, kinolon direnci %96.5 olarak verilmiştir (146). Bizim çalışmamızda aminoglikozit direnci %88.2, kolistin direnci %11.3, kinolon direnci %93.4 olup aminoglikozit ve kolistin direnci Türkiye ortalamasının üzerinde, kinolon direnci ise benzer seviyededir.

P. aeruginosa ülkemizde rastlanan YBÜ etkenleri içerisinde en başlarda yer alan ciddi bir SHİE etkenidir (147). *P. aeruginosa* 'nın dirençli olduğu antibiyotik sayısı fazladır (148). *P. aeruginosa* 'ya karşı kullanılan kullanılan antimikrobiyal ajanlar; antipsödomonal penisilinler, karbapenem grubu antibiyotikler, sefalosporin grubu antibiyotikler ve kinolon grubu antibiyotiklerdir (149).

Çalışmamızda kolistin *P. aeruginosa* ' ya en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Altı izolata kolistin çalışılmış ve tamamı duyarlı saptanmıştır. Türk Dağı ve ark., çalışmasında da kolistin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (141).

Çalışmamızda *P. aeruginosa* ya etkinliği diğer antibiyotiklere göre daha yüksek olarak saptanan antibiyotik %85.9 ile amikasin olmuştur. *P. aeruginosa* 'nın amikasinine direnç oranı %12.7 dir. Yapılan farklı çalışmalarda %2 ile %34 arasında değişiklik gösteren direnç oranları bildirilmiştir (150-152).

Çalışmamızda sefalosporinler grubundan seftazidim direnç oranı %38.9 sefepim direnç oranı ise %31.5 olarak bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda seftazidim direncini 2008 yılında Öksüz ve ark., %25, 2015 yılında Kılınç ve ark., %17.1 Çetin ve ark., 2023 yılında yaptıkları çalışmada ise %24 ile %37 arasında bulmuşlardır. (121,132,154)

P. aeruginosa ya karşı tek başına ya da kombine olarak kullanılabilen bir diğer antibiyotik ise siprofloksasindir. Çalışmamızda %26.8 oranında direnç saptanmıştır. 2023 yılında Çetin ve ark., tarafından yapılan 4 yıllık retrospektif çalışmada 2018-2021 yılları arasında siprofloksasin direncinin %26 ile %37 arasında olduğu belirtilmiştir (132). Coşar ve ark., Konya'da yaptıkları çalışmada siprofloksasin direncini %39.2 olarak saptamışlardır (148). Yurt dışında yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnç oranını Falagas ve ark., %33.3, Sader ve ark., ise %34.3 olarak belirtmişlerdir (155,156).

Gültekin ve ark., Ekim 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarına karşı amikasin %85.7, seftazidim %58.6, imipenem %75.7, sefepim %42.9, siprofloksasin %77.1 piperasilin/tazobaktam %72.9 duyarlı bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda amikasin %85.9, seftazidim %36.1, imipenem %45.6 sefepim %45.7, siprofloksasin %46.4, piperasilin/tazobaktam %41.4 duyarlıdır. Aynı hastaneden 6-8 yıl kadar sonra

verilen sonuçlar karşılaştırıldığında kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* 'nın amikasin ve sefepim haricindeki antibiyotiklere karşı duyarlılığının azaldığı görülmektedir.

P. aeruginosa ve *Acinetobacter spp.*'den sonra hastane enfeksiyonlarına neden olan bir diğer non fermentatif bakteri *S. maltophilia* 'dır. *S. maltophilia* yoğun bakım enfeksiyonlarına neden olan bir diğer non fermentatif bakteridir ve son yıllarda görülme yüzdesi giderek artmaktadır (157). Çalışmamızda *S. maltophilia* suşları en fazla 2021 yılında izole edilmiştir. Çetin ve ark., yaptığı çalışmada da *S. maltophilia* üremesi en fazla 2021 yılında görülmüştür (132). *S. maltophilia* suşları en fazla Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de ve Dahiliye YBÜ'de üremiş olup bu iki klinikteki üreme oranı %79.4' dür. Pandemi dönemiyle beraber hastane ve yoğun bakım yatışlarının artması, antibiyotiklerin yoğun ve bilinçsiz kullanımı, hastaların immun sistemlerinin zayıflaması gibi nedenler fırsatçı patojen olan *S. maltophilia* suşları için kolonizasyonun artmasına ve buna bağlı enfeksiyonların son yıllarda artmasına neden olmuş olabilir. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının 2021 yılı içerisindeki artışına Anestezi ve Reanimasyon ve İç Hastalıkları YBÜ'lerindeki çeşitli kontaminasyonlar ve dezenfeksiyonda meydana gelen aksaklıklar neden olmuş olabilir. *S. maltophilia* da tedavi seçenekleri birçok antibiyotiğe doğal dirençli olması nedeniyle kısıtlıdır (158). Çalışmamızda SXT ve LEV için direnç saptanmamıştır. Öngüt ve ark., Antalya'da yaptıkları çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer olarak direnç rapor edilmemiştir (159). Zer ve ark., 2009 yılında Gaziantep'te yaptıkları çalışmalarında SXT direncini %2.7, Şen ve ark., ise İzmir'de yaptıkları çalışmalarında SXT direncini %1 olarak bulmuşlardır. (160,161).

