



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ALINAN KAN KÜLTÜRLERİNDE
ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN VE
ANTİBİYOTİK DUYARLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halit IŞIK

KAYSERİ - 2016



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDAN ALINAN KAN KÜLTÜRLERİNDE
ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN VE
ANTİBİYOTİK DUYARLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halit IŞIK

Danışman

Uzm. Dr. Ayşe Betül ERGÜL

KAYSERİ - 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
TEŞEKKÜR.....	İV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR	3
2.1.1 Yoğun Bakım Kaynaklı Pnömoni.....	8
2.1.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları	10
2.1.3 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	11
2.1.4 Cerrahi Alan Enfeksiyonları	12
2.1.5 Fungal Enfeksiyonlar	13
2.2 NOZOKOMİYAL KDE.....	15
2.2.1 Polimikrobiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu	15
2.2.2 Gerçek Kan Dolaşım Enfeksiyonu.....	15
2.2.3 Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu.....	16
2.2.4 Sekonder Kan Dolaşım Enfeksiyonu	17
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	17
2.4. ETYOLOJİ.....	17
2.5. PATOGENEZ	18
2.5.1 Konak Biyofilmleri	20
2.5.2 Mikrobiyal Faktörler.....	20
2.5.3 Kateter Materyali	20
2.5.4 İyatrojenik Faktörler	21
2.5.5 Kateterin Derideki Giriş Yeri.....	21
2.5.6 Kanül ile İnfüzyon Setinin Birleşme Yeri (Hub).....	21
2.5.7 Endojen (hematojen) Yol.....	21
2.5.8 Kontamine infüzyon materyali	22

2.6 RISK FAKTÖRLERİ	22
2.6.1 Hastaya ait Risk Faktörleri	22
2.6.2 Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Girişimlere ait Risk Faktörleri.....	23
2.6.3 Yoğun Bakım Ünitesinin Tipine Ait Risk Faktörleri.....	24
2.6.4 Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresine ait Risk Faktörleri	24
2.6.5 Etken Özelliklerine Ait Risk Faktörleri	24
2.6.6 Kateterle İlişkili Risk Faktörleri	24
2.6.7 Hastane ve ekiple ilgili risk faktörler	25
2.7 KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARINDA ENFEKSİYON KAYNAKLARI.....	25
2.8 KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARINDA TANI	26
2.8.1 Kan Kültürü İçin Endikasyonlar	26
2.8.2 Deri Hazırlığı ve Kan Kültürü Alma Prosedürü	27
2.8.3 Kan Kültürünün Alındığı Yerler.....	28
2.8.4 Kan Kültürlerinin Alınma Zamanı ve Kültür Sayısı.....	28
2.9 TEDAVİ	28
2.10 KATETER İLİŞKİLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ. 33	
2.10.2 Sürveyans	33
2.10.3 El Hijyeni.....	33
2.10.4 Kateter Bakımı Sırasında Aseptik Tekniğe Uyulması	34
2.10.6 Kateter Giriş Yerin Bakımı.....	34
2.10.7 Kateter Giriş Yeri Örtüleri.....	34
2.10.8 Damar İçi Kateterlerin Seçimi ve Değiştirilmesi.....	34
2.10.9 İnfüzyon Setlerinin ve Parenteral Sıvıların Değiştirilmesi	35
2.10.10 İntravenöz Enjeksiyon Portları	35
2.10.11 İntravenöz Karışımların Hazırlanması ve Kalite Kontrolü.....	35
2.10.12 Filtreler	36
2.11 SEKONDER KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARINDAN KORUNMA	36
2.12 BACTEC KÜLTÜR YÖNTEMLERİ	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
VAKALARIN TOPLANMASI.....	37
Mikrobiyolojik incelemeler.....	37
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR.....	56

TEŞEKKÜR

Beraber çalıştığımız süre boyunca ve tez sürecimin her aşamasında desteğini ve güvenini hissettiğim, mesleki çalışma disiplinini her zaman örnek alacağım; başasistanımız sayın Uzm. Dr. Ayşe Betül ERGÜL’a teşekkür ederim.

Asistanlık süresince bana emeği geçen ve her zaman olduğu gibi bu çalışma sırasında da desteğini eksik etmeyen zor anlarımda yardımını esirgemeyen Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi hocamız sayın Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN'a, beraber çalışma imkânı bulduğum Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışan uzman ve araştırma görevlisi meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim babam, annem ve kardeşlerime, değerli, kıymetli, gösterdiği sabır ve sevgiyle bana yaşama sevinci katan eşime ve biricik oğluma teşekkür ederim.

Dr. Halit IŞIK

Kayseri – 2016

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMP-C	Kromozomal Beta Laktamazlar
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDİ	Çoğul Dirençli İlaç
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
IDSÄ	The Infectious Diseases Society of America
INICC	Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliğı
IU	Uluslararası Ünite
IV	İntravenöz
KDE	Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
KNS	Koagulaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
MV	Mekanik Ventilasyon
NHSN	Amerika Ulusal Sağlık Hizmeti Güvenlik Ağı
NP	Nozokomiyal Pnömoniler
VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
VP	Ventriküloperitoneal
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokok
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1.** Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar
- Tablo-2.** Pediatrik yoğun bakım birimlerinde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri
- Tablo-3.** İzole edilen bakterilerin tür, sayı ve yüzdesel dağılım tablosu
- Tablo-4.** Kan kültürlerinden izole edilen Gram pozitif bakteriler
- Tablo-5.** Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler
- Tablo-6.** Kan kültürlerinde tespit edilen KNS'lerde antibiyotik duyarlılıkları
- Tablo-7.** Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları
- Tablo-8.** *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia spp* için antibiyotik dirençleri
- Tablo-9.** *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* antibiyotik duyarlılığı
- Tablo-10.** *Candida* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları
- Tablo-11.** En sık tespit edilen bakteri türlerinde görülen antibiyotik dirençleri (1/2)
- Tablo-12.** En sık tespit edilen bakteri türlerinde görülen antibiyotik dirençleri (2/2)
- Tablo-13.** Antibiyotik direnç, duyarlılık ve orta duyarlılık sayıları

ÖZET

Amaç: Nozokomiyal enfeksiyonlar günümüzde çocuk yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunu olup en sık kan dolaşımı enfeksiyonlarına (KDE) bağlı görülürler. Her ünitenin kendi mikroorganizmalarını ve direnç profilini bilmesi tedavinin planlanması açısından önemlidir. Bu tez çalışmasında, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürü sonuçlarını değerlendirerek nozokomiyal KDE görülen enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Metod: Pozitif kan kültürü olan 01.01.2013- 31.03.2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürü sonuçları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 324 kan kültüründe üreme tespit edildi. Bunların 194 (%59.8)'i gram pozitif bakteri, 108 (%33.3)'i gram negatif bakteri, 22 (%6.7)'i maya benzeri mantar olarak tanımlanmıştır. Kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin 12'si (%54.5) *Candida albicans*, 10'u *Candida non-albicans* (%45.5) olarak tanımlanmıştır. Bakteri kültürleri arasında en sık izole edilen bakteriler KNS (n:148, %45.6) iken, bunu *Klebsiella pneumoniae* (n:49, %15.1) izlemiştir. Koagülaz negatif stafilokok bakterilerin tamamında, vankomisine duyarlılık tespit edilmiştir. KNS'lerde metisilin direnci, *Staphylococcus aureus*'tan daha yüksek oranda (%88.5) saptanmıştır. Enterokok suşlarının ampisilin duyarlılığı %78.6 bulunmuştur. *K. pneumoniae* genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitiflik oranı %61.2 olup izole edilen *E. coli* suşlarının hepsinde GSBL pozitif idi. *P. aeruginosa* için en duyarlı antibiyotikler sefepim (%92.6), amikasin (%92.6), siprofloksasin (%92.6) iken en yüksek direnç imipeneme (%50) karşı saptanmıştır.

Sonuç: Deneyimsel tedavi yerine kültür antibiyogram sonucuna uygun tedavi verilmesinin ölüm ve antibiyotik direncini azaltacağından, belirli aralıklarla hastalardan alınan örneklerle göre değişen enfeksiyon etken dağılımlarını ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemelerinin antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Aim: Nosocomial infections, seen mostly linked to bloodstream infections, are the most important issues of today's children intensive care units. Knowing their microorganisms and resistance profile for each unit is important in planning the treatment. In the thesis, we aimed to determine infectious agents seen in nosocomial bloodstream infections and antibiotic resistance by evaluating the results of blood cultures of children patients hospitalized in intensive care units.

Method: Blood culture results of patients who admitted to the intensive care unit in Kayseri Pediatric Training and Research Hospital between the dates of 01.01.2013-31.03.2016 and had positive blood culture were reviewed retrospectively. Age, sex, breed microorganisms in blood cultures and antibiotic sensitivity were evaluated.

Results: Proliferation was detected in a total of 324 blood cultures. Of 194 (%59.8) were gram positive bacteria, and of 108 (%33.3) were gram negative bacteria, as 22 (%6.7) were identified as yeast-like fungus. In all 22 proliferating *Candida*, of 12 (%54.5) were *Albicans*, as 10 (%45.5) were identified as *non-albicans*. The most commonly isolated bacteria was Coagulase negative staphylococcus (CNS) (n:148, %45.6), followed by *Klebsiella pneumoniae* (n:49, %15.1). Vancomycin susceptibility was determined in all of CNS bacteria. CNS had methicillin resistance at a higher rate than *Staphylococcus aureus* (%88.5%). Ampicillin sensitivity of Enterococcus strains was %78.6, while Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) positivity rate of *K. Pneumoniae* was found as %61.2. All isolated *E. coli* strains had positive ESBL. The most sensitive antibiotics for *P.aeruginosa* were cefepime (%92.6), amikacin (%92.6) and ciprofloxacin (%92.6), while the highest resistance rate was against imipenem (%50).

Conclusion: Because administration of appropriate treatment according to culture antibiogram reduces mortality and antibiotic resistance rather than treatment according to experiential therapy, we suggest that determining changed distribution of infectious agents and rate of antibiotic resistance by periodical samples taken from patients will illuminate true way of establishing the antibiotic therapy policies.

1. GİRİŞ

Nozokomiyal enfeksiyonlar günümüzde yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunlarından biridir. Ülkemizde çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda insidans %6.1-15.1 arasında bildirilmiştir (1). Çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (2). Santral venöz kateter (SVK) kullanımı, arteriyel kateter kullanımı, ÇYBÜ dışına transport, invaziv girişimler, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu, 2 yaşından küçük olma, nötropeni ve malignite varlığı KDE riskini artırmaktadır (3). Çocuk yoğun bakım üniteleri SVK ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (KDE)'lerin en sık görüldüğü bölümlerden biridir (4).

Nozokomiyal kan akımı enfeksiyonları ÇYBÜ'lerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (5). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), nozokomiyal enfeksiyonların hastanelerde meydana gelen ölümlerin %0.1–4.4'ünde sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu olguların çoğunluğu yoğun bakım ünitelerindedir (YBÜ) (6). Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatır ve maliyeti artırır. ABD'inde erişkin ve pediatrik YBÜ'leri içeren “Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi (NNIS)” raporuna göre nozokomiyal enfeksiyon oranı her 1000 hasta günü için 23.7 olarak bulunmuştur, NNIS'nin bir başka raporuna göre değişik YBÜ'lerde santral kateter ilişkili KDE insidansı 1000 SVK günü için 4.6–14.6 bulunmuştur (7).

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastaların yatışında olmayan veya herhangi bir enfeksiyonun kuluçka döneminde bulunmayan hastalarda yatıştan 48–72 saat sonra başlayan enfeksiyonlardır (8). SVK ilişkili KDE için CDC ölçütlerine göre, en az 48 saatten beri SVK bulunan bir hastada en az bir kan kültüründe üreme olması yanında klinik olarak enfeksiyon bulgularının olması ve başka bir odak saptanmaması halinde SVK ilişkili KDE düşünülür (9). Tanıda kateterden alınan kan örneğinde aynı mikroorganizma olmak şartı ile pozitif semikantitatif ya da kantitatif kültür, aynı anda alınan kan kültüründe santral kateterden olan üreme miktarının periferden alınana göre beş kattan fazla olması ya da santral kateterden alınan kan kültürünün üreme zamanı ile periferden alınan kan kültürü üreme zamanı arasında iki saatten fazla süre olması kullanılır (10). Nozokomiyal enfeksiyonların gelişmesinden önce, çoğu hastada endojen veya ekzojen kaynaklı patojenik mikroorganizmalar ile kolonizasyon olmaktadır. Risk faktörleri nedeniyle kritik hastalar hastane ortamında bulunan potansiyel patojenler ile hızla kolonize olmaktadır (11).

Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyondan; konak faktörleri (kullanılan ilaçlara bağlı olarak bağışıklık sisteminde yetmezlik oluşması, açık yara varlığı, malnütrisyon, küçük yaş), çevre koşulları (çoğul antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların YBÜ’lerde kolay yayılımı, yeterli sayıda sağlık çalışanının bulunmaması veya gerekli hijyen kurallarına uyulmaması), deri ve mukoza bütünlüğünü bozan çoğul giriş yerleri (endotrakeal tüp, damar içi kateter, üriner kateter gibi) ve bunların hızla dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonu sorumludur (9). Enfeksiyonlar arasında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlara paralel olarak nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının görülme sıklığı da artmaktadır. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında, tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı çok yüksektir (12).

Bu çalışmada, Ocak 2013 ile Mart 2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇYBÜ’de 48 saatten uzun süre yatan hastaların kan kültürü sonuçları değerlendirilerek üreme saptanan mikroorganizmaların türü ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nozokomiyal enfeksiyon hızı genelde çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Kabaca bu rakam hastaneye yatan her 100 çocuk için 6 veya 7 iken erişkinlerde 100 hasta için 4 civarındadır (4). Nozokomiyal enfeksiyonlar konusunda YBÜ'ler başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde yapılmış çalışmalar daha kısıtlı düzeylerde. Türkiye'de nozokomiyal enfeksiyonu kontrolü ile ilgili çalışmalar son 30 yıldır yürütülmektedir (2). Ülkemizde çocuklarda özellikle yoğun bakım olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonlar ile ilgili bilimsel kıstaslar dikkate alınarak yapılmış ve yayınlanmış az sayıda çalışma vardır (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalardan; Pamukkale Üniversitesi'nde 2004-2006 yılları arasında tüm hastane genelinde yapılan sürveyans çalışmasında, çocuk ve çocuk cerrahisi servislerinde nozokomiyal enfeksiyonları hızları yıllara göre sırası ile; %7.2, %5.9, %3.5 olarak bulunmuştur (13). Marmara Üniversitesi çocuk servisinde, 2004 yılında yapılan sürveyans çalışmasında ise yatan tüm hastaların %9.6'sında (1063 hastanın 103 ünde) nozokomiyal enfeksiyonları geliştiği görülmüş ve 1000 hasta gününe göre nozokomiyal enfeksiyonları oranı 1.9 saptanmıştır (14).

2.1. Nozokomiyal Enfeksiyonlar

Nozokomiyal enfeksiyonları kontrol programlarının etkin olabilmesi için etken mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi gerekmektedir. Bunlar hastaneler arasında, hastanelerin farklı birimlerinde ve zamanla ilişkili olarak değişiklikler göstermektedir. Bin dokuz yüz kırk'lara kadar en önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleri *Streptococcus*'lardı. Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle

birlikte nozokomiyal enfeksiyonu etkeni olarak *Staphylococcus*'lar ön plana çıkmıştır. Bin dokuzyüz atmış'lı ve yetmiş'li yıllarda penisiline dirençli *Staphylococcus*'lara etkili antibiyotiklerin kullanımının artmasıyla birlikte *Enterobacteriaceae* ailesindeki *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* cinsleri ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif basiller ön plana çıkmıştır. Bin dokuzyüz seksen'li yılların başından itibaren gram pozitif kokların nozokomiyal enfeksiyonu etkeni olarak önemleri artmıştır. Hastane enfeksiyonlarının artışında *S.aureus* suşlarının yanı sıra KNS ve *Enterococcus*'ların büyük pay sahibi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fırsatçı bakteriler de nozokomiyal enfeksiyonu etkeni olmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre kullanımı sonucu ortaya çıkan mantarlar, protozoonlar ve virüsler de nozokomiyal enfeksiyonuna neden olmaktadır (11).

Enterobacteriaceae ailesi Türkiye'de çeşitli hastanelerde tüm nozokomiyal enfeksiyonlarının, yarısından fazlasına neden olmaktadır (12). Son yıllarda bu aileye ait cinslerin, antibiyotiklere gösterdiği dirençte artış söz konusudur. Bu artış, hastanelerde yaygın antibiyotik kullanımına bağlanmaktadır. Bazı türlerde kromozomal mutasyonlar sonucunda, antibiyotiklere karşı direnç gelişebilmektedir. Ancak hastane epidemilerine yol açan bakteriler arasında, direncin yayılmasında rol oynayan en önemli mekanizma, direnç genlerinin plazmidler aracılığıyla bakteriler arasında geçişidir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç, sıklıkla bu antibiyotikleri inaktive eden plazmid kontrolündeki enzimlere bağlıdır. Yakın zamanda tüm dünyada görülen bir sorun ise enterik bakterilerde üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç artışıdır. Bu direnç, tip-1 B laktamaz bağlıdır.

Pseudomonas türleri, immun yetmezlikli ve kistik fibrozisli hastalarda en önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Yanık ünitelerinde de en önemli patojendir. Hastane ortamında solunum cihazları, duşlar, çarşafklar, tamponlar gibi çok sayıda alandan izole edilebilir (13). *P. aeruginosa*'nın çabuk yayılmasında ekzotoksin ve proteaz gibi virülans faktölerinde rolü vardır. *P.aeruginosa*'da tip 1 kromozomal ve plazmid kontrolünde beta laktamazlar bulunmaktadır.