E. coli kan kültürlerinden izole edilen etkenler arasında yüksek oranlara sahip sık saptanan bir bakteridir. Çalışmamızda *E. coli* 'nin en duyarlı olduğu antibiyotik %100 ile kolistindir. Aminoglikozidler ve karbapenemlerin duyarlılık yüzdeleri ise diğer antibiyotiklere kıyasla yüksek olarak saptanmıştır. Amikasin ve gentamisinin direnç oranları sırasıyla %5.4 ve %28.7 dir. Kılınç ve ark., yaptığı çalışmada amikasin direnci %100 gentamisin direnci ise %37.2 dir. Bu çalışmadaki amikasin direnç yüzdesi bizim çalışmamızdan çok farklı oranda bulunmuştur. Aynı çalışmadan siprofloksasin direnci %63.8 sefepim %72 seftazidim %73 oranında saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda *E.coli* izolatları siprofloksasine %66.7, sefepime %45.7,

seftazidime %55.9 dirençli bulunmuştur. Çetin ve ark., yaptığı çalışmada 2021 yılında amikasin direnci %9 gentamisin direnci %21.2, seftazidim %43.7 siprofloksasin %52.3 piperasilin/tazobaktam %22.3 olarak saptanmış olup kolistine direnç tespit edilememiştir (132). Sunulan veriler çalışmamızla benzerdir.

K. pneumoniae hastane enfeksiyonlarına neden olan önemli ve sık saptanan etkenlerdendir. Çalışmamızda *K. pneumonia* suşları siprofloksasine %84,4, amikasin %34.1, gentamisine %42.3, seftriaksona %81.3 dirençli saptanmış olup Kılınç ve ark., çalışmasında amikasin %39.6 gentamisin %52.3 % siprofloksasin %40.3, sefepim %77.2, trimetoprim sülfometoksazol %63.5 olarak bulunmuştur (121). 2023 yılında yapılmış bir çalışmada ise amikasin %68, gentamisin %74, siprofloksasin %79, seftazidim %84, seftriakson %83, sefuroksim %85, trimetoprim sülfometoksazol %79 olarak bulunmuştur (162). Elde ettiğimiz verilerde *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç sefalosporin ve piperasilin/tazobaktamda saptanmıştır. Doğanay ve ark., da çalışmalarında çalışmamıza benzer olarak sefalosporin direncinin oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir (162). Yapılan çeşitli çalışmalarla bulunan veriler çalışmamızla benzer olup *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında ampirik tedavide sefalosporin grubu antibiyotik kullanımının etkin tedavi sağlamayacağı söylenebilir.

Çalışmamızda kolistin %25 direnç oranıyla, *K. pneumoniae* etkinliği en yüksek antibiyotik olarak saptanmıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada kolistin direnci %16.7, 2021 yılında yapılan bir çalışmada kolistin direnci %14.8 olarak saptanmıştır (123,132). 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada ise kolistine direnç görülmemiştir (121).

GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarında, tedavide birçok antibiyotiğin etkisiz kalabilmesi; hastanede yatış süresinin uzaması, artan morbidite ve mortalite oranları ve ciddi ekonomik kayıplar nedeniyle etkenin GSBL oluşturup oluşturmadığı bilinmelidir (163). Çalışmamızda GSBL pozitifliği beş yılın toplamında *E. coli* için %44.2; *K. pneumoniae* için %42.8 olarak bulunmuştur. Gerek *E. coli*'de gerek *K. pneumoniae*'de GSBL pozitifliğinin yıllar içindeki değişiminde anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Gür ve ark., 2008 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *E. coli* için %42 *K. pneumoniae* için %41.4 GSBL pozitifliği saptamışlardır (164). Bayraktar ve ark., 2019 yılında yaptıkları çalışmada *E. coli* suşlarının %35 ini, *K. pneumoniae* suşlarının

%31'ini GSBL pozitif olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada 2016, 2017 ve 2018 de GSBL pozitiflik oranları *E. coli* için sırasıyla %23, %36, %48, *K. pneumoniae* için sırasıyla %23, %32, %37 olarak saptanmış olup, aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda izolatların GSBL dirençleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Veriler çalışmamızla benzerlik göstermektedir. 2022 yılında Oruç ve ark., yaptıkları çalışmada GSBL pozitifliğini *E.coli*' de %80, *K. pneumoniae*' da %83.3 olarak bulmuşlardır. Bu veriler bizim çalışmamızdaki verilerden oldukça farklı ve direnç oranları daha yüksektir. (166). Almanya'da yapılan bir çalışmada *E. coli* izolatlarının iki yıllık aralıklarla (2007-2008,2009-2010,2011-2012) GSBL pozitiflik oranları %10.8, %15, %11.7 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada aynı zaman aralıklarında *K. pneumoniae* için GSBL direnç oranları ise %13.8, %15, %11.7 olarak belirlenmiştir (167). Bu oranlar ise çalışmamızdaki GSBL direnç oranlarından düşüktür.

Günümüzde birçok antibiyotik grubuna direnç gösteren çoklu ilaca dirençli suş sayısı artmış ve bununla beraber tedavide karbapenemler sık olarak kullanılmaya başlamıştır (168). *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde de karbapenemler sık kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Ancak karbapenemlerin kullanımının artmasıyla gelişen direnç sorunu *A. baumannii* ile enfekte hastalarının tedavi seçeneklerini olumsuz etkilemektedir (169,170). Çalışmamızda *A. baumannii*'nin 5 yıllık karbapenem dirençlerine bakıldığında; İmipenem direnci %80 ile %97.7 arasında saptanmış olup yıllar arasında gelişen fark anlamlı değildir ($p>0.05$). İmipeneme en yüksek direnç 2018 de %97.7 en düşük %80 ile 2017 de saptanmış olup 5 yıllık ortalama imipenem direnci %90.5 dir. Meropenem direnci ise %92.1 ile %98.9 arasında olup, yıllar arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Meropeneme en yüksek direnç 2018 yılında %98.9 en düşük 2017 yılında %92.1 olup 5 yıllık direnç ortalaması %96.4 dür. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında 2010-2012 yılları arasında Cesur ve ark., imipeneme %94 meropeneme %90, Uğur ve Genç 2015 yılında imipeneme %98 meropeneme %99 direnç saptamışlardır (171,172). Kayış ve ark., 2021 yılında imipeneme %99 meropeneme %98 direnç bulmuşlardır (173). Duran ve ark., yaptıkları 5 yıllık retrospektif çalışmada ortalama karbapenem direncini %96.5 olarak saptamışlardır (174). Elde edilen veriler çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2022 yılında hazırlanan rapora göre *A.*

baumanni'nin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarındaki imipenem direnç oranı %93.7 meropenem direnç oranı %93.1 olarak belirlenmiştir (146). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)'nin 2022 ve 2023 yılında yayınlanan raporunda, 2020-2021 yılı verilerine göre karbapeneme direnç oranları sırasıyla Türkiye'de 93.1-93.3, Yunanistanda 94.6-96.9, İtalyada 80.8-86.9, Bulgaristanda 82.9-77.9, Sırbistanda 98.6-98.0, Hırvatistanda 96.4-99.5 olarak belirlenmiştir. Ülkemizle yakın coğrafik bölgede olan ülkelerde direnç oranı ülkemizde olduğu gibi yüksek saptanmıştır. Buna karşın Fransa'da 3.3-3.1 Almanya'da 3.1-4.3, İsveç'de 7.1-0.7 Danimarka'da 4.7-5.9 olarak belirlenmiştir (175-176). Verilerden görüldüğü üzere batı ve kuzey Avrupa ülkelerinde direnç oranı oldukça düşüktür. Ülkemizde kontrolsüz antibiyotik kullanımının bu durumun sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki *K. pneumoniae* suşlarının imipenem direnci yıllar itibarıyla %16.6 ile %53.8 arasında değişmektedir. Yıllar içerisinde imipenem direncindeki değişim anlamlı bulunmuş olup en az direnç 2017 yılında %16.6 en fazla direnç 2021 yılında %53.8 olarak saptanmıştır. Meropenem direnci en düşük 2017 yılında %42.1, en yüksek 2021 yılında %79.6 olarak saptanmıştır. Meropenemin yıllar içerisindeki direnç değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Er ve ark., 2013 yılında Afyon'da yaptıkları bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak *K. pneumoniae*'da imipenem ve meropenem direncini %3.7 olarak saptamışlardır (177). Gözütok ve ark., Kayseri'de yaptıkları çalışmada imipenem ve meropenem için direnci %16.6 olarak belirlemişlerdir (178). Çetin ve ark., İstanbul'da yaptıkları 4 yıllık retrospektif çalışmada imipenem direncinin %25-%69.2 arasında, meropenem direncinin ise %29.2- %50 arasında değiştiğini saptamışlardır (132). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2022 yılında hazırlanan rapora göre *K. pneumoniae* 'nın neden olduğu sağlık hizmeti ile ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında imipenem için %60.1 meropenem için %63.2 direnç oranı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki veriler yayınlanan rapordaki veriler ile benzerdir (146). ECDC'nin 2022 ve 2023 yılında yayınladığı raporda, 2020 ve 2021 yılı verilerine göre karbapeneme direnç oranları sırasıyla Türkiye' de 48.2-49.1, Bulgaristan 28.1-46.3, Yunanistan 66.3-73.7, Romanya 48.3-54.5, İtalya 29.5-26.7, Almanya 0.5-0.8, Fransa 0.5-0.8, Norveç 0.1-

0.3, İsveç ise 0.3-0.2 olarak verilmiştir (175,176). Verilere göre benzer coğrafi bölgelerde benzer direnç oranları saptanmıştır.

Çalışmamızda *E. coli* için karbapenem dirençlerine bakıldığında imipenem için 2017 yılında direnç saptanmamış olup 2021 yılında %14,2 direnç saptanmıştır. İmipenem direncinin yıllar içerisindeki değişimi anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). *E. coli* de meropenem direnci 2020 yılında saptanmamış olup 2019 yılında 11,1 olarak belirlenmiştir. Yıllar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kalaycı Çekin ve ark., *E. coli* için imipenem direncini %2.9 meropenem direncini ise %0 olarak bulmuşlardır (179). İstanbul'da yapılan başka bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak imipenem ve meropenem direnci %0-%1 arasında bulunmuştur. (132) Bozok ve ark., 2021 yılında *E. coli*'nin meropenem duyarlılığı %98,8 olarak belirlenmiştir (180). Yurt dışında 2012 yılında Tabah ve ark., tarafından 24 ülkenin dahil edilerek yapıldığı bir çalışmada *E. coli* de karbapenem direnci %1 bulunmuştur (181). Türkiye Halk sağlığı Kurumu'nun yayınladığı raporda ise *E. coli*'nin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarında imipenem direnci %11.4 meropenem direnci %12.1 olarak belirlenmiştir (146). Elde ettiğimiz veriler yayınlanan bu rapordaki verilerle uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda *P. aeruginosa*'da imipenem direnci %15.7-%42.8 arasındadır. En yüksek direnç 2017 de %42.8 en az direnç 2018 de %15.7 dir. Meropenem direnci ise en düşük 2021 yılında %18.1 en yüksek ise 2017 yılında %60 olarak saptanmıştır. İmipenem ve meropenem direncinin yıllar arası değişimi anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın imipenem direnci %41.9 meropenem direnci %32.2 olarak belirtilmiştir. (177) 2018-2021 yılları arasında 4 yıllık retrospektif bir çalışmada imipenem direnci %26.6-%38.1 arasında meropenem direnci %15.5-%26.7 arasında saptanmıştır (132). Kalaycı Çekin ve ark., 2023 yılında yaptıkları çalışmada imipenem direncini %22.7 meropenem direncini %13.7 olarak saptamışlardır (179). Türkiye Halk sağlığı Kurumunun 2022 yılında yayınladığı raporda *P. aeruginosa*'nın neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarında imipenem direnci %81.6 meropenem direnci 50.3 olarak belirlenmiştir (146). Çalışmada saptanan direnç oranları bizim çalışmamızda bulduğumuz verilere göre daha yüksektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi erişkin YBÜ’lerde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen GNB’leri ve antibiyotik duyarlılıklarını incelediğimiz çalışmamızda;