Staphylococcus'lar, gram negatif basillerle etkili antibiyotiklerin hastanelerde yaygın olarak kullanılması, ayrıca girişimsel tanı ve tedavi yöntemlerinin yoğun

olarak kullanılması ile ilişkili olarak, giderek artan sıklıkta izole edilmektedir. *S.aureus*, yara enfeksiyonlarının en sık etkenidir. Bin dokuz yüz altmışlarda nozokomiyal bakteriyeminin en önemli nedeni iken, 1960'larda penisilinaza dirençli penisilin ve sefalosporinlerin geliştirilmesiyle önemini kaybetmiştir. Ancak hemen sonra İngiltere ve diğer Avrupa ülkelerinde metisiline rezistans *S.aureus* (MRSA) bağlı hastane salgınları görülmüştür. Bin dokuzyüz yetmiş'lerin ortalarında MRSA, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) büyük artış göstermiştir. Son yıllarda MRSA suşlarında aminoglikozid ve kinolonlara karşı direnç görülmektedir.

Son yıllarda KNS'de nozokomiyal enfeksiyonlarından önemli ölçüde izole edilmektedir (14). Bir zamanlar koagülaz varlığı *Staphylococcus*'lar için bir patojenite kriteri olarak kabul edilirdi ve *S.epidermidis* ve diğer KNS'ler klinik örneklerden izole edildiklerinde kontaminasyon olarak değerlendirildi. Oysa bugün KNS en sık nozokomiyal enfeksiyonları arasında yer almaktadır. Ortopedik protezler ve kalp kapakları ile ilgili enfeksiyonlarda ilk sırayı almışlardır. KNS'ler içinde en sık enfeksiyon etkeni *S.epidermidis*'tir. Bu tür, toplumun %90'ından fazlasında deride bulunduğundan, nozokomiyal enfeksiyonlarında da giderek önem kazanmaktadır. Bir çok antiseptik ve dezenfektanlara dayanıklıdır. Yabancı cisim üzerinde ve hasara uğrayan epitelde kolay üremektedir. *S. epidermidis*, YBÜ'de ve özellikle uzun süre antibiyotik almış olan immün yetmezlikli hastalarda sıkça enfeksiyona neden olmaktadır. Koagülaz negatif stafilokoklar eritromisine dirençlidir. Ayrıca penisilin direnci %80'in üzerindedir. Metisilin direnci ise %35-66'dır.

Enterococcus'lar, özellikle *E.fecalis* ağır idrar yolu enfeksiyonu yara enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit ve endokardit etkeni olabilen ve çok az sayıdaki antibiyotiğe duyarlı bakterilerdir. ABD'de nozokomiyal bakteriyemiler arasında üçüncü sırada, cerrahi yara ve idrar yolu enfeksiyonunda ikinci sırada yer almaktadır. *Enterococcus*'lar aminoglikozidlere karşı intrinsik olarak orta derecede dirençlidirler. Ayrıca son zamanlarda vankomisine rezistans *Enterococcus* (VRE) suşlarına da rastlanmaktadır (15, 16).

Yoğun bakım ünitesi, ciddi hastaların yakın takibinin yapıldığı, her türlü yaşamsal desteğin sağlandığı, teknolojik açıdan üstün tıbbi cihazların bulunduğu ve maliyetin yüksek olduğu ünitelerdir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar yaşamı tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetmezliği bulunan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı, her türlü girişim ve monitörizasyonun uygulandığı hasta grubudur. Hastaların YBÜ’de takiplerini gerektiren sorunların giderek daha karmaşık hale gelmesi, teknolojiye paralel olarak invaziv girişimlerdeki çeşitlilik yoğun bakım enfeksiyonlarının spektrumunu etkilemektedir (17).

Hastane genelinde üriner enfeksiyonları, yoğun bakımlarda ise alt solunum yolu enfeksiyonları en sık nozokomiyal enfeksiyonlardır. Nozokomiyal enfeksiyonlar, en yüksek oranda YBÜ’lerde görülür iken bunu pediatrik ve neonatal yoğun bakımlar, kemik iliği transplant üniteleri ve ortopedi-travmatoloji üniteleri takip etmektedir. Yoğun bakım ünitesinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların en önemli risk faktörleri; SVK, pulmoner arter kateteri, idrar kateteri ve mekanik ventilatör kullanımıdır. Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar, trakeostomi, nazogastrik sonda, birden çok hastalığın varlığı ve yatış süresinin uzunluğu yer almaktadır (4).

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi iki temel faktöre bağlıdır. Bunlar, bozulmuş konak savunması ve potansiyel olarak patojen bakterilerle olan kolonizasyondur. Bu faktörler birbirlerinden bağımsız olarak gelişebilirse de enfeksiyon gelişimi için her ikisinin varlığına ihtiyaç vardır. Bakterilerle kolonizasyon hastanede kalma süresine bağlı olup çeşitli sebeplerle kritik hastalarda sıktır. Antibiyotik kullanımı normal florayı baskılayarak patojen bakterilerle endojen kolonizasyona neden olur. Normal flora üzerine olan baskı, antibiyotik kullanım süresine ve hangi antibiyotiklerin kullanıldığına bağlı olarak değişir (18). Endojen kolonizasyon sonrası hastanın kendi vücut florasında bulunan mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturur. Tedavi amaçlı operasyonlar sırasında, normal flora ile endojen kolonizasyon oluşabilir. Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonun kontrolü güçtür. Aseptik şartlarda idrar sondası takılması, damar içi kateter uygulanması gibi girişimlerde deri florasını

oluşturan mikroorganizmalar, uygulama yerinden sızma yoluyla kana ve yukarı idrar yollarına geçerek enfeksiyon oluşturabilirler (11). Nozokomiyal kolonizasyon için orofarenks, gastrointestinal ve üriner sistem rezervuar oluşturur. Bu bölgelerin *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Candida* türleri ile kolonizasyonu oldukça sıktır. Adezin reseptör etkileşimi belli bir yüzeyde üzerinde bulunan bakterileri ve kolonizasyonu açıklar ve aynı zamanda dirençli nozokomiyal patojenler için önemli bir basamağı ifade eder. Nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde kolonizasyonun artışına ya da konak savunma mekanizmanın bozulmasına yol açan faktörler; altta yatan hastalıklar, akut hastalık süreci, invaziv grişimler ve tedavi metodlarıdır.

Ekzojen kolonizasyon ile meydana gelen enfeksiyonlar çapraz bulaşma ya da çevreden bulaşma yoluyla olur. Çapraz bulaşmada enfeksiyon kaynakları, çevredeki diğer hastalar, hasta ziyaretçileri ve hastane personelidir. Hastanede yatmakta olan hastalar, sıklıkla sağlık personelinin elleri aracılığıyla, genellikle antibiyotiklere dirençli olan ve toplumda daha az sıklıkta rastlanan mikroorganizmalar ile kolonize ya da enfekte olurlar. Sağlık personeli, nadiren bazı patojenler için rezervuar olabilir. Bu durumun iyi tanımlanan bir örneği; nazofaringeal ve burun mukozasında *S.aureus* taşıyıcılığıdır. Özellikle doğum, prematürite ve cerrahi servislerdeki enfeksiyonlarda bu bulaşım yolu oldukça önemlidir (19). Yine ellerin gram negatif basillerle kronik kolonizasyonu da sağlık personelinden hastaya bulaşa neden olur. Çevreden bulaşma ise hastanede kullanılan eşyalarla, uygulanan tıbbi araçlarla, hava, su, yiyecek ve içeceklerle olur. Çapraz kontaminasyon riskini etkileyen diğer faktörler; invaziv aletlerin antisepsisinin düzeyi, ünitelerdeki hasta sayısının çokluğu ve başka birimlerden dirençli bakteriler ile enfekte veya kolonize hastaların yoğun bakıma alınmasıdır (20).

Havalandırma sistemlerinin *Aspergillus* türleri ile sıcak su ve soğutucu sistemlerin *Legionella* türleri ile kontaminasyonu sonucu hastalarda nozokomiyal enfeksiyon gelişebilmektedir. Zemin ve duvar yüzeyleri genel olarak hastalar için bir kaynak oluşturmamakla birlikte MRSA, VRE ve *Clostridium difficile* bu bölgelerde uzun süre yaşayabilir ve sağlık personelinin elleri ile bulaşa neden olabilir.

Dezenfektan ve antiseptik solüsyonlar bile mikroorganizmalar için bir kaynak oluşturabilir. Benzalkolyum klorid ve iyotlu bileşikler *Burkholderia cepacia* ile kontaminasyonu gösterilmiştir (21). Yoğun bakım hastalarında immun yetmezlik oldukça sıktır. Ayrıca immun sistemi baskılayan ilaçların kullanımı enfeksiyon oranını artırmaktadır. Nötropenili ve malnütrisyonlu hastalar da yüksek riskli gruptadır. Yanık ve travma ile hastaneye başvuran hastalarda enfeksiyon gelişimi riski mikroorganizmalara karşı bariyer görevi yapan deri kaybı ve immun yetmezlik nedeniyle yüksektir. Travma hastalarındaki immun yetmezlik enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran diğer önemli faktördür (22).

2.1.1 Yoğun Bakım Kaynaklı Pnömoni

Pnömoniler YBÜ'lerde en sık rastlanan nozokomiyal enfeksiyonlardır. Özellikle entübe ve mekanik ventilatör desteğindeki hastaların en önemli enfeksiyonudur. Tüm nozokomiyal enfeksiyonlarının %20'sini oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde ise bu oran %40'lara ulaşabilmektedir (23, 24). Nozokomiyal pnömoni özellikle YBÜ'lerde yatan hastaların %25'inde görülmekle birlikte, yoğun bakım dışında bilinç bozukluğu olan hastalarda da sık olarak görülmektedir. Nozokomiyal pnömoni yüksek mortaliteye sahiptir. Solunum yetersizliğinin olması, pnömoninin bilateral olması mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerdir (25).

Nozokomiyal pnömoni patogeneğinde orofarenks ve üst gastrointestinal sistemi kolonize eden bakterilerin mikroaspirasyon yolu ile akciğer parankimine ulaşması en önemli basamaktır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, endotrakeal tüp balonundan bakteri sızması önem taşımaktadır. Sağlıklı kişilerin aksine hastanedeki kişiler başta gram negatif olmak üzere hastane patojenleri ile kolonize olmaya eğilimlidirler. Hastaneye yatış sırasında etken toplum kökenli patojenleri içermektedir (26). Yatış sonrası genellikle bir hafta içinde hastaların büyük kısmında kolonizasyon olur. Kolonizasyonda; solunum defans mekanizmalarının yetersizliği, uygulanan invaziv işlemler, enfeksiyon kontrolündeki yetersizlikler ve altta yatan hastalık önem taşımaktadır. Tüm bu faktörlerin etkisi ile akciğerlerin sıvısal ve hücrel bağışıklığı kırılarak pnömoni gelişmektedir (27).

Endotrakeal entübasyon, öksürük ve mukosilier hareket gibi konak savunma mekanizmalarını bozar. Özellikle mekanik ventilasyon sırasında ventilasyonla ilişkili pnömoni gelişiminde bu daha belirgindir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilasyonla ilişkili pnömoni insidansı %25-70'e ulaşmaktadır. Mekanik ventilasyon tek başına risk faktörü olsa da süresi en önemli sorundur. Travma hastalarında yapılan çalışmalarda bir günden daha uzun süren mekanik ventilasyonun anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Noninvaziv mekanik ventilasyonda ise enfeksiyon insidansı azalmıştır (26).

Tekrarlanan entübasyon girişimleri, tüple beslenmede aşırı volüm veya gastrik aspirasyon, antasit veya histamin reseptör blokerlerinin kullanımı, kış ve sonbahar ayları da enfeksiyon gelişiminde önemlidir. Aklorhidri, antiasit veya histamin reseptör blokerlerinin kullanımı gastrik kolonizasyonu artırmaktadır. Bu da retrograd olarak orofarenks kolonizasyonuna yol açabilmektedir (27). Aspirasyonu engellemek için yatak başının yükseltilmesi, beslenme tüpünün pozisyonunun kontrol edilmesi, intestinal motilitenin sağlanarak beslenme volümlerinin ayarlanma ve regürjitasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. Nozokomiyal pnömonilerin önlenmesine yönelik CDC önerileri olan, personel eli ile kolonizasyon ve çapraz bulaşmanın önlenmesi, solunum tedavi cihazlarının dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu, uygun aşılardan kullanımı, hasta ve personelin eğitimi zorunlu koruyucu önlemlerdir (7).

Noninvaziv mekanik ventilasyon ve stres ülser profilaksisinin yanı sıra selektif dijestif dekontaminasyonun da enfeksiyon gelişimini potansiyel olarak aerobik mikroorganizmaların gastrointestinal sistemden taşınmalarını engelleyerek önlediği düşünülmektedir. Selektif dijestif dekontaminasyon uygulamasındaki temel amaç barsaklardaki anaerobik floraya zarar vermeden sindirim sistemindeki gram negatif bakterilerin ve mantarların elimine edilmesidir. Selektif dijestif dekontaminasyonda absorbe edilmeyen tobramisin, polimiksin gibi antibiyotikler nazogastrik tüp aracılığı ile topikal olarak uygulanmaktadır. Ardından en sık sefotaksim olmak üzere sistemik bir antibiyotik ile kombine edilir. Bu yaklaşımın solunum sistemi enfeksiyon gelişimini ve mortaliteyi özellikle travma hastalarında azalttığı kanıtlanmış olsa da yoğun bakımlarda direnç gelişimini artırmasından dolayı uygulanmamaktadır (28).

2.1.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları nozokomiyal enfeksiyonlar içinde en sık olarak görüleni olup tüm nozokomiyal enfeksiyonlarının %33'ünü oluşturmaktadır (29). Yoğun bakım ünitesinde pnömoniden sonra ikinci sırada gelmektedir. Postoperatif ürolojik hastalar dışında mortalite ve morbiditeye pnömoni ve bakteriyemiden daha az neden olmaktadır (30). Üriner kateterizasyonun 4-5. günlerinde %25 hastada bakteriüri saptanır. Bakteriler üriner kateterle üretradan itilerek, kateter etrafında oluşan mikrofilm tabakasıyla veya enfekte idrarın kateter içinden reflüsüyle mesaneye ulaşırlar.

Üriner sistemdeki bakteri kolonizasyonu en sık alt gastrointestinal sistem florası kaynaklıdır. Üriner kateter uygulaması er ya da geç açık sistemde ortalama 4 gün, kapalı sistemde ortalama 30 gün içinde bakteriüriye neden olur. Kateteri olmayan hastalarda polimikrobiyal idrar kültürleri çok özel şartlar dışında genellikle kontaminasyon olarak kabul edilirken, kateteri olan hastalarda ise önemli olarak kabul edilmelidir. Tüm idrar kültürlerinin %15'i polimikrobiyaldir. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında *Enterobacteriaceae* (özellikle *E.coli*, *P.mirabilis*) en sık rastlanan etkenlerdir. Başka nedenlerle antibiyotik almakta olan hastalarda üriner enfeksiyon *P.aeruginosa*, *S.marcesens* ve *Enterobacter* türleri gibi dirençli mikroorganizmalarla da meydana gelebilir. Genel durumu kötü, uzun süreli sonda uygulanan hastalarda bu etkenlere ilave olarak, *P.stuarti*, KNS, *M.morganii* ve *C.albicans* da etken olabilir (31).

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu tanısı klinik olarak zordur. Kateterin kendisi yaptığı irritasyon ile birtakım semptomlara neden olur. Bu nedenle kateteri olan hastalarda dizüri, pollaküri, acil idrar ihtiyacı gibi alt üriner sistem enfeksiyonu bulguları ile tedaviye başlamak yanıltıcı olabilir. Ayrıca, geriatric yaş grubunda ateş, suprapubik hassasiyet ve yan ağrısı gibi semptomlar belirgin olmayabilir. Sonuçta tanı hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, steril idrar incelemesi ve idrar kültürü sonuçları hastada başka bir enfeksiyon kaynağının olup olmaması da göz önüne alınarak varılacak bir klinik durumdur (31).

Kateterize bakteriürlü hastaların yaklaşık %10'unda semptomatik enfeksiyon ve bakteriyemi saptanabilir. Septik tablosu olan hastalarda antibiyotik tedavisi gereklidir. Etken mikroorganizmalar genellikle birden fazla antibiyotiğe dirençli bakterilerdir. Bu nedenle antibakteriyel tedavi mutlaka etken bakterinin antibiyotik duyarlılığına göre belirlenmelidir (31). Bununla birlikte uzun süreli kateteri olan hastalarda sık rekürrens olduğundan ve tedavi sırasında veya sonrasında daha dirençli mikroorganizmayla süperenfeksiyon gelişebileceğinden genellikle asemptomatik bakteriüriler tedavi edilmezler (30).

Kateter yoluyla oluşan enfeksiyonlardan korunmada; kateter kesin olan endikasyonlarda konulmalı ve mümkün olduğunca erken çıkarılmalı, kateterin takılması ve bakımı konusunda personelin eğitimi, kateter konulurken asepsi kurallarına uyulması, mutlaka kapalı drenaj sistemlerinin kullanılması, kateterin daima mesane hizasından aşağıda tutulması, idrar örneklerinin steril koşullarda alınması ve personele el yıkama alışkanlığının kazandırılması gelmektedir.