1. 2017-2021 yılları arasında 709 hastanın kan örneklerinden 808 bakteri izole edilmiştir. Kan kültüründe gram negatif üreme saptanan olguların kadın (%51.3) ve erkek (%48.7) dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p>0.05$).
2. Kan kültürlerinden en sık *A. baumannii* izole edilmiş ve bunu *K. pneumoniae* ve *E. coli* takip etmiştir. Kan örneklerinden en fazla üreme Anestezi ve Reanimasyon YBÜ, İç hastalıkları ve Nöroloji YBÜ’den elde edilmiştir.
3. GNB bakterilere en etkili antibiyotik kolistin olarak bulunmuştur.
4. *A. baumannii* meropenem ve siprofloksasine yüksek oranlarda dirençli bulunmuşken kolistin, tobramisin ve trimetoprim sülfometoksazolün en etkili antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir. *A. baumannii*’nin diğer antibiyotiklere direnç oranlarının %86’nın üzerinde olduğu saptanmıştır.
5. *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin ve meropenem en etkili antibiyotiklerdir. Seftazidim, piperasilin ve levofloksasin ise etkinliği en düşük antibiyotiklerdir.
6. *S. maltophilia* izolatlarının sayısı 2021 yılında artış göstermiş olup, Covid 19 pandemisi nedeniyle YBÜ yatışlarının artması ve hasta yatış sürelerinin uzaması, geniş spekturumlu antibiyotiklerin sık kullanımı bu durumun nedeni olabilir. *S. maltophilia* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde trimetoprim/sülfometoksazol ve levofloksasin kullanımının uygun olduğu söylenebilir.
7. *E. coli* izolatlarında kolistin direnci saptanmamış olup, karbapenem direnci ise düşük bulunmuştur. *E. coli* ile enfekte hastaların tedavisinde amikasin ve karbapenem grubu antibiyotikler iyi birer seçenek olabilir.
8. *K. pneumoniae*’ya kolistin amikasin ve gentamisin en etkili antibiyotiklerdir. Sefalosporin ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç oranları yüksek bulunmuştur. *K. pneumoniae* ile oluşan enfeksiyonların

ampirik tedavisinde aminoglikozid ve karbapenemin kombinasyon tedavisinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

9. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği sırasıyla %42.5 ve %42.8 olarak bulunmuştur. Her iki bakterinin GSBL pozitiflik oranlarının yıllara göre değişiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır.
10. *K. pneumoniae* haricindeki diğer bakterilerin yıllara göre karbapenem dirençlerinde anlamlı fark izlenmemiş olup *K. pneumoniae*'nin imipenem ve meropenem direnç oranları özellikle 2020 ve 2021 yılında artış göstermiştir.

Sonuç olarak SHİE hastanelerde en fazla YBÜ'de görülmektedir. Hastaların morbidite ve mortalitesini artıran kan dolaşım enfeksiyonları SHİE içerisinde önemli bir yere sahiptir. Yapılacak etkin bir sürveyans ile hastanelerde en sık üreyen mikroorganizmalar ve direnç profilleri belirlenmiş olacaktır. Sürveyans programları kapsamında el hijyeni, personel aracılığıyla bulaşın engellenmesi için personel eğitimleri, çevre temizliği ve sterilizasyon kuralları gibi genel politikaların uygulanması sağlanacaktır. Hastalara kullanılacak antibiyotiklerin doğru seçilmesi, yapılacak invaziv işlemlerde asepsi kurallarına uyulması, enfekte hastaların izolasyonlarının sağlanması gibi stratejilerin doğru uygulanması özellikle YBÜ'lerde gelişen SHİE'lerin oluşumunu azaltmaya destek olacak, hastaların morbidite ve mortalite oranları azalacak, hasta yatışlarının ve gereksiz antibiyotik kullanımının getirdiği ekonomik yükün de önüne geçilmiş olacaktır.

7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Bölümü : Dekanlık Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/667 Konu : Etik Kurul Kararı		
27.10.2022		
Sayın: Arş. Gör. Dr. Şeyma DEMİRELLİ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi		
Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatmakta Olan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Etkenler ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri" isimli bilimsel <u>tez</u> çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.		
Prof.Dr.Muştafa GÜL Etik Kurul Başkanı		
<u>Eki</u> : 1 Adet Etik Kurul Kararı		
<u>Sorumlu Araştırmacı</u> : 1. Prof. Dr. Halil YAZGI		
<u>Yardımcı Araştırmacı</u> : 1. Arş. Gör. Dr. Şeyma DEMİRELLİ		

7. KAYNAKLAR

1. Eker Şahin B. Yoğun bakımlarda ortaya çıkan kan dolaşım enfeksiyonları gelişimine etki eden risk faktörlerinin ve etken mikroorganizmaların değerlendirilmesi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012, Konya (Danışman: Prof. Dr. Mehmet Bitirgen)
2. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. Intensive Care Med 2003; 29: 1482-8.
3. Tarhan A. 2010 ve 2011 Yıllarında yoğun bakım enfeksiyonlarının dağılımının etkenlerinin ve duyarlılıklarının retrospektif olarak karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Melek Tulunay)
4. Doğanay M. Nozokomiyal Kan dolaşım enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S. (Ed:) Hastane İnfeksiyonları Kitabı, Bilimsel Tıp yayınevi, Ankara 2003.
5. Höl Kılınç M. Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi erişkin yoğun bakım ünitesinde en sık görülen mikroorganizmalar ve direnç paternleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Van (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Güdücüoğlu)
6. İnan D, Saba R, Keskin S, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane İnfeksiyonları. Yoğun Bakım Derg, 2002; 2(2):129-135.
7. Nicasio, AM, Kuti JL and Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. Pharmacotherapy. 2008; 28(2): 2.
8. Gencer S, Benzonnana N, Özer S, ve ark. Cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Yoğun Bakım Derg., 2001;1(2): 131-137

9. Karahocagil MK, Yaman G, Göktas U, ve ark. Hastane Enfeksiyon Etkenlerinin ve Direnç Profillerinin Belirlenmesi, Van Tıp Dergisi: 2011;18 (1):27-32.
10. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliği <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=11347&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
11. Karabey S. Hastane İnfeksiyonları Sürveyans. Doğanay M, Ünal S. Editör: Hastane İnfeksiyonları Kitabı, 2003; 2(11): 165-93.
12. Vallés J, Mariscal D, Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2005; 23: 30-36.
13. Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, et al. Multiple nosocomial infections an incidence study. American journal of epidemiology 1989; 130: 769-80.
14. Derici H, Peker Y, Atlı M, et al. Cerrahi kliniğinde görülen hastane enfeksiyonları. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2003; 41(3):183 – 187.
15. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Archives of Internal Medicine 1988; 148: 1161-8.
16. Namal A. Tıp etiği cephesinden bakışla hastane enfeksiyonları. Aktüel Tıp Dergisi, 2001; 6(3): 29-26.
17. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 1992; 41: 783.
19. Çağatay A, Özsüt H. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları ve antimikrobik tedavi, Yoğun Bakım Dergisi, 2001;1:21-32.

20. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40: 219-23.
21. Biberoğlu K. Yoğun bakım infeksiyonları: Tanımlar, epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2003; 3(2): 73-80.
22. Eggimann P, Didier P. Infection control in the ICU. *Crit Care Rev* 2001;120: 2059-2093.
23. Lee MK, Chiu CS, Chow VC, et al. Prevalence of hospital infection and antibiotic use at a university medical center in Hong Kong. *Journal of Hospital Infection* 2007; 65: 341-347.
24. Kezer A. Sivas Cumhuriyet üniversite hastanesinde nazokomiyal enfeksiyon etkenlerinin dağılımı. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019, Sivas (Danışman: Prof. Dr. Mustafa Zahir Bakıcı)
25. Janis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: 185- 191.
26. National Nosocomial Infections Surveillance System (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.
27. Selwyn S. History of hospital infection: The first 2500 years. *J Hospt Infect.* 1991;18: 5-64.
28. Murray PR, Baron BJ, Pfaller MA, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th, Washington: ASM Press, 2003: 209-210.
29. La Force FM. The control of infections in hospitals: 1750 to 1950. In *Prevention and control of nosocomial infections*, Editor, RP Wenzel, 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1997.

30. Uzun Ö. Hastane İnfeksiyonları: Tanımlar. İçinde Hastane Enfeksiyonları. M Doğanay, M, Ünal, S. Editorler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.
31. Akalın HA, Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: risk faktörleri ve epidemiyolojiyi, Hastane infeksiyonları Dergisi, 2001; 5: 5 -16.
32. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(1):41-50.
33. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. J Urol, 1984. 132(3): 494-8.
34. Haznedaroğlu T, Alömeroğlu ED. Hastane infeksiyonlarının tanımlanan, infeksiyon kontrol komitesi eğitim serisi, 1999:1-16.
35. Özsüt H. Hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları. İçinde Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H. Editör. Sterilizasyon dezenfeksiyon ve hastane infeksiyonları, 1. Baskı. İstanbul: Simad Yayınları, 2002: 249-259.
36. Babini G, Livermore DM. Antimicrobial resistance among *Klebsiella spp.* collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000; 183-189.
37. Çakar N, Akça ÖŞ. Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonlarının kontrolü, Aktüel Tıp Dergisi, 1996:471-474.
38. Raoof S, Baumann MH. Critical care societies collaborative. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Crit Care Med 2014;42:228-9.
39. Bilgehan A, Kayabaş Ü. Yoğun bakım birimlerinde infeksiyon sorunu. Klimik Dergisi, 2001;14(2): 83-87.