2.1.3 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin majör nedenidirler (32). Yoğun bakımlarda üçüncü sıklıkta rastlanan enfeksiyonlardır. Primer bakteriyemiler başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın çoğunlukla intravasküler kateterlere bağlı olarak ortaya çıkarlar. Sekonder bakteriyemiler ise başka bir odakta var olan enfeksiyonun yayılımı ile ortaya çıkmaktadır. Mikroorganizmalar, intravasküler katetere giriş yerinden, kateter birleşme yerinden, kontamine infüzyon sıvısından veya başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılımla ulaşabilir. Kateter giriş yeri ve kateter birleşme yeri kateter enfeksiyonlarının en sık kaynaklarını oluşturmaktadır. Kısa süreli kalan periferik kateterlerde enfeksiyon kaynağı çoğunlukla kateter giriş yeridir ve buradaki mikroorganizmalar kateter dış yüzeyi boyunca ilerleyerek kateter ucuna ulaşır KDE'ye neden olurlar. Kalıcı katetede ise enfeksiyon kaynağı çoğunlukla kateter birleşim yeridir.

Genellikle sağlık çalışanlarının ellerinden bulaşan mikroorganizmalar, kateter iç yüzeyi boyunca ilerleyerek KDE'ye neden olurlar. Kateter enfeksiyonlarının

patogenezinde en önemli faktörler; kateterin yapıldığı materyal, enfekte eden mikroorganizmanın intrinsik virülans faktörleri ve konak savunma mekanizmalarıdır. İn vitro çalışmalar polivinil klorid veya polietilenden yapılmış kateterlerin teflon, silikon veya poliüretandan yapılmış kateterlere göre mikroorganizmaların adheransına daha az dirençli olabileceğini göstermiştir.

Mikroorganizmaların adherans özelliklerine örnek verecek olursak, KNS polimer yüzeylere diğer patojenlerden daha çok yapışmaktadır. Bazı *Candida* türleri, glukoz içeren sıvıların varlığında slime üretebilir ve parenteral tedavi alan hastalarda artmış enfeksiyon oranlarına neden olur (33). Nozokomiyal KDE'ye neden olan patojenler sıklıkla cilt florasından kaynaklanmaktadır. Gram pozitif koklar enfeksiyonların yaklaşık üçte ikisinden sorumludur. Gram negatif basiller ise yoğun bakımlarda sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar özellikle invaziv monitörizasyon cihazlarının kontaminasyonu, uzak enfeksiyon alanları veya yüksek düzey orotrakeal kolonizasyondan kaynaklanabilir (34).

Nozokomiyal bakteriyemiler için risk faktörleri; ileri yaş, prematürite, vasküler kateterizasyon, parenteral nutrisyon, kateterin uygulandığı bölge veya kateter hubunun kolonizasyonu, geçirgen olmayan ve 48 saatten az sürede değişen örtülerdir. Kısa periferik kateterler özellikle birkaç gün içerisinde çıkarılırsa risk düşüktür. Perkütan SVK, özellikle hemodiyaliz kateterleri ise en yüksek riske sahiptirler. Tünelli kateterlerde risk daha az deri altına yerleştirilenlerde ise çok daha düşüktür. Çok lümenli olanlarda, tek lümenli olanlara oranla daha fazladır. Tüm nozokomiyal bakteriyemilerde mortalite oranı %40'tır (35).

2.1.4 Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Tüm gelişmiş enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen cerrahi alan enfeksiyonları yatan hastalarda, mortalite, morbidite ve artmış maliyetin hala en önemli nedenlerindendir (36). Temiz cerrahi yaralarda %2.1, temiz kontamine yaralarda %3, kontamine yaralarda %6.4, kirli ve enfekte yaralarda ise %7.2 olarak bulunmuştur. Başlıca etkenler *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* türleridir. Bu mikroorganizmaların başlıca üç kaynağı vardır. Bunlar; sağlık personelinin elleri,

hastanın deri ve mukozalarının normal florası ve ameliyathane ortamında bulunan mikroorganizmalardır. Bunlar içinde öncelikle kontrol edilmesi gereken sağlık personelidir. Ellerin operasyon öncesi kurallara uygun olarak yıkanması, ellerdeki bakteri sayısını %90 oranında azaltmaktadır.

Operasyon sırasında cerrahi giysilerde meydana gelen yırtılma ve delinmeler, eldivenin delinmesi gibi nedenlerle cerrahi yara enfeksiyonu oranı artar. Enfeksiyonun etkenlerinin en önemli rezervuarı hastanın kendi deri ve mukozasında bulunan mikroorganizmalardır. Operasyon bölgesindeki deride bir enfeksiyon varlığı veya preoperatif temizliğin iyi yapılmaması olasılığı artırmaktadır. Ayrıca kullanılan protez ve diğer implantların mikroorganizmaların çoğalması için uygun ortamlar oluşturduğu bildirilmiştir (37). Ameliyathane ortamında mikroorganizmalar *C.perfringens* gibi havada, *Pseudomonas* gibi antiseptik solüsyonlarda bulunabilir. Postoperatif yara enfeksiyonu için bazı risk faktörleri vardır. Yaş, altta yatan hastalık, obezite, farklı bir bölgede enfeksiyon varlığı, hastanede kalış süresi ve operasyon süresinin uzaması gibi nedenler enfeksiyon gelişimine neden olurlar (37).

Cerrahi yara enfeksiyonlarının azaltılabilmesi için alınacak önlemler, hastanın operasyon için hospitalize edilmesinden önce başlayıp taburcu edilmesinden sonraki izlemine kadar uzun bir süreyi kapsamaktadır. Ayrıca operasyon ekibinin asepsi kurallarına uyması, cerrahi yara enfeksiyonlarının sürveyansı gibi uygulamalar da önemlidir. Mümkün olan tüm tedavi edilebilir sorunlar hastaneye yatış öncesi giderilmeli, hastanın operasyon öncesi hastanede yatış süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır (37).

2.1.5 Fungal Enfeksiyonlar

Fungal nozokomiyal enfeksiyonları sıklıkla fırsatçı olarak ortaya çıkmakta özellikle altta yatan ciddi bir hastalık mevcut ise önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. İnsidansı son yıllarda giderek artmaktadır. En büyük artış yanık ve travma hastalarında, kardiyak cerrahi geçirenlerde ve genel cerrahi hastalarındadır. Özellikle *Candida* türleri ile gelişen fungemiler yatış süresini uzatmakta ve mortaliteyi artırmaktadır (38). *Aspergillus* vakalarında da son zamanlarda artış söz

konudur. *Candida* ve *Aspergillus* dışında *Fusarium*, *Alternaria*, *Curvularis* ve *Trichosporon* türleri gibi eskiden kontaminasyon ya da zararsız kolonizasyon olarak değerlendirilen mantarların bile immun suprese hastalarda invaziv enfeksiyona yol açtığı tespit edilmiştir (39, 40). Son yıllarda önemi artan fungal enfeksiyonların savunma faktörleri azalmış konak, çevresel koşullar, çeşitli faktörlere bağlı olarak oluşan selektif baskılar ve etkenler arasındaki dinamik bir etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Hastanede yatan bir hastada, hücrel bağışıklığı baskılayan bir enfeksiyon veya travma ile geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi mukozal yüzeylerde *Candida*'nın aşırı çoğalmasına neden olur. *Candida* enfeksiyonları için risk faktörleri arasında immun yetmezlik önemlidir. Özellikle nötropeni, lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, immunsupresif ilaç kullanımı yoğun bakımda fungal enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca yoğun bakımda kalış süresi, uç yaşlar, kemoterapi, hematolojik ve solid organ maligniteleri diğer risk faktörleridir. *Candida*'nın etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında santral kateter varlığı ve parenteral beslenme önemli rol oynar. En güçlü risk faktörü ise kullanılan antibiyotik sayısı olup üçten fazla antibiyotik alanlarda risk, hiç almayan ve ikili antibiyotik kullananlara göre daha yüksektir (41, 42).

Candida'nın neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında ise kadın cinsiyet, diyabet, antibakteriyel kullanımı ve yoğun bakımda bulunmak özellikle *C.glabrata*'nın yol açtığı tablolarda ise florokinolon ve flukonazol kullanımının risk oluşturduğu öne sürülmüştür (42). Aspergilloza yakalanma riski ile ilgili çalışmalarda kronik granüloamatöz hastalık, akciğer transplant hastaları, akut lösemi ve allojenik kemik iliği transplantı yapılan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmiştir (43). Benzer çalışmalarda kandan başka vücut bölgelerinden *Candida* izole edilmesi hemodiyaliz ve Hickman kateteri varlığı anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Arteriyel kateterler, Swanganz kateterleri veya Hickman dışı uzun kateterlerin kandidemi riskini artırmadığı gözlemlenmiştir (44).

2.2 Nozokomiyal KDE

CDC ölçütlerine göre hastanın, hastaneye yatışının 48-72.saatinden sonra klinik veya laboratuvarla kanıtlanmış KDE geçirmesi nozokomiyal KDE olarak tanımlanmaktadır. Hastanın, hastaneden ayrıldıktan sonra 48-72 saat içinde alınan kan örneklerinden etken üretilmesi de nozokomiyal KDE olarak tanımlanır (18);

Kateter Nedenli Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (KNKDE): Bir hastada kan kültürü üremesi olduğunda 48 saatten uzun santral kateter takılı olması, kateterden alınan kültürde ve başka bir damardan alınan kan kültüründe aynı patojenin üretilmesi durumudur.

Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (SVK-KDE): Bir hastada kan kültürü üremesi olduğunda 48 saatten uzun santral kateter takılı olması ve kan kültürü üremesinin her hangi bir odağa ait olmaması (pankreatit, nekrotizan enterokolit, pnömoni) ve başka bir invaziv girişime bağlanamaması durumudur.

Bir mikroorganizmanın kan dolaşımında saptandığı dönem, bir KDE epizodu olarak isimlendirilir. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni KDE epizodu olarak isimlendirilir. Bununla beraber; bir hastadan, aynı kaynak nedeniyle aynı mikroorganizmanın tekrar izolasyonu, kültür 72 saatten uzun süre sonra alınmış olsa bile, tek epizot olarak değerlendirilir (15).

2.2.1 Polimikrobiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Bir epizoda birden fazla mikroorganizmanın sebep olması polimikrobiyal KDE olarak isimlendirilir. Klinik ve mikrobiyolojik özellikleri monomikrobiyal KDE'den farklı değildir. Polimikrobiyal KDE olan hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu, ancak mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (16).

2.2.2 Gerçek Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Sorumlu hekim tarafından her pozitif kan kültürünün gerçek enfeksiyon mu yoksa kontaminasyon mu olduğu değerlendirilmelidir. Değerlendirmede; hastanın öyküsü, bulguları, ateşi, klinik seyri, kan kültürü sonuçları, vücudun diğer

yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürlerinin sayısı göz önünde bulundurulur. Hastada klinik belirti veya bulguların olmaması, beklenilmeyen kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Pozitif kan kültürü klinik olarak önemli ise bu gerçek KDE olarak isimlendirilir (2, 17).

2.2.3 Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu

CDC kriterlerine göre primer kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlar laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyonları ve klinik sepsisi içerir.

a. Kan dolaşım enfeksiyonu: Bu tanım için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilgili olmaması
2. Ateş, titreme ve hipotansiyon semptomlarından en az biri ve pozitif belirti, bulgu ve laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaksızın varlığı ve cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (*Difteroidler*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp*) iki veya daha fazla kan kültüründe izole edilmesi
3. 12 aylıktan küçük bebeklerde ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermi ($<37^{\circ}\text{C}$), apne veya bradikardi belirtilerinden en az birinin olması ve pozitif belirti, bulgu ve laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaksızın varlığı ve cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (*Difteroidler*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp*) iki veya daha fazla kan kültüründe izole edilmesi

b. Klinik sepsis: Bu terim 1 yaş ve altı bebekler için kullanılır. Bu tanı için; Başka bir nedene bağlı olmayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ rektal), hipotermi ($<37^{\circ}\text{C}$ rektal), apne veya bradikardi belirtilerinden en az birinin ve aşağıdakilerden hepsinin olması:

- Kan kültürü alınmamış olması, kültürde üreme olmaması/antijen saptanmaması,
- Başka bir bölgede enfeksiyon olmaması,
- Hekimin sepsis tanısıyla antimikrobiyal tedavi başlaması gerekmektedir.

2.2.4 Sekonder Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmanın vücudun başka bir yerindeki bir enfeksiyon odağıyla (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon gibi) ilişkili olmasıdır. Laboratuvar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı bakterinin izole edilmesiyle tanı konur (18).

2.3. Epidemiyoloji

Nozokomiyal enfeksiyonların hastane içinde en sık görüldüğü yer YBÜ'lerdir. Burada yatan hastalarda enfeksiyon riski, altta yatan hastalıkları ve değişik birçok invaziv girişimler nedeni ile diğer servislere göre daha fazladır. Nozokomiyal KDE, ÇYBÜ'lerde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde otuz beş ÇYBÜ'de 512 hasta üzerinde yapılan nokta prevalans çalışmasında hastaların %11.9'unda nozokomiyal enfeksiyon saptanırken en sık KDE görülmüştür (5).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları takılan tüm kateterler içinde %3-%8 arasında görülmekte olup ÇYBÜ'lerde nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonların en önemli sebeplerindendir. Yoğun bakım ünitesi ilişkili KDE mortaliteyi büyük oranda artırmaktadır. Kaba ölüm hızı ÇYBÜ'ye yatırılan tüm hastalarda %6 iken nozokomiyal KDE geçirenlerde %52 olarak saptanmıştır. Gelişmekte olan 16 ülkede yapılan bir çalışmada SVK ilişkili KDE görülme sıklığı özel hastaneler, devlet hastaneleri ve eğitim araştırma hastanelerinde benzer bulunmuştur. Ülkelerin sosyoekonomik düzeyi de kateter ilişkili enfeksiyon sıklığını etkilemektedir (19-21).

2.4. Etiyoloji

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan etkenler zaman içinde değişiklik göstermektedir. Bu değişikliğin önemli nedenleri arasında hastanede endemik olarak bulunan mikroorganizmaların antibiyotiklere olan duyarlılığın değişmesi ve kullanılan invaziv aletlerin artması bulunmaktadır (22). Güçlü beta-laktam antibiyotiklerin gelişimi ile 1970'lerde, *Staphylococcus aureus* yerini gram negatif bakterilere bırakmıştır. Nozokomiyal enfeksiyonların %75'ine gram negatif

bakteriler neden olurken; 1980'lerin başlarında gram pozitif bakteriler ve *Candida* suşları ana nozokomiyal etkenler olarak ön plana çıkmıştır (23). Nozokomiyal enfeksiyon ilişkili gram pozitif kokların pek çoğu yaygın kullanılan antibiyotiklere dirençlidir. Gram negatif bakterilerde bu azalmaya karşılık, çoğul dirençli gram negatif bakterilerde artış dikkat çekmektedir (24).

Kateter ilişkili KDE'lerin %60'ında etken gram pozitif bakterilerdir. Yenidoğanlarda da en sık görülen KDE etkeni KNS'lerdir. *Candida*, *Staphylococcus aureus* ve gram negatif basiller bağımsız olarak artmış ölüm riskiyle ilişkilidir (25). Amerika'da 49 hastanede 7 yılda 24,179 nozokomiyal KDE'nin incelendiği geniş bir çalışmada KDE'lerin %87'si monomikrobiyal bulunmuş, etkenlerin %65'inin gram pozitif, %25'inin gram negatif, %9.5'inin funguslar olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış ile enfeksiyon gelişmesi arasında ortalama süre *Escherichia coli* için 13 gün, *S. Aureus* için 16 gün, *Candida spp* ve *Klebsiella spp* için 22 gün, *Enterococcus* için 23 gün, *Acinetobacter spp* için ise 26 gün olarak saptanmıştır. KNS, *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, ve *Acinetobacter spp*'nin YBÜ'de daha çok enfeksiyona yol açtığı görülmüştür. Nötropenik hastalarda *Candida spp*, *Enterococcus* ve viridans grubu streptokoklar ile oluşan enfeksiyonların daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Gram negatif bakteriyemilere neden olan etkenler arasında en sık *E. coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*. ve *Pseudomonas aeruginosa* görülmektedir (19, 26).

2.5. Patogenez

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar genelde immün sistemi bozuk ve tedavileri için birçok tıbbi girişime ve desteğe ihtiyaç duyan hastalardır. Her yapılan invaziv girişim enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi için konak defansının düşmesi ve patojenik veya potansiyel patojenik bakterilerle kolonize olması fizyopatolojide önemli rol oynamaktadır (27). Bu iki faktör bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gibi, enfeksiyon oluşması için her ikisi de belli derecede olmalıdır. Nozokomiyal patojenlerle enfeksiyonun gelişebilmesi için önce konak kolonizasyonu gerekir. Kolonizasyon, mikroorganizmanın mukoza ya da epitele tutunması ve orada yerleşip çoğalması sonucu oluşur. Antibiyotikler hastaların

normal antimikrobiyal floralarını seçilmiş potansiyel kolonilerle değiştirirler ki bu durum “endojen kolonizasyon” olarak tanımlanır. Bu durum ne kadar antibiyotik kullanıldığından çok hangi antibiyotiklerin kullanıldığı ile ilişkilidir (28).

Ekzojen kolonizasyon; doğrudan temas, damlacık veya hava yoluyla yayılım sonucu ortaya çıkar. Doğrudan temasta başlıca yol sağlık personelinin elleridir. Ayrıca kontamine alet ve infüzyonlarla da bulaş olabilir. Yoğun bakım ünitesine yatırılan ilk 48–72 saatte hastaların %50’si, birinci hafta sonunda ise hemen tamamı ünitenin florasını oluşturan etkenlerle kolonize olur. Dirençli bakteri kolonizasyonu daha sonra enfeksiyona yol açar. Nozokomiyal kolonizasyon için en sık rezervuarlar orofarinks, gastrointestinal sistem, deri ve idrar yolları olup *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp* ve *Candida spp* bu bölgelerde sıklıkla kolonize olur (20, 26). Bakterilerin kan dolaşımına girmesi iki ana yolla olur: Primer enfeksiyon odağından (solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, apse ve yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi yara gibi) lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak veya intravasküler enfeksiyon (örneğin infektif endokardit, süpüratif tromboflebit ya da kateterler) yoluyla doğrudan (29).