38. Ulusoy S. Hastane kaynaklı pnömoniler. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları, 1. Baskı. İstanbul: Simad Yayınları, 2002: 261-268.
39. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39: 309- 317.
40. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23: 759-769.
41. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. in 'Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett, JE, Dolin, R Editors, 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
42. FerraroMJ, Cockerill FR, Craig WA, et al. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Antibiyotik duyarlılık testleri için uygulama standartları. Çeviri editörü: Gür D. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005; 25: 34-42.
43. Sayek İ. Cerrahi İnfeksiyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
44. Platt R, Goldman DA, Hopkins CC. Epidemiology on Nosocomial Infections. In Infectious Diseases, Editors, SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow, 2nd ed., W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1998.
45. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Acinetobacter suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2002; 16: 55-8.
46. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, R SG. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov.,

Morganellaceae fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2016;66(12):5575-99.)

47. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (Including staphylococcal toxic shock), In. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2069-2092.
48. Unat EK. Gram pozitif koklar tıp bakteriyolojisi ve virolojisi. Dergah Yayınları, İstanbul; 1986:429-484.
49. Güngör S, Karaayak Uzun B, Yurtsever S, et al. Kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankem Derg 2012;26(4):171-175
50. Tunger A. *Staphylococcus aureus*: İçinde Mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Ulusoy S,Usluer G, Unal S. Editör. Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004:9-68.
51. Dunder V, Ozturk Dunder D. Stafilokok Enfeksiyonları içinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M editör. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul: 2002:1507-1516.
52. Mathema, B., Mediavilla, J.R., Chen, L., Kreiswirth, B.N., 2009, Evolution and taxonomy of Staphylococci, Staphylococci in Human Disease, In: Crossley, K.B., Jefferson, K.K., Archer, G.L., Fowler, V.G. (Eds.), Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, pp. 31-64.
53. Wang, X.M., Noble, L., Kreiswirth, B.N., Eisner, W., McClements, W., Jansen, K.U., Anderson, A.S., 2003, Evaluation of a multilocus sequence typing system for *Staphylococcus epidermidis*, J. Med. Microbiol., 52, 989-998.
54. Heilmann, C., Ziebuhr, W., Becker, K., 2019, Are Coagulase-Negative Staphylococci virulent Clin. Microbiol. Infect., 25, 1071–1080.

55. Widerström, M., Wiström, J., Sjöstedt, A., Monsen, T., 2012, Coagulase-negative staphylococci: Update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 31, 7–20
56. Ziyad MA. Klinik örneklerden izole edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Antimikrobiyal duyarlılıkları ve bazı virulans faktörlerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2023, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. Hrisi Bahar Tokman)
57. Le, K.Y., Park, M.D., Otto, M., 2018, Immune Evasion Mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Infection, Front Microbiol., 9, 359.
58. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., et al. 2001, Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999, Clin Infect Dis., 32 (2), S114-132
59. Rogers, K.L., Fey, P.D., Rupp, M.E., 2009, Coagulase-negative staphylococcal infections, Infect Dis Clin North Am., 23(1), 73–98.
60. Toreci K. *Escherichia* türleri. İçinde Topcu A.W, Söyletir G., Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel tıp kitapçevleri, 2002:1564-1574.
61. Akdoğan H, Akpolat N. Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli*: Virülans faktörleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(2):61-74.
62. Bilgehan H. *Escherichia* İçinde Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. Baskı, İstanbul Barış yayınları, 2000: 3- 17.
63. Erdem B. *Enterobacteriaceae*. İçinde Ustacelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı. Güneş Kitabevi, 1999:471-515.

64. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(3):172-177.
65. Tulek N. İmflamatuvar Enteritler. İçinde Uzun O, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 481-493.
66. Kayser FH. İnfeksiyon Hastalığı Etkeni Bakteriler. İçinde Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM, Tıbbi Mikrobiyoloji. 9. Baskı Nobel Tıp kitabevleri, 2002: 221-350.
67. Kırac, E. Klinik örneklerden izole edilen Klebsiella izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
68. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 31-40.
69. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacilli. Clinical infectious diseases 2006; 43: 62-69.
70. Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends in Microbiology 2006; 14: 413-20.
71. Arman D. Gram negatif çomak enfeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları. Ankem Derg 2001;15(3): 421-424.
72. Vahaboğlu H, Akhan SC. *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. İçinde Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri 2002:1608-1616.
73. Erdem B. *Pseudomonas*lar. İçinde Ustacelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı İstanbul: Güneş Kitabevi, 1999.

74. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. J Turk Soc Intensive Care 2017;15:21-27.
75. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci. Ankem Derg 2004; 18: 1- 4.
76. Savaş İ. Hastane kökenli pnömoniler. İçinde Numanoglu N, Topcu AW. Guncel Bilgiler Işığında Pnömoniler, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2000.
77. Kızılırmak S, Cakar N. Ventilatörle ilişkili pnömoni. Arman D, Ucan ES. Hastane kökenli pnömoni ve tedavisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004.
78. Bahar H, Esen N. *Acinetobacter* ve diğer non fermentatif basiller. İçinde Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. (eds), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Nobel Tıp Kitapevleri 2002.
79. İçek N. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyofilm araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2023, Samsun (Danışman: Doç. Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı)
80. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi, 2012.
81. Unat EK. *Acinetobacter* cinsi. İçide Unat EK. Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi, İkinci baskı İstanbul: Dergah Tıp Yayınları, 1986.
82. Gerceker D. *Acinetobacter*. İçinde Ustacelebi Ş, Mutlu G, İzmir T, Cengiz AT, Tumbay E, Mete O, (eds). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*, 1. Basım. Ankara: Güneş Kitapevi, 1999.
83. Bilgehan H, *Acinetobacter*. Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 9. Basım. İzmir: Şafak Matbaacılık, 1995.

84. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter species*. In Mandel G.L, et al. Principles and practise of infectious diseases, 6.ed. NewYork: Churchill Livingstone 2005.
85. Ahmet Z, Houang E, Hurley R. Pyrolysis mass spectrometry of cephalosporinresistant *Enterobacter cloacae*, J Hosp Infect 1995; 31:99.
86. Wade JJ, Desai N, Casewall MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemik vancomycin resistant *Enterococcus faecium* and gentamicin resistant *Enterobacter cloacae*, J Hosp Infect 1991; 18: 211.
87. Tan, WS, Muhamad Y, Nina Y, et al. Freshwater-Borne Bacteria Isolated from a Malaysian Rainforest Waterfall Exhibiting Quorum Sensing Properties. Sensors. 2014;14 (6):10527– 10537.
88. Jump UP, Cabral JPS. Water Microbiology. Bacterial Pathogens and Water.". Int. J. Environ. Res. Public Health. 2010; 7(10): 3657– 3703.
89. Mezzatesta, ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. Future Microbiol. 2012; 7:887–902.
90. Yazıcı Y, Aydın F, Tosun İ, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Enterobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2003; 34:29-32.
91. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Mycology.96 Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997; 983-1069.
92. Bozkurt Kaya F. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan ve steril vücut sıvılarından izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının e test yöntemi ile belirlenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Paşa Göktaş)
93. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis and mortality in critically ill surgical patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 55(4): 293-301.

94. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, Classification, and Morphology of the Fungi. In: Manual of Clinical Microbiology. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC. Eds. 8th edition. ASM Press: Washington DC.2003: 1161-1166.
95. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE. Essentials of Clinical Mycology. 2nd ed. New York: Springer, 2011.
96. Sakita KM, Faria DR, Silva EM, et al. Healthcare workers' hands as a vehicle for the transmission of virulent strains of *Candida* spp.: A virulence factor approach. Microbial Pathogenesis 2017; 113: 225-32.
97. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Fundamental Medical Mycology. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
98. Tunç B, Demiray GE, Doluca DM. Kan ve oral kavite örneklerinden soyutlanan *Candida albicans* suşlarının fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2021;51(1):50-60.
99. Ying S, Chunyang L. Correlation between phospholipase of *Candida albicans* and resistance to fluconazole. Mycoses. 2012;55(1):50-5.
100. Erdem F, Ertem GT, Oral B ve ark. Candida türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 2012; 46(4): 637-48.
101. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.
102. Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M ve ark. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. Mikrobiyoloji Bülteni 2011; 45(3): 478-88.
103. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133-163.

104. Seyedmousavi S, İlkit M, Durdu M ve ark. Candida and Candidosis: updates on epidemiology, diagnosis, treatment, antifungal drug resistance and host genetic susceptibility. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2015; 45(1): 1-11.
105. Hazırolan G. Yatan hasta örneklerinden izole edilen Candida izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2015; 72(1): 17-26.
106. Şeşen Z. Gram negatif bakteriyemi etkenleri ve artan antibiyotik direnci. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Özlem Kurt Azap)
107. Kayış U. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. Aydın Sağlık Dergisi 2019; 5(1): 1-12.
108. Étienne Ruppé, Paul-Louis Woerther, and François Barbier. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care. 2015; 5: 21.
109. Ramphal R, Ambrose GP. Extended-Spectrum β -Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data, Clinical Infectious Diseases, 2006; 42: 164–172.
110. Brolundab A, Edquist PJ, Mäkitaloa B, et al. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Sweden 2007–2011. Clinical Microbiology and Infection 2014; 20: 344-352.
111. Süleymanoglu AA, Aksu H, Aydın A. *Enterobacteriaceae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ile karbapenem ve kolistin direnci. Bozok Vet Sci 2022; 3(1):12-19.
112. Eser Ö. İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci, Mikrobiyol Bul 2014. 48(1): 59-69.
113. Cantón, R, Carmeli Y, Giske G, Nass, Miriagou V. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18: 413-431.

114. Kumarasamy KK, Toleman MAM, Walsh RT, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infection Diseases* 2010; 10: 597-602.
115. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae* İzolatlarının Saptanmasında Fenotipik ve Genotipik Metotlar. *ANKEM Derg* 2016;30(2):62-75.
116. Chow JW. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*, 1991. 115(8): 585-90.
117. Aygöl A. Antibiyotik Direncinde Dışa Atım Sistemlerinin ve Dirençle Mücadelede Dışa Atım Pompa İnhibitörlerinin Önemi. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(2): 278-291.
118. Lambert, A.P. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005; 57: 1471-1485.
119. Pazarlı O. Kinolon dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında direnç genlerinin araştırılması. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Zonguldak (Danışman: Doç. Dr. Füsun Cömert)
120. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2005; 35(2):98-102.
121. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, ve ark. Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif İzolatların Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profilleri, *Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi* 2015; 3(3):125 –30.
122. Kirn T J, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):513-20.

123. Şenol A, Balin ŞÖ. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar, Gram-negatif mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci. KSÜ Tıp Fak Der. 2021; 16(1):35-39.
124. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, et al. Blood culture based diagnosis of bacteraemia: State of the art. Clin Microb Infect. 2015;21(4):313-22.
125. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, ve ark. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2015;45(1):48-54.
126. Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. PLoS One. 2014;9(8):104702.
127. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Med J 2011;33(3):189-96.
128. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg 2011;68(4):175-84.
129. World Health Organization, Central Asian and European Surveillance Resistance:Annual of report Antimicrobial 2020. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/4_69200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020
130. Rattanaumpawan P, Ussavasodhi P, Kiratisin P, Aswapokee N. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2013;13:167
131. Alay H, Yılmaz S, Kesmez Can F. Yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci ve maliyet analizi: retrospektif çalışma. FLORA 2021;26(1):142-50.

132. Çetin Ş, Özekinci T, Özmen M, et al. 2018-2021 yılları arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2023;53(4):237-244.
133. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Derg. 2016;29(2):60-4.
134. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Nature Reviews. Microbiology, 2018; 16(2):91–102.
135. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. Virulence, 2012; 3(3): 243–250.
136. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, et al. Hastane Kökenli Patojenlerde Artan Antimikrobiyal Direnç Sorunu: *Acinetobacter baumannii*. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019; 4(2):156–169.
137. Şay Coşkun, U. S. 2018. Investigation of antibiotic resistance in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. AnkeDergisi, 32(2): 37–44.
138. Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 2015; 6(1): 24
139. Özer M, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, İnfeksiyon Derg 2006;20(3):165-70.
140. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, Ankem Derg 2009;23(4):177-81.
141. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2011; 25(1):22-6.

142. Gül Yurtsever S, Altiner NN, El S, ve ark. Hastane infeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, Ankem Derg 2008; 22(3): 148-52.).
143. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, et al, Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2014;28(3):79-85.
144. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. Pharmacotherapy. 2006; 26(8): 1099-1110.
145. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen M.K. Kan kültürlerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. Klimik Dergisi 2014; 27(2): 62-8.
146. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar süveyans ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2022.
147. Arman D. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları; etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:1-5.
148. Coşar M, Tuncer İ, Arslan U. KAN kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profili. Enfeksiyon 2009; 23 (2): 47-50
149. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. Ankem Derg 2006; 20: 152-155.
150. Fidan I, Çetin Gürel F, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. Ankem Derg 2005; 19:68-70.
151. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, et al. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2004;18:145-148.

152. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg 2009; 23:54-58.
154. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2008;38(3 4):117-21.
155. Falagas ME, Bakossi A, Pappas DV, et al. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in tertiary center in a small city in Greece. BMC Microbiology 2006; 6: 41.
156. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 44: 273–80.
157. Arslan GK, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Sınırlı antibiyotik seçeneği olan *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında antibiyotik direnç profili, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):334-40.)
158. Çaycı Y, Karadağ A, Yılmaz H, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2013;43(1):22-5.
159. Öngüt G, Özcan A, Kandişer A, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının E test ile araştırılması. Infeks Derg. 2005;19(4):425-428.
160. Zer Y, Karaoğlu İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. Klinik Derg. 2009;22(1):21-24.

161. Şen P, Yula E, Er H ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(3):113-117.
162. Doğanay D, Aydın M, Avşar İS, Farklı klinik örneklerden izole edilmiş *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç profilinin incelenmesi: Covid-19 Pandemisi Sürecindeki Bir Yıllık Veriler, Ankara Ecz. Fak. Derg. 2023; 47(1): 185-195.
163. Sağlam D. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Sıklığı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012, Kayseri (Danışman: Prof.Dr. Hüseyin Kılıç)
164. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, et al. Türkiye’de hastane izolatu Gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları, Mikrobiyol Bul 2008; 42 (4): 537 544.
165. Bayraktar B, Pelit S, Bulut ME, Aktaş E, Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranlarının yıllar içindeki değişimi, Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2019; 53(1): 70-75.
166. Oruç O, Ashabil A, Çömlekçioğlu N, Çelik İS. Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profilleri, Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi 2022; 3: 2.
167. Leistner R, Schröder C, Geffers C, et al. Regional distribution of nosocomial infections due to GSBL-positive *Enterobacteriaceae* in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). Clin Microbiol Infect 2015;21:255.1–5.
168. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21:538-82.

169. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(2):51-5.
170. Demirci M, Yiğın A, Demir C. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında OXA tipi karbapenemaz genlerinin dağılımının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle incelenmesi. Klimik Derg 2019;32(2):123-6.
171. Cesur S, Irmak H, Yalçın AN ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(2):51-5.
172. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. J Turk Soc Intens Care 2019;17:130-137.
173. Kayış A, Orhan Z, Küçük B, ve ark., Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşları ve dört yıllık direnç profilleri, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2023;20(3):560-565.
174. Duran H, Çeken N, Atık B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının direnç profili: Beş Yıllık Çalışma MKÜ Tıp Dergisi 2021;12(44):199-204
175. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022
176. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023
177. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, ve ark., Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2015;45(1):48-54.

- 178.** Gözütok F, Mutlu Sarıgüzel F, Aydın B, et al, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2013 yılında gelişen hastane infeksiyonlarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2014;28(3):86-93
- 179.** Kalaycı Çekin Z, Behçet M, Avcıoğlu F, et al. Kan Kültürü örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi, Sağlık Bilimlerinde Değer 2023; 13(1): 80-86.
- 180.** Bozok T, Öztürk A. Niğde ilinde üçüncü basamak bir hastaneden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları: Üç yıllık değerlendirme, Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(1): 22-39.
- 181.** Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. Intensive Care Medicine. 2012; 38(12): 1930-1945