Deri florası kateter kolonizasyonunda esas role sahiptir ve kateter enfeksiyonlarının en önemli kaynağını oluşturmaktadır. İntravasküler kateterler, YBÜ’lerde primer KDE’lerin başlıca nedenidir ve bu enfeksiyonların %90’ı SVK ile ilişkilidir. SVK’ler, YBÜ’lerde intravenöz sıvılar ve kan ürünleri, ilaçlar, parenteral beslenme ve hemodinamik durumun monitörizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Hastanede yatış süresi ve kateterin kalma zamanının uzaması SVK ilişkili enfeksiyonları artırır (29). Kateterle ilişkili enfeksiyonların patogeneğinde karmaşık pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları:

- Konak biyofilmleri
- Mikrobiyal faktörler
- Kateter materyali
- İyatrojenik faktörler
- Kateterin derideki giriş yeri
- Kanül ile infüzyon setinin birleşme yeri

- Endojen (hematojen) yol
- Kontamine infüzyon materyali

2.5.1 Konak Biyofilmleri

Kateter yerleştirildikten 24 saat sonra, konak ve mikroorganizma kaynaklı iki komponenti olan bir biyofilm tabakası oluşur. Kateterin iç ve dış yüzeyi konak proteinlerinden zengin, trombin bir kılıfla kaplanır. Bu proteinler, fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin ve kollajeni içerir. Bu biyofilm tabakası, mikroorganizmaların kateter yüzeyine tutunmasına yardımcı olur. Mikroorganizma, bu tabaka içine yerleşerek glikopeptidler gibi antimikrobik maddeler, antikor, makrofaj ve fagositik nötrofillerin etkisinden korunur. Biyofilm tabaka ayrıca mononükleer hücrelerin blastogenezini engeller, T ve B hücrelerin sayısını azaltır, sitotoksik aktivite ve immünglobulin üretimini inhibe eder (21).

2.5.2 Mikrobiyal Faktörler

Belli bir mikroorganizmanın tutunma özellikleri de kateterle ilişkili enfeksiyonlarda önemli rol oynar. Örneğin *S. aureus*, kateterlerde sıklıkla var olan yukarıda belirtilmiş konak proteinlerine yapışabilir. Aynı zamanda koagülaz negatif stafilokoklar, polimer yüzeylere diğer patojenlerden (*E. coli* veya *S. aureus* gibi) çok daha kolay yapışır. Ek olarak, KNS'lerin belli suşları, sıklıkla “slime” diye adlandırılan, ekstrasellüler bir polisakkarit salgı üretir. Kateter varlığında bu salgı, KNS'lerin konak savunma mekanizmalarına dayanmasını sağlayarak veya antimikrobiyal ajanlara daha az duyarlı hale getirerek patojenitesini artırır. Bazı *Candida* türleri, glikoz içeren sıvıların varlığında, bakteriyel benzerlerinde olduğu gibi “slime” üretebilirler ki bu da parenteral beslenme sıvıları alan hastalarda fungemilerin sıklığını açıklar (30, 31).

2.5.3 Kateter Materyali

İn vitro çalışmalar, polivinil klorid veya polietilenden yapılmış kateterlerin, teflon, silikon, elastomer veya poliüretandan yapılmı kateterlere göre, mikroorganizmaların tutunmasına daha az dirençli olduğunu göstermiştir. Ayrıca

bazı kateter materyalleri diğerlerinden daha trombojeniktir. Bu da kateter kolonizasyonuna ve kateter ilişkili enfeksiyonlara eğilimi artırır. Bu nedenle kateterle ilgili trombüsün engellenmesi, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltmada bir mekanizma olarak önemlidir (32).

2.5.4 İyatrojenik Faktörler

Yoğun bakım ünitesinde yatan yüksek riskli hastalardaki tıbbi yaklaşımlarla ilgili faktörlerdir. Total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, lipid emülsiyonları, ilaç uygulamaları ve uzun süreli hemodiyaliz uygulamasıdır. Total parenteral nütrisyon uygulanan hastalarda başta *Candida* enfeksiyonları olmak üzere fungal enfeksiyonlar daha sıktır.

2.5.5 Kateterin Derideki Giriş Yeri

Kateterin takıldığı bölgenin cilt florasındaki mikroorganizmalar ile kateterin kolonizasyonu yakından ilişkilidir. Kateter enfeksiyonlarının %50'sin den çoğu KNS'ler ile oluşmakta; bunu *S. aureus* ve mantarlar izlemektedir. Ancak YBÜ'lerde hasta florası hızla gram negatif basillerle kolonize olduğu için YBÜ kaynaklı kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonların etyolojisinde gram negatif bakteriler rol oynamaktadır (33).

2.5.6 Kanül ile İnfüzyon Setinin Birleşme Yeri (Hub)

Tekrarlayan manipülasyon sonucunda hub yolu ile bakterilerin iç luminal yüzeye geçmesi ve venöz dolaşıma ulaşmasıyla KDE gelişebilmektedir.

2.5.7 Endojen (hematojen) Yol

Vücuttaki uzak bir enfeksiyon kaynağından (solunum sistemi, üriner sistem gibi) bakteriyemik yayılım esnasında kateter yüzeyine yapışması ile gelişmektedir.

2.5.8 Kontamine infüzyon materyali

Parenteral n trisy n sol sy nları ve lipid em lsiy nları bakteriyel ve fungal çoğalmaya uygun ortamlardır. Kontamine sol sy n ile mikroorganizmalar doğrudan kan dolaşımına girmektedir. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları primer enfeksiyon oda ından doğrudan veya lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak mikroorganizmanın kana karışmasıyla oluşur. Kan dolaşımından yok edilmesinde makrofaj ve mononükleer fagositik sistem önemli rol oynamaktadır. Sağlıklı ve immün sistemi sağlam konaklarda, bakteriler çoğunlukla 30–45 dakika içinde kandan temizlenir. Yoğun bakım ünitesinde yatan ba ışıklı ı yetersiz olan veya ba ışıklı ı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır; çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* gibi kapsüllü bakteriler, makrofajların veya polimorf nüveli lökositlerin fagositozuna karşı dirençlidir. Bu ajanlara ba lı bakteriyemilerde dolaşımın enfeksiyon etkenlerinden temizlenmesi daha güç olmaktadır (34, 35).

2.6 Risk Faktörleri

2.6.1 Hastaya ait Risk Faktörleri

Hastanın iki yaşından küçük olması, kilosunun düşük olması, kronik hastalık varlığı (diyabetes mellitus, renal yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği, genetik sendrom, malignite), immün yetmezlik varlığı (nötropeni veya lenfopeni varlığı, steroid ve immunsupresif ajanların kullanımı) nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleridir. Hematoloji ve onkoloji hastaları, bir aydan uzun süre hastanede yatan hastalar, travma geçiren veya yanıklı hastalar nozokomiyal KDE açısından daha büyük risk altındadır (36).

Mevcut hastalığın ağırlığı da nozokomiyal enfeksiyon geleişme riskini etkiler. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ‘Pediatric Risk of Mortality’ (PRISM) skoru nozokomiyal enfeksiyon geçirme riskini belirlemede önemlidir. Uzamış lenfopeni ve apoptoz ilişkili lenfoid doku kaybı kritik  ocuk hastalarda nozokomiyal sepsis ve çoklu organ yetmezli iyle ilişkili mortaliteyi artırır. Uzamış hipoprolaktinemi ise

ilave bir risk faktörüdür. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda beslenmeye ilave çinko, selenyum, glutamin desteği eklenmesi ve intravenöz metoklopropamid tedavisinin nozokomiyal enfeksiyon/sepsis gelişmesi riskini azaltılabileceği gösterilmiştir (8).

2.6.2 Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Girişimlere ait Risk Faktörleri

Uygulanan invaziv girişimler hastaları enfeksiyona duyarlı hale getirmektedir. İnvaziv girişimler; intravenöz ve intraarteriyel kateter yerleştirilmesi, entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) ve çeşitli cerrahi girişimlerdir. NNIS verilerine göre hem üriner sistem enfeksiyonlarının, hem ventilatör ilişkili pnömonilerin hem de kan dolaşımı enfeksiyonlarının en önemli risk faktörü invaziv girişimlerdir. SVK, arteriyel kateter veya aynı anda birden fazla SVK kullanımının nozokomiyal KDE riskini artırdığı bilinmektedir (20).

İntravasküler kateterler tüm epizotların %41.2'sinde bulunan, nozokomiyal enfeksiyonlar için en sık kaynaklardır. Santral venöz kateterlerin vücutta kalış süresi arttıkça risk de artar. Mekanik ventilasyon, diyaliz, TPN, H₂ reseptör antagonisti kullanımı, ekstrakorporeal membran oksijenizasyon nozokomiyal KDE riskini artıran faktörlerdendir. Kateter ilişkili KDE için silikon kateter kullanımı, tel üzerinden kateter değişimi yapılması, tıkanmış kateterler, kateterin vücutta 12 günden uzun süre kalması bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (37).

Çok çeşitli tedavi stratejileri, artmış nozokomiyal enfeksiyon riskiyle ilişkilidir. Erişkin çalışmalarında sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, antiasitler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Eritrosit transfüzyonları çocuklarda da KDE riskini artırmaktadır. Öte yandan bir çalışmada lökosit indirgenmiş kan ürünleriyle transfüzyon ile nozokomiyal KDE gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (27).

2.6.3 Yoğun Bakım Ünitesinin Tipine Ait Risk Faktörleri

Yoğun bakım ünitesinin tipine göre nozokomiyal enfeksiyon sıklığı değişebilmektedir. Avrupa’da yapılan geniş bir çalışmada en sık KDE, yenidoğan YBÜ’lerde (%71), antimikrobiyal direncin ise en çok ÇYBÜ’lerinde görüldüğü gösterilmiştir. Erişkin çalışmalarında ise travma veya yanıklı hastaların yattığı YBÜ’lerde nozokomiyal enfeksiyon sıklığının %50’nin üzerinde olduğu saptanmıştır (31).

2.6.4 Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresine ait Risk Faktörleri

Birçok yayında YBÜ’de kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak bildirilmiştir. NNIS’in çalışmasında enfeksiyon oranı ile ortalama YBÜ’de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ’de edinilmiş enfeksiyon da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Appelgren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada YBÜ’de gelişen enfeksiyonun YBÜ’de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne uzattığı rapor edilmiştir (38).

2.6.5 Etken Özelliklerine Ait Risk Faktörleri

Nozokomiyal enfeksiyonlar genellikle hastanın endojen florasından veya hastane florasından kaynaklanır. Yoğun bakım ünitesinde sık enfeksiyona yol açan bakterilerden olan *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Legionella pneumophila* değişik ortamlarda yaşamlarını sürdürebilir ve üreyebilirler.

2.6.6 Kateterle İlişkili Risk Faktörleri

En önemli faktör damar yolunun vücutta kalış süresidir. Birkaç gün içinde çıkarılan kısa periferik kateterlerde risk oldukça düşüktür. Erişkinlerin aksine çocuklarda femoral kateter kullanımının kateter ilişkili KDE açısından risk faktörü olmadığı bulunmuştur (39). Kateter ilişkili KDE’den korunmak için subkütan tüneli kateter kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Pediyatrik hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada femoral tünelli kateter kullanımının tünelsiz kateterlere göre kolonizasyonu azalttığı ancak kateter ilişkili KDE gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Periferel yerleşimli SVK'lerin yararı üzerine yapılan anlamlı bir pediyatrik çalışma bulunmamaktadır. SVK'ler 1. veya 2. haftasında mikroorganizma kontaminasyonu ve kateter enfeksiyonun başlıca kaynağı deridir. İkinci haftadan sonra enfeksiyon kaynağı olarak kateter tünelinin kontaminasyonu daha önemli hale gelir (10).

2.6.7 Hastane ve ekiple ilgili risk faktörler

Acil şartlarda kateter takılması, kateter takılırken veya bakımında azami bariyer önlemlerinin alınmaması, pansumanların gereken sıklıkta değiştirilmemesi hasta başına düşen hemşire sayısının yetersiz olması nozokomiyal KDE için risk faktörleridir (17).

2.7 Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Enfeksiyon Kaynakları

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında enfeksiyon kaynakları;

- Damar içi kateterler (en sık)
- Solunum sistemi enfeksiyonları
- Genitoüriner sistem enfeksiyonları
- Karın içi enfeksiyonlar
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Nadir olarak diğer odaklar

Primer enfeksiyon kaynaklarına göre prognoz farklılık gösterebilir. Erişkin çalışmalarında damar içi katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite %18 olarak bildirilirken, nozokomiyal pnömonilere bağlı sekonder KDE'lerde ise ölüm oranı %44 olarak bildirilmektedir. Nozokomiyal pnömonilere bağlı gelişen sekonder KDE'lerde ölüm riski, diğer kaynaklara göre 3.28 kat daha fazladır (6).

2.8 Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Tanı

Kan dolaşımı enfeksiyonu ve sekellerinin erken tanısı prognoz ve hastanın tedavisinin başarısı açısından çok önemlidir. Hastanın kliniği, kan dolaşımı enfeksiyonlarının klinik ipuçları, hastanın altta yatan hastalığı iyi değerlendirilmelidir. Sepsisli hastalarda genellikle lökositoz ve nötrofili görülür, enfeksiyon dışı nedenlere bağlı sistemik enflamatuvar yanıt sendromlarında da lökositoz ve nötrofili olması ayırıcı tanıda önemlidir. Bakteriyemi ve sepsise bağlı hastalarda lökopeni de gelişebilir ve çoğunlukla kötü prognozu gösterir. Kemoterapi alan hastalarda ve immünsüprese hastalarda da, çoğunlukla primer hastalığa bağlı lökosit sayısı düşüktür. Yine bu hastalarda trombositopeni görülebilir, aynı zamanda enfeksiyona bağlı da trombositopeni gelişebilir (40).

Yaygın damar içi pıhtılaşması bakteriyemi sonucu gelişebileceği gibi, başka hastalıklara (travma, vaskülit, malignite, yanık gibi) bağlı da gelişebilir. Serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi hem KDE'de hem de diğer sistemik enflamatuvar yanıt sendromu klinik tablosu yapan nedenlerde yükselir. KDE düşünülen hastalarda, tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazları gibi temel tetkikler, ayırıcı tanıda yeri sınırlı olsa da mutlaka yapılmalıdır. Etyolojik tanıyı, kan kültürü ve primer enfeksiyon odağından alınan kültür koydurur. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermek için, belirlenebilen primer enfeksiyon odağından alınan materyalin gram boyası çok önemlidir. Mikrobiyolojik kültürler, mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır (29).

2.8.1 Kan Kültürü İçin Endikasyonlar

Kan kültürü almak için endikasyonlar çeşitlidir ve standardize edilmemiştir. Ateş kan kültürü alınmasının en sık nedenidir. Ayrıca üşüme, taşikardi, takipne gibi sepsis düşündüren klinik durumlarda, infeksiyöz olmayan nedenlerle açıklanamayan ateş ve hipotansiyon olduğunda ve nötropeni sırasında ateş ortaya çıkarsa kan kültürü alınmalıdır (10).

Ateş yokluğunda; lokal enfeksiyonu olan hastalardan (pnömoni, menenjit, osteomyelit gibi), böbrek yetmezliği ve açıklanamayan lökositozu olan hastalardan, immün sistemi bozulmuş veya yoğun bakım altındaki hastada açıklanamayan pulmoner, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, açıklanamayan hemodinamik bozuklukları olan hastalardan kan kültürü alınabilir. Son 20 yılda kan kültürü teknolojisinde büyük ilerlemeler olmuş, mikroorganizmaların saptanma ve tanımlanma zamanları kısalmıştır. Bununla birlikte kan kültür sonuçlarının yorumlanmasında problem olan pek çok faktör vardır. Bunlar deri hazırlığı, kanın alınma zamanı, kan alınan yer, alınan kanın volümü, kan/vasat oranı ve kültür sayısıdır (35).

2.8.2 Deri Hazırlığı ve Kan Kültürü Alma Prosedürü

Kan kültürü alınmadan önce deri temizliğin iyi yapılması kontaminasyon en sık nedenidir. Yetersiz deri antisepsisi ilişkili olarak kan kültür kontaminasyonundan sorumlu mikroorganizmalar, koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium spp*, *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus spp*, *Micrococcus spp* ve viridans grubu streptokoklardır. Kan kültürü alınırken steril eldiven giyilmelidir.

Kan alımında ilk girişim başarısız olmuşsa yeni bir enjektör kullanılmalıdır. Kan periferik venlerden venöz ponksiyon yoluyla alınabilir. Venöz ponksiyondan önce, kan kültür şişesinin başlığı %70 alkolle dezenfekte edilmelidir. Venöz ponksiyon için uygun bölge seçildikten sonra, turnike uygulanmalı ve ven palpe edilmeli, %70'lik isopropyl alkol/etil alkolle deri temizlenmeli, kuruduktan sonra merkezden periferik doğru %10'luk povidon iyot uygulanmalıdır. İyodun antiseptik özelliği zamana bağımlı olduğundan etkili dezenfeksiyon yapıldığından emin olmak için venöz ponksiyondan önce kuruyana kadar beklenilmelidir (yaklaşık bir dakika). Kanı alan kişi dezenfeksiyondan sonra steril eldiven giymemişse tekrar cildi palpe etmemelidir. İstenilen miktarda kan alındıktan sonra iğne damardan çekilmeli, şişe veya transport tüpüne inoküle edilmelidir ve tüpler laboratuvara kısa zamanda ulaştırılmalıdır. (16, 41, 42).

2.8.3 Kan Kùltürünün Alındığı Yerler

Venöz yoldan kan alınması en çok kullanılan yoldur. Bununla birlikte YBÜ’de kan kùltürleri sıklıkla venöz veya arteriyel intravasküler kateterlerden alınmaktadır. Çalışmaların birçoğunda intravenöz kateterlerden kan alımının venöz yoldan kan almaya göre daha çok bakteriyel kontaminasyona neden olduğı gösterilmiştir. Kateter ilişkili sepsis düşünùldüğü zaman teşhis için hem kateterden hem de periferden kan alınması faydalı olabilir. İntravenöz sıvı verilen venden kan alınmamalıdır (43).

2.8.4 Kan Kùltürlerinin Alınma Zamanı ve Kùltür Sayısı

Çalışmalarda kanda en fazla mikroorganizma sayısının ateş veya üşüme titremelerin başlamasından 1–2 saat önce olduğı bulunmuştur. Bu nedenle ateş pikinden bir buçuk saat önce kan kùltürü alınması idealdir. Bununla birlikte ateş piki tahmin edilemediğinden semptomlar başlar başlamaz kan kùltürlerinin alınması önerilmektedir. 24 saat içerisinde rutin olarak üç kan kùltüründen fazla kùltür alınması pozitif sonuçlarda anlamlı bir artışa sebep olmamakta, maliyeti, laboratuvarın iş yükünü arttırmakta ve iyatrojenik anemiye neden olmaktadır (44).

2.9 Tedavi

Nozokomiyal KDE düşünùlen hastalarda başlangıçta enfeksiyonun şiddeti, altta yatan hastalık ve primer enfeksiyon odağı değerlendirilir. Kan kùltürleri ve primer enfeksiyon odağından uygun kùltürler alındıktan sonra, uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Ampirik antibiyotik tedavisinde; hastanın yattığı klinik, daha önce aldığı antibiyotikler, altta yatan hastalıklar, yapılan girişimler ve primer enfeksiyon odağı göz önünde bulundurulur. Ayrıca o hastanede veya klinikte kan kùltürlerinde son altı ayda üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi uygun ampirik antibiyotik tedavisi için önemlidir. Pediatrik çalışmalar kandidemiler ve persistan bakteriyemide SVK’lerin çıkarılması önermektedir (8, 45, 46).

Nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarında genellikle kombine tedavi önerilmektedir. Gram negatif bakteriyemilerde ampirik antibiyotik tedavisinde *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* veya *A. baumannii* enfeksiyonları için çoğul antibiyotik direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsödomonal bir beta-laktam ile bir aminoglikozid kombinasyonu en uygun tedavi gibi görünmektedir. Gram pozitif koklara bağlı bakteriyemilerde ve stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direnci; enterokok enfeksiyonlarında yüksek düzeyde aminoglikozid ve penisilin direnci göz önünde bulundurularak tedavi şekillendirilmelidir. Bakteri izolasyonundan sonra antimikrobiyal tedavi yeniden gözden geçirilir. Tedavi süresi genellikle 7–14 gündür. Hastalarda destek tedavisi ve primer enfeksiyon odağının kaldırılması antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir (44).

Gereksiz ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak dirençli suşların artmasına ve invaziv mantar enfeksiyonuna neden olabilmektedir. İnvitro ve invivo çalışmalarında karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılmasının, geniş spektrumlu beta laktam üreten gram negatif mikroorganizma çoğalmasına neden olduğu ortaya konmuştur. Karbapenemlerin uygunsuz kullanımı karbapenem rezistan suşların ortaya çıkmasına, vankomisin'in sık kullanılması da vankomisine rezistan enterokok ve vankomisine rezistan *S.aureus* suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (47).

Enterobacteriaceae ailesi, Türkiye'de çeşitli hastanelerde, tüm nozokomiyal enfeksiyonlarının, yarısından fazlasına neden olmaktadır ve son yıllarda bu aileye ait cinslerin, antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte bir artış gözlenmektedir. Bu artış, hastanelerde yaygın antibiyotik kullanımına bağlanmaktadır. Bazı türlerde kromozomal mutasyonlar sonucunda, antibiyotiklere karşı direnç olabilmektedir, ancak hastane epidemilerine yol ačan bakteriler arasında, direncin yayılmasında rol oynayan en önemli mekanizma, direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile bakteriler arasında geçişidir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı oluşan direnç, sıklıkla bu antibiyotikleri inaktive eden plazmid kontrolündeki enzimlere bağlıdır. Yakın zamanda, tüm dünyada gözlenen bir sorun da, enterik bakterilerde üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç artışıdır (48).

Nonfermantatif gram negatif çomaklar son yıllarda giderek artan oranlarda YBÜ’de sorun oluşturan patojenlerdir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada YBÜ’leri için ‘‘korkulu rüya ‘‘ olacak boyutta sık rastlanan ve tedavisi yapılamayan etkenler haline gelmiştir. Bazı merkezlerde ise *Stenotrophomonas maltophilia* nadir saptanan ve bazen salgınlar yapan bir etken olarak dikkat çekmektedir. Son yıllarda bu etkenler için çoğul ilaç dirençli (ÇİD) ve panrezistan izolatlar tanımlanmakta fakat bazen tanımlarda karışıklıklar gözlenmektedir.

P.aeruginosa, ÇİD dendiğinde antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam/beta laktamaz inhibitörleri, kinolonlar ve aminoglikozid gruplarından en az üçüne direnç varlığı anlaşılırken, panrezistan dendiğinde tüm rutin kullanılan antibiyotiklere direncin anlaşılması gerektiği belirtilmektedir. Panrezistan kavramında kolistine direnç varlığı gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur (49, 50).

Tablo-1. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda nozokomiyal enfeksiyon ve patojenleri (51)

Enfeksiyon Bölgesi	Yaygın Patojenler	Daha az yaygın patojenler
Kan akımı/Sepsis	KNS <i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Candida spp</i>	<i>Enterococcus spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Serratia marcescens</i>
Pnömoni	KNS <i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i> RSV	<i>Enterococcus spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>S marcescens</i> <i>Influenza</i>
Üriner sistem	Gram negatif basiller <i>Enterococcus spp</i>	<i>Candida spp</i>
Cerrahi bölge, cilt, Yumuşak doku	KNS <i>S.aureus</i>	<i>Enterococcus spp</i> <i>Klebsiella spp</i>
Gastro intestinal sistem	Rotavirüs	Anaerobik bakteriler Coronavirüs
<i>Santral sinir sistemi</i>	KNS <i>S.aureus</i>	<i>S.marcescens</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Candida spp</i>
<i>Endokardit</i>	KNS <i>S.aureus</i>	<i>Candida spp</i>

Ülkemizde son yıllarda yapılan ve özellikle YBÜ'leri temsil eden çalışmalarda son derece yüksek direnç oranları, ÇİD çok sayıda *P.aeruginosa* izolatu belirlenmektedir. *P.aeruginosa* izolatlarında özellikle OXA-10 türevleri (sefalosporin direnci) sıklıkla bulunmaktadır. Özellikle plazmid kaynaklı bir sefalosporinaz olan PER-1 ülkemizde yaygın bir sorundur. OXA, PER-1, Opr-D eksikliği ve pompa sistemlerinin birlikte bulunduğu *P.aeruginosa* ise eldeki tüm antibiyotiklere dirençli bir izolat olarak ortaya çıkmaktadır (9, 52).

Acinetobacter baumannii, son yıllarda özellikle ülkemizde belirgin artış gösteren bir YBÜ patojeni olarak dikkat çekmektedir. Özellikle çevrede yoğun ve uzun süreli olarak bulunabilmesi kalıcı sorunlar yaratmasında başlıca rolü oynamaktadır. Klasik olarak kromozomal beta laktamazlar (Amp-C) taşıyabildikleri, VIM, IMP gibi karbapenemaz taşıyan ya da diğer mekanizmalarla direnç kazanan kökenlerin varlığı ve bu etkenlerle salgınlar bildirilirken günümüzde özellikle OXA kaynaklı direnç ve bu izolatlarla oluşan salgınlar önem kazanmaktadır (53). Ülkemizde yüksek düzey sefalosporin direncinden sorumlu olan özel enzim PER-1 enzimidir ve bu direnç yıllardan beri sebat edegelmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia*, özellikle nemli hastane ortamlarında bulunan ve salgınlar oluşturarak sorun yaratan bir etkindir. Özellikle immun sistemi bozuk hastalar ve karbapenem kullanımı en önemli riski oluşturur (54).

Tablo-2. Pediatrik yoğun bakım birimlerinde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri (%)

Organizma	Hemming %	Daschaer %
<i>S.aureus</i>	47.3	41
Enterokoklar	5.4	3.5
<i>S.epidermidis</i>	-	7
<i>E.coli</i>	27	13.4
<i>K.pneumoniae</i>	7.7	7.6
<i>P.aeruginosa</i>	5.4	14.5
<i>Candida</i> türleri	3.6	4.1
Diğer gram negatif çomaklar	4.5	4.6

Kolistin dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan eski, ancak önemi her geçen gün giderek artan spesifik ajanlardan biridir. Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi sorunlu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen antibiyotiklerdir. Kolistin ile ilgili geniş deneyimler önceki dekatta yapılan çalışmalar sonucunda kazanılmıştır. Çalışmaların çoğu çoklu antibiyotik direncine sahip *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarına aittir. Daha az çalışma da karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonlarına aittir. Çalışmaların biri dışında tümü retrospektif olup, kolistimetat sodyum tedavide kombine olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda takip edilen olguların çoğu pnömonili olup mortalite %20-52 arasında değişiklik göstermiştir (15, 55, 56).

Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş grupta sıralanmaktadır. Bunlardan polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Polimiksin B ve E moleküler ağırlıkları 1000 ve daha üzerinde olan geniş katyonik polipeptid deterjanlardır. Polimiksin B ilk olarak *Bacillus polymyxa*'dan, polimiksin E de *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir. Polimiksin E aynı zamanda kolistin adıyla da bilinmektedir. Kolistin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum olarak iki şekilde kullanımda yer alır. Kolistimetat sodyum hidrolize olana kadar inaktif olup, hem invitro hem de invivo ortamda hidrolize olabilir. Bu nedenle kolistimetat sodyum yaklaşık dört ya da sekiz kat daha az aktif olan bir ajandır. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfatla karşılaştırıldığında daha az teröpatik etkinliğe ve başta daha az yan etkilere sahiptir. Bununla birlikte kolistin sülfat ve polimiksin B ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahiptir (53).

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi gram negatif bakteri infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda *P.aeruginosa* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi sonucu polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış ve kullanımları gerektiğinde daha çok

topikal ya da oral ajan olarak tercih edilmiştir (57). Bununla birlikte son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı tekrar artış göstermiştir. Son yıllarda kolistimetat sodyum, polimiksin grubu antibiyotikler içinde en fazla kullanılan parenteral formları oluşturmaktadır. Kolistimetat sodyum, kistik fibrozisli hastalarda nebulizatör ile inhaler uygulanması, ayrıca intratekal ve intraventriküler enjeksiyona müsait olması ile önemli bir avantaja sahiptir. Kolistin sülfat olarak topikal ve oral formlar bazı ülkelerde kullanılmakla birlikte, ABD’de yalnızca kolistimetat sodyum ve polimiksin B kullanımı mevcuttur (42, 58).

2.10 Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Kateter takılırken bariyer önleme uyulması, antimikrobiyal kaplı kateterler, hastane genelinde el yıkama kampanyaları, yataklar arası fiziksel bariyerler, %2 klorheksidinle cilt dezenfeksiyonu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltır. Multidisipliner çalışmalar sonucu ÇYBÜ’deki kateter ilişkili nozokomiyal enfeksiyon oranının iki yılda %83 azaldığı gösterilmiştir (59).

2.10.2 Sürveyans

Kateter giriş bölgesinin düzenli olarak kontrol edilmesi, şeffaf örtü kullanılan hastalarda kateter giriş bölgesine bakılması yeterli olurken, gazlı bez ile kapatılmış kateterlerin gazlı bez üzerinden palpe edilmesi, kateter giriş yerinde duyarlılık saptanması halinde kateter giriş yerindeki örtü kaldırılarak bu bölgenin iyice incelenmesi, kateteri takan kişi, kateterin takıldığı ve çıkarıldığı gün ve saatler, pansuman değiştirilme tarihlerinin standart bir forma kaydedilmesi içermektedir.

2.10.3 El Hijyeni

Uluslararası enfeksiyon kontrol grubunun 19 gelişmekte olan ülkede yaptığı çalışmaya göre el yıkama kompliance kadınlar ve erkekler arasında (%70’e %63); hemşirelerde doktorlara göre (%72’ye %62); yenidoğan ve çocuk YBÜ’lerinde erişkin YBÜ’lere göre daha fazla bulunmuş, eğitimler sonrası el hijyeni %48.3’ten %71.4’e

çıkıldığı gözlenmiştir. El hijyeni kompliyansı devlet hastanelerinde, eğitim araştırma hastaneleri veya özel hastanelere oranla daha yüksek saptanmıştır.

2.10.4 Kateter Bakımı Sırasında Aseptik Tekniğe Uyulması

Damar içi kateter takılması sırasında aseptik tekniğe uyulması; periferik venöz kateterleri takarken temiz eldiven giyilebilir. Ancak bu durumda cildin antiseptik solüsyonla temizlenmesini takiben kateter giriş bölgesi kesinlikle tekrar palpe edilmemelidir.

2.10.6 Kateter Giriş Yerinin Bakımı

Cilt antisepsisi nozokomiyal KDE önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Sekiz erişkin çalışmasının metaanalizi göstermiştir ki kateter ilişkili KDE'den korunmada %2'lik klorheksidin içeren antiseptik solüsyonlar povidon iyota göre daha etkindir. Bebeklerde povidon iyot içeren solüsyonlar hipotiroidi riskini artırdığı için tercih edilmemektedir. Klorheksidin içeren pansuman materyalleri tercih edilebilir (17).

2.10.7 Kateter Giriş Yeri Örtüleri

Kateter ilişkili KDE'leri azaltmak için kateter takılması esnasında antisepsiye önem verilmesi kadar günlük kullanımda asepsi kurallarına uyulması da önemlidir. Kateter bakımında dikkat edilmesi gerekenler; Kateter giriş yerinin örtülmesi için steril gazlı bez veya steril, şeffaf, yarı geçirgen örtülerin kullanılması, Kateter pansumanı nemlendiğinde, gevşediğinde veya gözle görülebilir kirlenme meydana geldiğinde mutlaka değiştirilmesi, Kateter pansumanının en az haftada bir kez değiştirilmesi, Fungal enfeksiyonları ve antimikrobiyal direnci arttırıcı etkileri nedeniyle hemodiyaliz kateterleri dışında, kateter giriş yerine antibiyotik içeren krem uygulanmaması ve kateterlerin su ile temas etmemesidir (60).

2.10.8 Damar İçi Kateterlerin Seçimi ve Değiştirilmesi

Damar içi kateterin takılacağı bölge seçilirken hem enfeksiyon hem de mekanik komplikasyon gelişme riski dikkate alınması ve komplikasyon gelişme riskinin en düşük olduğu bölgenin ve tekniğin tercih edilmesi, ihtiyaç ortadan kalkar kalkmaz

kateterin çekilmesi, SVK veya arteryel kateterlerin rutin olarak değiştirilmemesi, aseptik kurallara uyularak takıldığı konusunda şüphe bulunan tüm kateterlerin en kısa zamanda değiştirilmesi, kateter giriş yerinde pürülan materyal görülen SVK'nin değiştirilmesi, hemodinamik yönden stabil olmayan ve kateter ilişkili KDE'den şüphelenilen her hastada SVK'nin değiştirilmesi ancak kateter değişiminin kılavuz tel aracılığıyla yapılmaması önerilmektedir (50).

2.10.9 İnfüzyon Setlerinin ve Parenteral Sıvıların Değiştirilmesi

- Katetere bağlı enfeksiyon kanıtlanmadığı veya bu yönde bir şüphe olmadığı sürece, infüzyon setlerinin ve bunlarla ilgili her tür bağlantının 72 saatten daha kısa aralıklarla değiştirilmemesi,
- Kan, kan ürünleri ve lipid emülsiyonlarının verilmesi için kullanılan infüzyon setlerinin infüzyonun takiben 24 saat içinde değiştirilmesi,
- İğnesiz damar içi sistemler; iğnesiz bölümlerin değiştirilme sıklığı en az infüzyon setlerinin değiştirilme sıklığı ile aynı olması önerilmektedir.
- 2005'te yayınlanan 8'i pediatrik 13 çalışmanın metaanalizinde lipit, kan ve kan ürünü içermeyen intravenöz setlerin 96 saatte bir değiştirilmesinin enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir.

2.10.10 İntravenöz Enjeksiyon Portları

Enjeksiyon portlarının sisteme giriş için kullanılmadan önce %70'lik alkol veya bir iyodofor ile temizlenmesi, kullanılmayan bütün üçlü muslukların kapalı tutulması

2.10.11 İntravenöz Karışımların Hazırlanması ve Kalite Kontrolü

Bütün parenteral solüsyonların eczanede, laminar hava akımı altında, aseptik teknik kullanılarak hazırlanması, son kullanım tarihi geçmiş olan veya bulanık olduğu görülen, içinde partikül bulunan, kabında çatlak olan veya sızdırdığı fark edilen hiçbir parenteral solüsyonun kullanılmaması.

2.10.12 Filtreler

Enfeksiyon kontrolü amacıyla rutin olarak filtre kullanımı önerilmez.

2.11 Sekonder Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarından Korunma

Nozokomiyal KDE'dan korunmada, nozokomiyal enfeksiyonlar için genel korunma prensipleri geçerlidir; enfeksiyon etkenlerinin hastadan hastaya bulaşmasını, sağlık personelinin hastaya bulaşmasını önleyici tedbirlerin alınması gerekir. Bu tedbirlerin başında el yıkama gelir. Yoğun bakım üniteleri gibi özellik gösteren ünitelerde el yıkama prensiplerine uyulması nozokomiyal enfeksiyonları ve dolaylı olarak kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltacaktır (10, 61). Genel hasta bakımı, deri ve mukoza temizliği, hijyenik kurallara uyulması, damar içi kateter bakımı, üretral kateterlerin bakımı, hastada kullanılan solunum desteği cihazlarının bakımı, buhar makineleri, endotrakeal tüp ve diyaliz sistemlerinin bakımı ve uygun dezenfeksiyonu, enfeksiyon kontrol kurallarına uyulması, nozokomiyal enfeksiyonları ve KDE'yi azaltacaktır (51).

2.12 BACTEC Kültür Yöntemleri

BACTEC yöntemi sıvı besiyerinde üreyen mikobakterinin üremesinin radyometrik olarak izlenmesi esasına dayanır. Temel prensip ^{14}C ile işaretli substrat içeren besiyerinde bu substratı kullanarak üreyen mikobakterilerin $^{14}\text{CO}_2$ üretmesidir. Tespit edilen $^{14}\text{CO}_2$ miktarı vial içindeki üremenin miktarı ve oranını yansıtır ve üreme indeksi olarak tanımlanır. İlaç duyarlılık testleri Bactec sistemi kullanılarak yapılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Vakaların Toplanması

Bu çalışma 01.01.2013-31.03.2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇYBÜ'nde yapıldı. Nozokomiyal KDE epidemiyolojisinin araştırıldığı, 01.01.2013-31.03.2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 48 saatten daha uzun süre yatan ve kan kültüründe üreme saptanan hastaların demografik, epidemiyolojik verileri, kültür sonuçları, etyolojik ajan ve antibiyotik duyarlılıkları çıkartılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri 1 ay-18 yaş arası hastalar, kan kültüründe üreme saptanması, YBÜ'nde 48 saatten uzun yatma idi. Çalışmadan çıkarılma kriterleri; kan kültüründe üreme tespit edilmeyen, 1 aydan küçük 18 yaşından büyük olma veya YBÜ'de yatış süresi 48 saatten kısa olması. Çalışma için, Erciyes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu onayı alınmıştır.

Mikrobiyolojik incelemeler

Hastaların kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan kültürleri BACTEC 9120 (*Becton Dickinson, ABD*) otomatize kan kültür sisteminde incelendi. Duyarlılık ve identifikasyon işlemleri 2013-2014'te Vitek 2 (*BioMérieux, Fransa*) otomatize sistemi ile, 2015-2016'da Phoenix otomatize sistemi ile yapılmıştır. Duyarlılık sonuçları ise 2013-2014'te CLSI'a (*Clinical Laboratory Std Institute*) 2015-2016'da EUCAST'e (*European Committee Antimicrobial Susceptibility*) göre yapılmıştır.

Kan kültüründe izole edilen KNS'ler, *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin, eritromisin, gentamisin, klindamisin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, vancomisin, teikoplanin duyarlılıkları değerlendirildi. İzole edilen enterokok suşlarında ampisilin, teikoplanin, vankomisin, yüksek düzey gentamisin, yüksek düzey streptomisin duyarlılıkları değerlendirildi. Glikopeptid direnci olan gram pozitif suşlarda linezolid duyarlılığı değerlendirildi.

Kan kültüründe üretilen gram negatif bakteriler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp*, *Proteus spp* türü bakterilerde amoksisilin-klavulanat, sefuroksim, seftriakson, sefepim, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem ve çoğul antibiyotik direnci varsa kolistin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. Kan kültüründe tespit edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında piperasilin-tazobaktam, gentamisin, amikasin, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve çoğul antibiyotik dirençli suşlarda kolistin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. *Acinetobacter baumannii* suşlarında amikasin, gentamisin, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve çoğul antibiyotik direnci olan vakalarda kolistin duyarlılıkları değerlendirildi. İzole edilen *Candida* suşlarında amfoterisin B, flukanazol, kaspofungin, vorikanazol antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. İki'den fazla sayısal veri içeren bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal veri içeren grupların kıyaslanmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için istatistiksel fark ki-kare testi ile incelendi. Verilerin istatistiksel analizi özel istatistik paket programı (SPSS Statistics for Windows, Version 21, Armonk, Newyork) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılığın ifadesi olan “p” değerinin 0.05'ten küçük olması ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2013-31.03.2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları YBÜ'nde yatan 1817 hastadan 4239 periferik ve kateter kan kültürü gönderildi. Kan kültüründe üreme saptanan 138 hastada toplam 324 KDE epizodu tespit edildi. Çalışmada kan kültüründe üreme saptanan tüm epizotların %49.4'ü kız (n:160) ve %50.6'sı erkek (n:164) cinsiyet idi. Tüm KDE epizotların 246'sı (%75.9) 0-35 ay arası, 44'si (%13.6) 36-119 ay arası, 34'ü (%10.5) 120 ay ve üzerinde; yaş ortalaması 33 ay idi.

İncelenen kan kültürlerinde üreyen 324 izolatın 194'ü (%59.8) gram pozitif bakteri, 108'i (%33.3) gram negatif bakteri, 22'i (%6.7) maya benzeri mantar olarak tanımlanmıştır. Tüm tespit edilen bakteri kültürleri arasında en sık izole edilen bakteriler KNS (n:148, %45.6) iken, bunu *Klebsiella pneumoniae* (n:49, %15.1) izlemiştir. Üreyen toplam 22 *Candida* türlerinin 12'si (%54.5) *Candida albicans*, 10'u (%45.5) *Candida non-albicans* olarak tanımlandı. İzole edilen tüm bakterilerin türü ve sayıları, yüzdesel değerleri ile beraber tablo-3'te verilmiştir.

En fazla tespit edilen gram pozitif bakteriler, KNS (n:148; %74.7) ve enterokok (*E.faecalis* n:21, *E.faecium* n:4, diğer Enterokok türleri n:3) (n:28; %14.4) türleridir. Koagülaz negatif stafilokoklardan 137'si perifer menşeli iken 11'i kateter kökenlidir. İkinci en sık gram pozitif bakteri olan enterokok türlerin 25'u perifer kaynaklı iken 3'si kateter kaynaklıdır. Diğer türler ile tüm gram pozitif bakterilerin sayı ve yüzdesel dağılımı tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-3. İzole edilen bakterilerin tür, sayı ve yüzdesel dağılım tablosu

Mikroorganizma Türü	n	%
Koagülaz negatif stafilokoklar	148	45.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	15.1
<i>Enterococcus spp.</i>	28	8.6
<i>Serratia spp.</i>	20	6.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	4.3
<i>Candida albicans</i>	12	3.7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	3.1
<i>Candida non-albicans</i>	10	3.1
<i>Streptococcus spp.</i>	5	1.5
<i>Escherichia coli</i>	4	1.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	0.9
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	3	0.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0.9
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Shigella spp.</i>	3	0.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0.6
Diğer Türler	10	3.1
Toplam	324	100

Tablo-4. Kan kültürlerinden izole edilen gram pozitif bakteriler

Gram pozitif bakteriler	n	%
Koagülaz negatif stafilokoklar	148	76.3
<i>Enterococcus spp.</i>	28	14.4
<i>Streptococcus spp.</i>	5	2.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1.6
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	3	1.6
Diğer Türler	7	3.6

Kan kültürlerinde en sık izole edilen gram negatif bakteri *Klebsiella pneumoniae*'dir. (n:49; %15.1). Diğer tespit edilen gram negatif türler sırasıyla: *Serratia spp.* (n:20; %18.5), *Pseudomonas aeruginosa* (n:14; %13), *Acinetobacter baumannii* (n:10; %9.3), *E. coli* (n:4; %3.7), *Enterobacter Aerogenes* (n:3; %2.8) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (n:2; %1.9)'dir. Diğer tespit edilen nadir türler ve tüm gram negatif bakterilerin sayı ve yüzdesel dağılımı tablo-5'de verilmiştir.

Klebsiella pneumoniae suşlarının 30 tanesinde (%61.2) GSBL pozitiflik saptanırken izole edilen dört *E. coli* suşunun tamamında GSBL pozitiflik saptandı. *Klebsiella pneumoniae* için en yüksek direnç oranlar: Ampisilin (%98), sefuroksim (%91.8), seftriakson (%91.8), amoksisilin-klavulanat (%85.7), sefepim (%73.5) olup aynı mikroorganizma için en yüksek duyarlılık oranının meropenem (%91.8), siprofloksasin (%89.6) ve amikasin (%83.7) olduğu tespit edildi.

İkinci en sık izole edilen gram negatif bakteri *Serratia spp.* olup en fazla direnç amoksisilin-klavulanat (%95) ve sefuroksim'e (%95) karşı saptandı. Siprofloksasin (%100), amikasin (%100), trimetoprim-sulfametoksazol (%95), seftriakson (%90), gentamisin (%90) meropenem (%85), ve sefepim (%80) antibiyotiklere duyarlılıkları fazlaydı. *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia spp.* türlerinin antibiyotikler duyarlılık değerleri tablo-8'de detaylı olarak verildi.

Pseudomonas aeruginosa için direnç en yüksek (%50) oranıyla imipenemde tespit edilmekle beraber siprofloksasin (%92.9), amikasin (%92.9), sefepim (%92.9), gentamisin (%71.4), seftazidim (%71.4), piperasilin-tazobaktam (%71.4), meropenem (%64.3) duyarlı tespit edildi. *Acinetobacter baumannii* suşlarında karbapenem ve aminoglikozid türü antibiyotiklere yüksek direnç saptanmasına rağmen kolistin direnci saptanmamıştır. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları değerleri tablo 9'da detaylı olarak verildi. Koagülaz negatif stafilokoklar bakterilerin tamamında, vankomisine duyarlılık tespit edilmiştir. Metisilin direnci KNS'lerde (131 dirençli; 17 duyarlı), *Staphylococcus aureus*' tan daha yüksek oranda (%88.5) saptanmıştır (p<0.05).

Tablo-5. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler

Gram negatif bakteriler	n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	45.4
<i>Serratia spp.</i>	20	18.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	13
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	9.3
<i>Escherichia coli</i>	4	3.7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	2.8
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Shigella spp.</i>	3	2.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1.9
Diğer Türler	3	2.8

İzole edilen 3 *S. aureus* izolatından bir tanesinde (%33.3) metisilin direnci gözlenmiş, glikopeptid direncine rastlanmamıştır. Metisilin direnci olan KNS'lerde duyarlı olan KNS'lere göre daha yüksek oranda gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci saptandı ($p<0.05$). Koagülaz negatif stafilokoklar için glikopeptid antibiyotiklerden sonra en duyarlı antibiyotik %58.1 duyarlılıkla trimetoprim-sulfametoksazol; eritromisine %89.9, klindamisine %71, gentamisine %61.5, siprofloksasine %57.4 direnç saptanmıştır. KNS'lerin antibiyotik direnç ve duyarlılıkları tablo-6'da detaylı verilmiştir.

Tablo-6. Kan kültürlerinde tespit edilen KNS'lerde antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Orta duyarlı (%)	Duyarlı (%)	Dirençli (%)
Siprofloksasin	0.6	41.9	57.4
Klindamisin	1.3	27.7	71
Eritromisin	0	10.1	89.9
Gentamisin	2	36.5	61.5
Trimetoprim-Sulfametoksazol	0	58.1	41.9
Metisilin	0	11.5	88.5
Vankomisin	0	100	0
Teikoplanin	10.8	79.1	10.1

Tüm enterokok suşlarının %78.6'sı ampisilin duyarlı tespit edildi. Tüm enterokoklar arasında sadece 1 (%3.6) suşta glikopeptid antibiyotiklere direnç saptanmıştır. Enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisine karşı %67.9 oranında direnç tespit edildi. *E. faecalis* suşların ampisilin duyarlılığı *E. faecium* suşlarına göre daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$). ÇYBÜ'de izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları tablo-7'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo-7. Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		Diğer		Toplam	
	n:21	%	n:4	%	n:3	%	n:28	%
Ampisilin	20	95.2	0	0	2	66.7	22	78.6
Teikoplanin	21	100	3	75	3	100	27	96.4
Vankomisin	21	100	3	75	3	100	27	96.4
Yüksek düzey gentamisin	6	28.6	1	25	2	66.7	9	32.1
Yüksek düzey streptomisin	6	28.6	1	25	2	66.7	9	32.1

Tablo-8. *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia spp.* türlerinin antibiyotikler duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Serratia spp.</i>	
	n:49	%	n:20	%
Siprofloksasin	44	89.6	20	100
Gentamisin	41	83.7	18	90
Ampisilin	0	0	6	30
Amoksisilin-klav.	3	6.1	1	5
Amikasin	38	77.6	20	100
Sefuroksim	2	4.1	0	0
Seftriakson	3	6.1	18	90
Sefepim	4	8.2	16	80
İmipenem	31	63.3	15	75
Meropenem	45	91.8	17	85
Trimetoprim-Sulfametoksazol	37	75.5	19	95

Tablo-9. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* antibiyotik duyarlılığı

Antibiyotik	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
	n: 14	%	n: 10	%
Siprofloksasin	13	92.9	0	0
Gentamisin	10	71.4	1	10
Amikasin	13	92.9	1	10
Sefepim	13	92.9	*	*
Seftazidim	10	71.4	*	*
Piperasilin-Tazobaktam	10	71.4	*	*
İmipenem	7	50	0	0
Meropenem	9	64.3	0	0

Kan kültürlerinde en sık dördüncü sırada izole edilen mikroorganizma *Candida* türleri olup *Candida albicans* (n:12) ve *Candida non-albicans* (n:10) olarak sınıflandırıldı. *Candida non-albicans* grubunun içinde yer alan etkenler *Candida tropicalis* (n:6), *Candida parapsilosis* (n:2) ve sınıflandırılmayan *Candida* türleri (n:2) vardı. Tüm *Candida* türlerinde caspofungin direnci saptanmayıp sadece iki *Candida non-albicans* suşu orta duyarlı saptanmıştır. Tüm *Candida* suşları arasında sadece bir *Candida albicans* suşunda vorikanazol direnci saptandı. Amfoterisin-B direnci *Candida albicans* suşlarında (%50) olup *Candida non-albicans* (%10) suşlarına göre daha yüksek tespit edildi. Flukanazol direnci *Candida albicans* suşlarının ikisinde (%16.7), *Candida non-albicans* suşlarının birinde (%10) saptandı. Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin antibiyotik duyarlılık değerleri tablo-10'da detaylı olarak verildi.

Tablo-10. *Candida* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>C. albicans</i>		<i>C. non-albicans</i>		Toplam	
	n:12	%	n:10	%	n:22	%
Amfoterisin-B	5	41.7	9	90	14	63.6
Flukanazol	10	83.3	9	90	19	86.4
Vorikanazol	11	91.7	10	100	21	95.4
Caspofungin	12	100	8	80	20	90.9

Tablo-11. En sık tespit edilen bakteri türlerinde görülen antibiyotik dirençleri (1/2)

Antibiyotikler	Direnç	KNS	EF	KP	PA	SM
Siprofloksasin	DR (+)	85	0	4	1	0
	Dy	62	0	44	13	20
	ODy	1	0	1	0	0
Klindamisin	DR (+)	105	0	0	0	0
	Dy	41	0	0	0	0
	ODy	2	0	0	0	0
Eritromisin	DR (+)	133	0	0	0	0
	Dy	15	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Gentamisin	DR (+)	91	0	7	4	1
	Dy	54	0	41	10	18
	ODy	3	0	1	0	1
Metisilin	DR (+)	131	0	0	0	0
	Dy	17	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Ampisilin	DR (+)	0	1	48	0	13
	Dy	0	20	0	0	6
	ODy	0	0	1	0	1
Amoksisilin-klavulonat	DR (+)	0	0	42	0	19
	Dy	0	0	3	0	1
	ODy	0	0	4	0	0
Amikasin	DR (+)	0	0	4	1	0
	Dy	0	0	38	13	20
	ODy	0	0	7	0	0
Sefuroksim	DR (+)	0	0	45	0	19
	Dy	0	0	2	0	0
	ODy	0	0	2	0	1
Sefepim	DR (+)	0	0	36	0	1
	Dy	0	0	4	13	16
	ODy	0	0	9	1	3
Seftriakson	DR (+)	0	0	45	0	1
	Dy	0	0	3	0	18
	ODy	0	0	1	0	2
Seftazidim	DR (+)	0	0	0	4	0
	Dy	0	0	0	10	0
	ODy	0	0	0	0	0
Piperasilin Tazobaktam	DR (+)	0	0	0	2	0
	Dy	0	0	0	10	0
	ODy	0	0	0	2	0

Kısaltmalar: **DR(+):** Antibiyotik direnci pozitif, **Dy:** Antibiyotik duyarlı, **ODy:** Antibiyotik Orta Duyarlı, **KNS:** Koagülaz negatif stafilokok, **EF:** *E. Faselis*, **KP:** *K. Pnömoni*, **PA:** *P. Aeruginosa*, **SM:** *S. Marcescens*

Tablo-11. En sık tespit edilen bakteri türlerinde görülen antibiyotik dirençleri (2/2)

Antibiyotikler	Direnç	KNS	EF	KP	PA	SM
İmipenem	DR (+)	0	0	15	7	4
	Dy	0	0	31	6	15
	ODy	0	0	3	1	1
Meropenem	DR (+)	0	0	4	3	1
	Dy	0	0	45	9	17
	ODy	0	0	0	2	2
Trimetoprim-sulfametoksazol	DR (+)	62	0	12	0	1
	Dy	86	0	37	0	19
	ODy	0	0	0	0	0
Kolistin	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	0	0	2	1	0
	ODy	0	0	0	0	0
Vankomisin	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	148	21	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Teikoplanin	DR (+)	15	0	0	0	0
	Dy	117	21	0	0	0
	ODy	16	0	0	0	0
Linezolid	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	8	2	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Yüksek Düzey Gentamisin	DR (+)	0	15	0	0	0
	Dy	0	6	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Yüksek Düzey Streptomisin	DR (+)	0	15	0	0	0
	Dy	0	6	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Amfoterisin B	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	0	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Flukanazol	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	0	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Vorikanazol	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	0	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0
Caspofungin	DR (+)	0	0	0	0	0
	Dy	0	0	0	0	0
	ODy	0	0	0	0	0

Kısaltmalar: **DR(+)**: Antibiyotik direnci pozitif, **Dy**: Antibiyotik duyarlı, **ODy**: Antibiyotik Orta Duyarlı, **KNS**: Koagülaz negatif stafilokok, **EF**: *E. Faselis*, **KP**: *K. Pnömoni*, **PA**: *P. Aeruginosa*, **SM**: *S. Marcescens*

Tablo-13. Antibiyotik direnç, duyarlılık ve orta duyarlılık sayıları

Antibiyotikler	Direnç	N	Antibiyotikler	Direnç	N
Siprofloksasin	DR (+)	106	İmipenem	DR (+)	41
	Dy	150		Dy	58
	ODy	2		ODy	7
Klindamisin	DR (+)	105	Meropenem	DR (+)	21
	Dy	46		Dy	79
	ODy	2		ODy	6
Eritromisin	DR (+)	135	Trimetoprim-sulfametoksazol	DR (+)	81
	Dy	18		Dy	152
	ODy	0		ODy	0
Gentamisin	DR (+)	120	Kolistin	DR (+)	0
	Dy	132		Dy	16
	ODy	7		ODy	0
Metisilin	DR (+)	132	Vankomisin	DR (+)	1
	Dy	18		Dy	178
	ODy	0		ODy	0
Ampisilin	DR (+)	76	Teikoplanin	DR (+)	16
	Dy	31		Dy	145
	ODy	2		ODy	16
Amoksisilin-klavulanat	DR (+)	71	Linezolid	DR (+)	0
	Dy	7		Dy	11
	ODy	2		ODy	0
Amikasin	DR (+)	20	Yüksek Düzey Gentamisin	DR (+)	19
	Dy	79		Dy	9
	ODy	8		ODy	0
Sefuroksim	DR (+)	74	Yüksek Düzey Streptomisin	DR (+)	19
	Dy	5		Dy	9
	ODy	1		ODy	0
Sefepim	DR (+)	44	Amfoterisin B	DR (+)	7
	Dy	36		Dy	14
	ODy	14		ODy	1
Seftriakson	DR (+)	57	Flukanazol	DR (+)	3
	Dy	22		Dy	19
	ODy	1		ODy	0
Seftazidim	DR (+)	4	Vorikanazol	DR (+)	1
	Dy	10		Dy	21
	ODy	0		ODy	0
Piperasilin-Tazobaktam	DR (+)	2	Caspofungin	DR (+)	0
	Dy	10		Dy	19
	ODy	2		ODy	2

Kısaltma: DR(+): Antibiyotik direnci pozitif, **Dy:** Antibiyotik duyarlı, **ODy:**Antibiyotik Orta Duyarlı.

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri uygulanan invaziv girişimlerin sıklığı nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonların gelişimi açısından en riskli bölümler arasında yer almaktadır. ÇYBÜ' lerde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (62). Yapılan yeni çalışmalarda, bu enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiş, gram negatif bakterilerden gram pozitif etkene kayma olduğu rapor edilmiştir (63). Bu sebeple hastanelerin düzenli olarak, belirli aralıklarla klinik örneklerle göre değişen enfeksiyon etken dağılımlarını ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemeleri büyük önem taşımaktadır. Bu yolla enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılık değişimi belirlenerek, antibiyotik politikalarının şekillenmesi sağlanabilir. Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal KDE risk faktörleri, patojen dağılımı ve antibiyotik dirençleri araştırılarak literatür sonuçları ile kıyaslandı.

Çocuklarda yüksek oranda SVK kullanımına bağlı olarak en sık görülen KDE tipi primer enfeksiyonlardır. ÇYBÜ'de bakteriyeminin en sık kaynağı SVK'dir (64). Gülmez ve arkadaşları tarafından yapılan ve çocuk hasta grubunda kan kültürü üremelerinin değerlendirildiği çalışmada, üremelerin %68.8'ini gram pozitif bakteriler oluşturmuştur (65). Çalışmamız kapsamında, alınan kan kültürlerindeki üremelerde de bu iki çalışmaya benzer şekilde, KDE açısından gram pozitif bakterilerin oranının yüksek çıktığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda en fazla tespit edilen gram pozitif bakteriler, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokok türleridir.

Çocuk yoğun bakım üniteleri, hastaların yaşının yanısıra birçok yönden erişkin YBÜ'lerden farklıdır. Medikal ve cerrahi olarak ayırmak için çok az hasta olduğundan genellikle multidisiplinerdir (66). Çocuk yoğun bakım ünitesindeki çocukların birçoğu başarılı bir tedavinin ardından normal hayata dönebilmektedir (67). Bu hasta popülasyonunda nozokomiyal enfeksiyon, morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebini oluşturmaktadır. Çalışmamızda ikinci en sık tespit edilen gram pozitif bakteriler enterokok türleridir. Enterokok, Amerika nozokomiyal enfeksiyonda, gelişmiş ülkelerde ise kan dolaşım enfeksiyonlarında üçüncü sıklıkta izole edilen bakteriler olup, son yıllarda özellikle glikopeptidlere karşı giderek artan direnç göstermeleri önemli bir sorun halini almıştır (68).

Khani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %89 gibi yüksek oranda gentamisin direnci gösterirken *E.feacium* glikopeptidlere *E.faecalise* göre daha dirençli olduğu tespit edildi (69). Bar ve arkadaşlarının 50 hasta katılımlı kohort çalışmasında kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarında vankomisine direnç oranını %34 olarak bildirmişlerdir (70). Çalışmamızda tüm kan kültürleri arasında üçüncü en sık izole edilen mikroorganizma enterokok suşları olup sadece bir *Enterococcus faecium* suşunda glikopeptid direnci saptanmıştır. *E. faecalis* suşları *E. faecium* suşlarına göre ampisiline daha duyarlı idi. Tüm enterokok suşları değerlendirildiğinde yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisine karşı %67.9 direnç vardı.

Güçlü beta-laktam antibiyotiklerin gelişimi ile son yıllarda *Staphylococcus aureus* yerini gram negatif bakterilere bırakmıştır. Gülmez ve ark. (65) çocuk hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* oranının beş yılda ortalama %7.06 olduğunu, metisilin direncinin yıllar içinde azaldığını ve 2011 yılında oranın %0 olduğunu belirtmişlerdir. Duman ve ark. (71) kan kültürlerinde %7 oranında *S. aureus* izole etmiş ve bunların %30.8'inin metisiline dirençli olduğunu saptamışlardır. Kaya ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmada bu oran %58.3, Tuncer ve ark. (73) tarafından yapılan çalışmada ise %48.2 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda *Staphylococcus aureus* diğer çalışmalara oranla daha az oranda tüm gram pozitiflerin %1.5'ini oluşturmuştu.

Çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların giderek yayılması sonucunda gerek gram pozitif gerekse gram negatif mikroorganizmalara bağlı gelişen bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmakta ve yeni antibiyotiklere duyulan ihtiyacı artırmaktadır. *Staphylococcus aureus*, tüm dünyada nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Culos ve Ippolito çalışmalarında, özellikle YBÜ'de olmak üzere metisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonları giderek artan oranda rapor etmektedir (74, 75). Stryjewski ve arkadaşları da YBÜ'den izole edilen *S.aureus* izolatlarının yaklaşık %80'i metisiline dirençli saptamıştır (76). Bizim çalışmamızda ise metisilin direnci KNS'lerde, *Staphylococcus aureus*' tan daha yüksek oranda (%88.9) saptanmıştır. Çalışmamızda, Duman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde izole edilen üç *Staphylococcus aureus* izolatından sadece bir tanesinde metisilin direnci var iken glikopeptid direncine rastlanmamıştır.

Kan kültürlerinde en sık üreyen gram negatif bakterinin *E. coli* olduğu, Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çocuk hastaların alındığı bir çalışmada *E. coli* üreme oranının %11.1 olduğu bildirilmiştir (72). Reyhan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise *E. coli* (%9.04) ile izole edilen gram negatif bakteriler arasında *Salmonella spp.* (%25.7), *K. pneumoniae* (%12.2) ve *Serratia spp.* (%9.53)' den sonra dördüncü sırada yer almıştır (77). Bizim çalışmamızda gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilen *Klebsiella pneumoniae* (%45.4) idi. Diğer en sık tespit edilen gram negatif bakteriler *Serratia spp.* (%18.5), *Pseudomonas aeruginosa* (%13), *A.baumannii* (%9.3), *E. Coli* (%3.7), *E.Aerogenes* (%2.8) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (%1.9) idi.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* türleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gün geçtikçe artmakta ve bu durum ölüm oranlarını arttırmaktadır. *Escherichia coli* izolatlarında GSBL oranlarının değerlendirildiği Yetkin ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada %35.5 oranında izolatta GSBL saptanmıştır (78). Başka bir çalışmada *E.coli* suşlarında %32.8 ve *K. pneumoniae* suşlarında %15.4 oranında GSBL pozitifliği bulundu (71). GSBL oranları ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye hatta klinikler arasında bile

değişkenlik gösterebilmektedir. Ho ve arkadaşlarının (79) Hong Kong menşeli çalışmasında *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında ESBL oranları sırasıyla %11 ve %13 iken, Latin Amerika’da SENTRY programı çerçevesinde kan kültürlerinde sırasıyla %6.7 ve %47.3 (80), Kim ve arkadaşlarının çalışmasında Kore’de sırasıyla %20 ve %24 olarak saptanmıştır (81). Koredeki çocuk hastalarda yapılan bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E.coli*’lerde %17.9, *K.pneumoniae* izolatlarında %52.9 GSBL pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda en sık izole edilmiş gram negatif bakteri olan *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında %61.2 oranında GSBL pozitiflik saptandı. Ayrıca izole edilen dört adet *E. Coli* suşunun hepsinde GSBL pozitifliği tespit edildi. *Klepsiella pneumoniae* için en yüksek direnç oranları ampisilin (%97.9), sefuroksim (%91.8), seftriakson (%91.8), amoksisilin-klavulonat (%85.7), sefepim (%73.4) antibiyotiklerde tespit edilirken en fazla duyarlılık meropenem (%91.8), siprofloksasin (89.6) ve gentamisine (83.7) saptandı.

Stenotrophomonas maltophilia; hastanede uzun süre yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan, nötropenik ve altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarda dahasık görülmekte olup, yoğun bakım birimlerinde karbapenemlerin kontrolsüz kullanımı bu mikroorganizmanın izolasyonunda artışa neden olmaktadır (82). Bir çalışmada çocuk hastalarda *S.maltophilia* için değerlendirilen risk etmenleri arasında en sık uzamış yatış, geniş spektrumlu antibiyotik alımı ve total parenteral beslenme saptanmış, hastaların %85.7’sinde mekanik ventilasyon uygulaması ve %78.5’inde SVK kullanımı olduğu gözlenmiştir (83).

Yiş ve arkadaşlarının çalışmasında nonfermentatif bakteriler kendi arasında değerlendirildiğinde toplamda %18.73’lük oranın %6.35’ini *Stenotrophomonas maltophilia*’nın, %6.20’sini *P.aeruginosa*’nın, %4.28’ini *Acinetobacter baumannii*’nin ve %1.90’ını *Sphingomonas paucimobilis*’in oluşturduğu görülmüştür (77). Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında en sık rastlanan nonfermentatif bakterinin *S. maltophilia* olarak saptanması farklı bir bulgudur. Fırat Üniversitesi’nde *S. maltophilia* %0.9 oranında saptanırken, en sık saptanan nonfermentatif *A.baumannii* olmuştur (84).

Pamukkale Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise *S.maltophilia* hiç izole edilmemiş, en sık izole edilen nonfermentatif bakteri türü *P.aeruginosa* (%6.5) olmuştur (85). Çalışmamızda, Yiş ve arkadaşlarının çalışmasından farklı ve Yüce ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde en az görülen nonfermentatif bakteri *Sphingomonas paucimobilis*'dir. (n:1; %0.9) idi. Diğer nonfermentatif bakteriler ise en fazla olarak *P. aeruginosa* (n:14; %13) ve sonrasında *Acinetobacter baumannii* (n:10; %9.3) idi. *Acinetobacter baumannii* antibiyotiklere karşı çoğul dirençli bir bakteri olup, özellikle immunsuprese hastalarda, altta yatan ciddi hastalığı olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda enfeksiyona neden olduğundan önem arz etmektedir. Literatürdeki çalışmalara göre %9.3'lik oran yüksek kabul edilebilir ve önlem almayı gerektirir.

İnfeksiyonlarının morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksek olan *P.aeruginosa*, tüm dünyada nozokomiyal infeksiyonları arasında en sık görülen fırsatçı patojenlerden biridir (86). *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonlarda tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve geniş etki spektrumu sağlamak amacı ile kombinasyon tedavisi önerilmekte ve çoğunlukla antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu kullanılmaktadır. Çin'de yapılan çalışmada meropenem en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur (87). Kore'de Lee ve ark. yapmış olduğu çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında kolistinin en etkili antimikrobiyal ajan olduğunu saptamışlardır (88). Bizim çalışmamızda da Lee ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde *P.aeruginosa* suşlarında kolistin antibiyotiğe direnç rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde; amikasin %2-43; gentamisin %16-75 arası oranda direnç bildirilmektedir (89-92). Çalışmamızda ülkemizdeki çalışmaların sonucuyla uyumlu olarak amikasin direnç %7.1 ve gentamisin %18.6 oranında direnç gözlenmiştir. Wang ve ark. Çin'de 2003-2008 yılları arasında yapılan bir çalışmada meropenem en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur (26). Ancak bizim çalışmamızda en yüksek direnç, imipenem (%50) ve meropenem (%35.7) karşı tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarımız *P.aeruginosa* suşlarında geniş spektrum antibiyotik yanlı uygulamaları olduğunu düşündürmektedir.

Yoğun bakım ünitesinde yatan bağışıklığı yetersiz olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır; çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler. *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* gibi kapsüllü bakteriler, makrofajların veya polimorf nüveli lökositlerin fagositozuna karşı dirençlidir. Bu ajanlara bağlı bakteriyemilerde dolaşımın enfeksiyon etkenlerinden temizlenmesi daha güç olmaktadır (93).

Nötropeni, erken doğum, cerrahi işlemler ve yoğun damar içi kateter kullanımı nedeniyle son yıllarda kan kültürlerinde *Candida* türü mayaların saptanma oranı önemli ölçüde artmıştır. Kandidemi için risk faktörleri daha önceden kolonizasyon varlığı, uzamış yatış süresi, parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, hastalığın yaygınlığı, genellikle birini anti-anaerobik etkinliği olan bir antibiyotığın oluşturduğu uzamış antibiyotik kullanımıdır (94, 95). Becerra ve ark. Çalışmasına göre ÇYBÜ’de SVK’si olan hastalarda en sık izole edilen ajan *Candida spp*’dir (96). Ülkemizde Yüce ve arkadaşlarının Fırat Üniversitesinde yaptığı çalışmada bu oran %12.5 iken (84). Gülmez ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesinde yaptığı bir başka çalışmada bu oran çocuk hastalarda %10.08 olarak saptanmıştır (65). Bu çalışmalarda yıllar içinde *Candida non-albicans*’ların izolasyon oranlarında artış olmadığı saptanmıştır(97). Bizim çalışmamızda ise kan kültürlerinde üreyen *Candida* sayısı 22 (%6.7) olup bu oranlar Yüce ve Durmaz’ın yaptığı çalışmalara göre düşük tespit edilmiştir. *Candida* türlerinin 12’si (%54.5) *Candida albicans* iken 10’u (%45.5) *Candida non-albicans* olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak; çocuk hastalarda nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon gelişiminin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır. Kan kültüründen izole edilen bakterilerin ve antibiyotik direnç oranlarının zaman ve bölgelere göre değişkenlik gösterebilmesinin yanında hastanenin hizmet tipi, büyüklüğü, uygulanan antibiyotik tedavi protokolleri ve nozokomiyal enfeksiyon ayırımının yapılıp yapılmamasına göre de farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Sonuçların periyodik olarak değerlendirilmesi bulaş oranlarının öngörülmesini sağlayarak, örnek alımında antisepsi kurallarına uyulması, yeterli sayıda ve zamanda örnek alınması gibi önlemlerin alınmasını mümkün kılacaktır.

Deneyimsel tedavi yerine kültür antibiyogram sonucuna uygun tedavi verilmesinin ölüm ve antibiyotik direncini azaltacağı sonucundan yola çıkarak, hastanelerin belirli aralıklarla hastalardan alınan örneklere göre değişen enfeksiyon etken dağılımlarını ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemelerinin antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasına ışık tutacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Kan kültürlerinde 290 perifer, 34 katater kaynaklı üreme tespit edildi.
2. En sık izole edilen bakterler sırasıyla KNS, *Klebsiella pneumoniae*, enterokoklar ve *Candida* türleri idi.
3. Kan kültüründe en sık izole edilen gram negatif *Klebsiella pneumoniae* idi.
4. Üreyen toplam *Candida* türlerinin 12'si *Candida albicans*, 10'u *Candida non-albicans* olarak tanımlanmıştır.
5. Koagülaz negatif bakterilerin tamamında vankomisine duyarlılık tespit edilmiştir. Metisilin direnci KNS'lerde, *Staphylococcus aureus*'tan daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.001$).
6. *S. aureus* izolatında glikopeptid direncine rastlanmamıştır.
7. Metisilin direnci olan KNS'lerde duyarlı olan KNS'lere göre daha yüksek oranda gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci saptandı ($p<0.05$).
8. Enterokok kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisine karşı %67.9 direnç tespit edildi. *E. faecalis* suşların ampisilin duyarlılığı *E. faecium* suşlarına göre daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.01$).
9. *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %61.2'sinde GSBL pozitiflik saptanırken izole edilen *E. coli* suşunun tamamında GSBL pozitiflik saptandı.
10. *Klebsiella pneumoniae* için en yüksek duyarlılık oranının meropenem, siprofloksasin ve amikasin olduğu tespit edildi.
11. İkinci en sık izole edilen gram negatif bakteri *Serratia spp.* olup en fazla amoksisilin-klavulanat ve sefuroksim direnci saptanmış olup en fazla duyarlılık siprofloksasin ve amikasinde görülmüştür.
12. *P. aeruginosa* için en etkili antibiyotikler siprofloksasin, amikasin, sefepim olup en fazla direnç imipenem ve meropenemde saptanmıştır.
13. *Acinetobacter baumannii* suşlarında karbapenem ve aminoglikozid yüksek direnç saptanmasına rağmen kolistin direnci rastlanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bas AY, Demirel N, Zenciroglu A, Gol N, Tanir G. Nosocomial blood stream infections in a neonatal intensive care unit in Ankara, Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(5):464-70.
2. Yalaz M, Altun-Koroglu O, Ulusoy B, Yildiz B, Akisu M, Vardar F, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. *The Turkish journal of pediatrics*. 2012;54(2):128-35.
3. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, Sari FN, Oguz S, Uras N, et al. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *The Journal of hospital infection*. 2010;75(4):292-4.
4. Bolat F, Uslu S, Bolat G, Comert S, Can E, Bulbul A, et al. Healthcare-associated infections in a Neonatal Intensive Care Unit in Turkey. *Indian pediatrics*. 2012;49(12):951-7.
5. Kepenekli E et al. Healthcare-Associated Infections in Pediatric Intensive Care Units in Turkey: a National Point-Prevalence Survey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2015;68(5):381-6.
6. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *Journal of paediatrics and child health*. 2010;46(6):337-42.
7. Maoulainine FM, Elidrissi NS, Chkil G, Abba F, Soraa N, Chabaa L, et al. Epidemiology of nosocomial bacterial infection in a neonatal intensive care unit in Morocco. *Archives de pediatrie*. 2014;21(9):938-43.
8. Nercelles P, Vernal S, Brenner P, Rivero P. Risk of bacteremia associated with intravascular devices stratified by birth weight in born of a public hospital of high complexity: follow-up to 7 years. *Revista chilena infectologia*. 2015;32(3):278-82.

9. Panknin HT. Diagnostic errors in pediatric intensive care medicine: unrecognized infections are the most frequent problem. *Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 2015;34(11):432-3.
10. Qadir M, Qamar FN, Resham S, Ali R, Khalil A, Ahmed S, et al. Effectiveness of simple strategies in reducing multidrug resistant blood stream infections in Neonatal Intensive Care Unit of tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015;65(1):72-5.
11. Romanelli RM, Anchieta LM, Carvalho EA, Gloria e Silva LF, Nunes RV, Mourao PH, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *The Brazilian journal of infectious diseases*. 2014;18(4):400-5.
12. Shah PS, Lee SK, Lui K, Sjors G, Mori R, Reichman B, et al. The International Network for Evaluating Outcomes of very low birth weight, very preterm neonates (iNeo): a protocol for collaborative comparisons of international health services for quality improvement in neonatal care. *BMC pediatrics*. 2014;14:110.
13. Suzan S, Semra T. Surveillance of Nosocomial Infections In Pamukkale University: A 3-Year Analysis. *Turkish Journal Infection*. 2008;22(1):15-21.
14. Soysal A, Toprak D, Yavuz B. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri servisinde 2004 yılı nozokomiyal enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 2006;10(3):143-8.
15. Rosenthal VD, Ramachandran B, Villamil-Gomez W, Armas-Ruiz A, Navoa-Ng JA, Matta-Cortes L, et al. Impact of a multidimensional infection control strategy on central line-associated bloodstream infection rates in pediatric intensive care units of five developing countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Infection*. 2012;40(4):415-23.
16. Sutcu M, Salman N, Akturk H, Dalgic N, Turel O, Kuzdan C, et al. Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with *Candida* spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey. *American journal of infection control*. 2016.
17. Tekin R, Dal T, Pirinccioğlu H, Oygucu SE. A 4-year surveillance of device-associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics and neonatology*. 2013;54(5):303-8.

18. Turel O, Kavuncuoglu S, Hosaf E, Ozbek S, Aldemir E, Uygur T, et al. Bacteremia due to *Achromobacter xylosoxidans* in neonates: clinical features and outcome. *The Brazilian journal of infectious diseases*. 2013;17(4):450-4.
19. Hacimustafaoglu M, Celebi S. *Candida* infections in non-neutropenic children after the neonatal period. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011;9(10):923-40.
20. Hosbul T, Ozyurt M, Karademir F, Suleymanoglu S. Investigation of a nosocomial outbreak caused by ESBL positive *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit by AP-PCR. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012;46(1):101-5.
21. Kara A, Devrim I, Bayram N, Katipoglu N, Kiran E, Oruc Y, et al. Risk of vancomycin-resistant enterococci bloodstream infection among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. *The Brazilian journal of infectious diseases*. 2015;19(1):58-61.
22. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008;51(3):248-57.
23. Coffin SE. Fighting infections in the neonatal intensive care unit: gloves on or off? *JAMA pediatrics*. 2014;168(10):885-7.
24. da Silva PS, de Aguiar VE, Fonseca MC. How the modified Clinical Pulmonary Infection Score can identify treatment failure and avoid overusing antibiotics in ventilator-associated pneumonia. *Acta paediatrica*. 2014;103(9):e388-92.
25. Garcia H, Torres-Gutierrez J, Peregrino-Bejarano L, Cruz-Castaneda MA. [Risk factors for nosocomial infection in a level III Neonatal Intensive Care Unit]. *Gaceta medica de Mexico*. 2015;151(6):711-9.
26. Gupta S, Boville BM, Blanton R, Lukasiewicz G, Wincek J, Bai C, et al. A multicentered prospective analysis of diagnosis, risk factors, and outcomes associated with pediatric ventilator-associated pneumonia. *Pediatric critical care medicine*. 2015;16(3):e65-73.
27. Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: a retrospective surveillance study. *Journal of intensive care*. 2015;3:44.

28. Goel K, Randhawa VS, Saili A, Khare S, Kumar A, Dutta R, et al. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Neonatal Healthcare-Associated Conjunctivitis: A Prospective Study from a Tertiary Care Hospital in India. *Journal of tropical pediatrics*. 2016;62(1):10-8.
29. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early human development*. 2014;90 Suppl 1:S4-6.
30. Kabbani MS, Ismail SR, Fatima A, Shafi R, Idris JA, Mehmood A, et al. Urinary tract infection in children after cardiac surgery: Incidence, causes, risk factors and outcomes in a single-center study. *Journal of infection and public health*. 2016.
31. Kahn JM, Le T, Angus DC, C et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States*. *Critical care medicine*. 2015;43(2):282-7.
32. Kaushik A, Kest H, Zauk A, DeBari VA, Lamacchia M. Impact of routine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) surveillance and cohorting on MRSA-related bloodstream infection in neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology*. 2015;32(6):531-6.
33. Kouni S, Kourlaba G, Mougkou K, Maroudi S, Chavela B, Nteli C, et al. Assessment of hand hygiene resources and practices at the 2 children's hospitals in Greece. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(10):e247-51.
34. Lee SK, Shah PS, Singhal N, Aziz K, Synnes A, McMillan D, et al. Association of a quality improvement program with neonatal outcomes in extremely preterm infants: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186(13):E485-94.
35. Mahfouz AA, Al-Zaydani IA, Abdelaziz AO, El-Gamal MN, Assiri AM. Changes in hand hygiene compliance after a multimodal intervention among health-care workers from intensive care units in Southwestern Saudi Arabia. *Journal of epidemiology and global health*. 2014;4(4):315-21.
36. Lake ET, Staiger D, Horbar J, Kenny MJ, Patrick T, Rogowski JA. Disparities in perinatal quality outcomes for very low birth weight infants in neonatal intensive care. *Health services research*. 2015;50(2):374-97.
37. Giuffre M, et al. The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine*. 2016;95(10):e3016.

38. Kendirli T, Kavaz A, Yalaki Z, Ozturk Hismi B, Derelli E, Ince E. Mechanical ventilation in children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2006;48(4):323-7.
39. Koroglu M, Ozbek A, Demiray T, Hafizoglu T, Guclu E, Altindis M, et al. Investigation of clonal relationships of *K. pneumoniae* isolates from neonatal intensive care units by PFGE and rep-PCR. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(8):829-36.
40. Ghirardi B, Pietrasanta C, Ciuffini F, Manca MF, Uccella S, Lavizzari A, et al. Management of outbreaks of nosocomial pathogens in neonatal intensive care unit. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics*. 2013;35(6):263-8.
41. Sun YL, Fu YQ, Ma HT, Liu CJ, Xu F. Pathogens and risk factors for ventilator-associated pneumonia in children with congenital heart disease after surgery. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2015;17(11):1204-9.
42. Tariq TM. Bacteriologic profile and antibiogram of blood culture isolates from a children's hospital in Kabul. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2014;24(6):396-9.
43. Tawney A, Semproch L, Lephart P, Valentine K, Thomas R, Asmar BI, et al. Impact of Contact Isolation Precautions on Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Pediatric Intensive Care Unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(9):1108-10.
44. Panknin HT. *Staphylococcus epidermidis* on the neonatal care unit: from innocent colonization to sepsis pathogen. *Deutsche Gesellschaft fur Sozialpadiatrie und Deutsche Gesellschaft fur Kinderheilkunde*. 2016;35(1):24-7.
45. Ng YY, Abdel-Latif Mel A, Gan CS, Siham A, Zainol H, Lum LC. Impact of infection control training for interns on PICU-acquired bloodstream infections in a middle-income country. *Singapore medical journal*. 2015;56(9):506-12.
46. Ozdemir H, Kendirli T, Ergun H, Ciftci E, Tapisiz A, Guriz H, et al. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(3):255-60.
47. Popoola VO, Milstone AM. Decolonization to prevent *Staphylococcus aureus* transmission and infections in the neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology*. 2014;34(11):805-10.

48. Ofek Shlomai N, Rao S, Patole S. Efficacy of interventions to improve hand hygiene compliance in neonatal units: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(5):887-97.
49. Phongjitsiri S, Coss-Bu J, Kennedy C, Silva J, Starke J, Graf J, et al. The Centers for Disease Control and Prevention's New Definitions for Complications of Mechanical Ventilation Shift the Focus of Quality Surveillance and Predict Clinical Outcomes in a PICU. *Critical care medicine*. 2015;43(11):2446-51.
50. Popoola VO, Budd A, Wittig SM, Ross T, Aucott SW, Perl TM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. 2014;35(4):412-8.
51. Patrick SW, Kawai AT, Kleinman K, Jin R, Vaz L, Gay C, et al. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. *Pediatrics*. 2014;134(4):705-12.
52. Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(5):454-9.
53. Rolnitsky A, Lee SK, Piedbouf B, Harrison A, Shah PS. Prophylactic Interventions in Neonatology: How Do They Fare in Real Life? *American journal of perinatology*. 2015;32(12):1098-104.
54. Rosenthal VD, Ramachandran B, Duenas L, Alvarez-Moreno C, Navoa-Ng JA, Armas-Ruiz A, et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part I: Effectiveness of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in pediatric intensive care units of 6 developing countries. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012;33(7):696-703.
55. Rosenthal VD, Rodriguez-Calderon ME, Rodriguez-Ferrer M, Singhal T, Pawar M, Sobreira-Oropeza M, et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part II: Impact of a multidimensional strategy to reduce ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care units in 10 countries. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012;33(7):704-10.

56. Rybczynska H, Melander E, Johansson H, Lundberg F. Efficacy of a once-a-week screening programme to control extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(6):426-32.
57. Yapicioglu H, Gokmen TG, Yildizdas D, Koksall F, Ozlu F, Kale-Cekinmez E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infections due to electronic faucets in a neonatal intensive care unit. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(5):430-4.
58. Yapicioglu H, Ozcan K, Sertdemir Y, Mutlu B, Satar M, Narli N, et al. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Turkey in 2008: incidence and risk factors, a prospective study. *Journal of tropical pediatrics*. 2011;57(3):157-64.
59. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang YL, Gao YS, Liu X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *European journal of pediatrics*. 2014;173(4):427-34.
60. Shahid S, Dutta S, Symington A, Shivananda S. Standardizing umbilical catheter usage in preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1742-52.
61. Profit J, Gould JB, Bennett M, Goldstein BA, Draper D, Phibbs CS, et al. The Association of Level of Care With NICU Quality. *Pediatrics*. 2016;137(3).
62. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003;9(10):1038-44.
63. Karakoc A, Ayyorgun S. Bir yıllık kan kültür sonuçlarının mikrobiyolojik değerlendirilmesi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006(13):101-6.
64. Alp E. Hastane Enfeksiyonları Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. In: Alp E, editor. *Hastane Enfeksiyonları Kontrol Programı El Kitabı*. 5-72012.
65. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf*. 2012;6:79-83.
66. Akalın H. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları: Risk Faktör ve Epidemiyolojisi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 2001;5(1):5-16.

67. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(6):490-3.
68. Hidron Alicia I, Edwards Jonathan R, Patel J, Horan Teresa C, Sievert Dawn M, Pollock Daniel A, et al. NHSN Annual Update: Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention. 2008;29(11):996-1011.
69. Khani M, Fatollahzade M, Pajavand H, Bakhtiari S, Abiri R. Increasing Prevalence of Aminoglycoside-Resistant *Enterococcus faecalis* Isolates Due to the *aac(6')-aph(2'')* Gene: A Therapeutic Problem in Kermanshah, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2016;9(3):e28923.
70. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel RP, Bearman GML, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci. *BMC Infect Dis*. 2006;6(1).
71. Duman Y, Kuzucu Ç, Cuglan S. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg*. 2011;33:189-96.
72. Kaya S, Arıdoğan C. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Derg*. 2007;12(9):34-6.
73. Duman Y. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2009;39:22-6.
74. Culos KA, Cannon JP, Grim SA. Alternative Agents to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *American Journal of Therapeutics*. 2013;20(2):200-12.
75. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:S7-S11.
76. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Current Opinion in Critical Care*. 2009;15(5):403-12.

77. Yis R. Evaluation of blood cultures in a children's hospital located in Southeastern Anatolia. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(2):102-7.
78. Yetkin G, Kuzucu Ç. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. *Inonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2006;13:147-50.
79. Ho PL, Tsang DNC, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum beta-lactamases and their prevalence among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Hong KongNote. *APMIS*. 2000;108(3):237-40.
80. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2002;44(3):273-80.
81. Kim H-J, Lee NY, Kim S, Shin JH, Kim M-N, Kim E-C, et al. Characteristics of Microorganisms Isolated from Blood Cultures at Nine University Hospitals in Korea during 2009. *Korean J Clin Microbiol*. 2011;14(2):48.
82. Sattler Carlos A, Mason JEdward O, Kaplan Sheldon L. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* Infection at a Children's Hospital. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(6):1321-30.
83. Çelebi S, Kavurt S, Hacımustafoğlu M. Çocuklarda hastaneden edinilmiş *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonları: beş yıllık çalışma sonuçları. *Çocuk Enf Derg*. 2008;3:100-4.
84. Yuce P, Demirdag K. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2005;19:17-21.
85. Demir M, Kaleli I. İki yıllık kan kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*. 2003;17:297-300.
86. Jones RN, Stilwell MG. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(3):331-4.

87. Wang H, Chen M, Ni Y, Liu Y, Sun H, Yu Y, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese Meropenem Surveillance Study (CMSS), 2003-2008. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):227-34.
88. Lee YC, Ahn BJ, Jin JS, Kim JU, Lee SH, Song DY, et al. Molecular characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to antimicrobial agents, susceptible to colistin, Korea. *Journal of microbiology*. 2007;45(4):358-63.
89. Durmaz S, Ozer T. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Abant Med J*. 2015;4(3):239-42.
90. Duman Y, Kuzucu C, Kaysadu H. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg*. 2012;1(1):41-5.
91. Aktas E. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi: antibiyotiklere azalan duyarlılık. *ANKEM Derg* 2010;24(4):188-92.
92. Akduman E, Karadeniz A. Klinik örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları,. *Maltepe Tıp Derg*. 2013;5(3):12-6.
93. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American journal of infection control*. 2011;39(4):S1-S34.
94. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J*. 2010;100(12):839.
95. Chiarini A, Palmeri A, Amato T, Immordino R, Distefano S. Detection of bacterial and yeast species with the Bactec 9120 automated system with routine use of aerobic, anaerobic, and fungal media. *J Clin Microbiol*. 2008;46:4029-33.
96. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC pediatrics*. 2010;10(1).
97. Durmaz G, Us T, Aydinli A, Kiremitci A, Kiraz N, Akgun Y. Optimum Detection Times for Bacteria and Yeast Species with the BACTEC 9120 Aerobic Blood Culture System: Evaluation for a 5-Year Period in a Turkish University Hospital. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(2):819-21.