



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAN DOLAŞIM İNFEKSİYONLARININ PROSPEKTİF İZLEMİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN İRDELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. CEYDA KOCAOĞLU

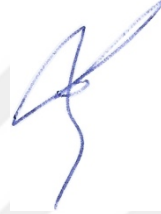
TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SELDA SAYIN KUTLU

DENİZLİ – 2017

Doç. Dr. SELDA SAYIN KUTLU danışmanlığında Dr. CEYDA KOCAOĞLU tarafından yapılan”Kan dolaşımı enfeksiyonlarının prospektif izlemi ve risk faktörlerinin irdelenmesi ” başlıklı tez çalışması 22/08/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

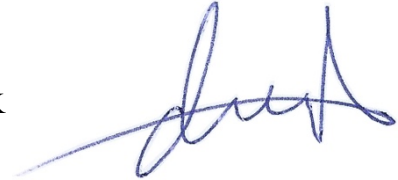
BAŞKAN : Prof. Dr. Hüseyin TURGUT



ÜYE : Doç Dr. Selda SAYIN KUTLU



ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Selmin DİRGEN ÇAYLAK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 29/09/2017.

Prof. Dr. Semin FENKÇİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle ile yol gösteren, en yoğun zamanlarında bile değerli vaktini ayırıp tez çalışmalarım da desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam sayın Doç. Dr. Selda SAYIN KUTLU'ya, bilgi, beceri ve deneyimlerini her fırsatta bizimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Hüseyin TURGUT olmak üzere kıymetli hocalarım sayın Doç. Dr. Murat KUTLU'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Kevser ÖZDEMİR'e, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Merve ARSLAN ve Dr. Ece Firuze ECER'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İyi bir insan, iyi bir hekim olmam adına her türlü özveri yi yıllar boyunca gösteren ve bu süreçte de manevi desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme şükranlarımı sunuyorum. Her zaman yanımda olup desteğini hiç esirgemeyen çok kıymetli eşim, can yoldaşım Dr. Murat KOCAOĞLU' na, yaşama sevincim bitanecik oğluma, yakında aramıza katılacak minik prensesim kızıma en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ceyda KOCAOĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ONAYSAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY(İNGİLİZCE ÖZET)	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.MİKROBİYOLOJİ	6
2.2.KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ	7
2.3.KLİNİK.....	8
2.4.TEDAVİ	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1.ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA.....	10
3.2.MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	11
3.3.ETİK KURUL ONAYI	11
3.4.İSTATİKSEL ANALİZ	11
4. BULGULAR	12
5.TARTIŞMA	21
6.SONUÇLAR	28
7.KAYNAKLAR	30
8.EKLER.....	43
ANKET FORMU	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.baumannii: Acinetobacter baumannii

APACHE 2: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme

B.anthraxis: Bacillus anthracis

C. albicans: Candida albicans

C. tropicalis: Candida tropicalis

C. glabrata: Candida glabrata

C. parapsilosis: Candida parapsilosis

C. dublinensis: Candida dublinensis

C. keyfr: Candida keyfr

CLSI :Clinical and Laboratory and Standard Institute

CDC: Amerika Birlesik Devletleri Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (Center of Disease Control and Prevention)

CAESAR: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance

DM : Diabetes Mellitus

E. faecium: Enterococcus faecium

E. faecalis: Enterococcus faecalis

E.coli : Escherichia coli

EARS-NET: European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HIV: Human Immunodeficiency Virus

K. pneumonia: Klebsiella pneumonia

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

KDİ : Kan Dolaşım Enfeksiyonu

MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus

MSSA: Metisilin duyarlı Staphylococcus

NHSN: National Healthcare Safety Network

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

S. aureus: Staphylococcus aureus

S. pneumonia: Streptococcus pneumonia

SBİİ : Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyon

SVK: Santral venöz katater

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SPSS: Statistical Package for the Social Science

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

UHESA: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Ağı

VRE: Vankomisin dirençli enterokok

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
ŞEKİL-1: Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı	12
ŞEKİL-2: Kan kültüründe üreyen bakterilerin türlere göre dağılımı	13
ŞEKİL-3: Koagülaz Negatif Stafilokok'larda metisilin direnç oranları	16
ŞEKİL-4: <i>E.coli</i> izolatlarında GSBL oranları	16
ŞEKİL-5: GSBL pozitif <i>E coli</i> 'lerde antibiyotik direnç oranları	17
ŞEKİL-6: GSBL negatif <i>E coli</i> 'lerde antibiyotik direnç oranları	17
ŞEKİL-7: Enterekoklarda vankomisin direnç oranları	18
ŞEKİL-8: <i>Enterococcus faecalis</i> suşlarında antibiyotik direnç oranları	18
ŞEKİL-9: <i>Enterococcus faecium</i> suşlarında antibiyotik direnç oranları	18
ŞEKİL-10: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ların antibiyotik direnç oranları	19
ŞEKİL-11: <i>Klebsiella</i> spp'lerde antibiyotik direnç oranları	19
ŞEKİL-12: <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarında antibiyotik direnç oranları	20
ŞEKİL-13: Bakteriyemi kaynakları	20

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
TABLO-1: Kan dolaşım infeksiyonu etkeni olan kandidaların tür dağılımı	13
TABLO-2: Kan dolaşımı infeksiyonu gelişimindeki risk faktörlerin tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	14
TABLO-3: Kan dolaşım infeksiyonu gelişimindeki risk faktörlerinin çoklu değişkenli analiz ile değerlendirilmesi	15



ÖZET

Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Prospektif İzlemi ve Risk Faktörlerinin İrdelenmesi

Dr. Ceyda Kocaoğlu

Kan dolaşım enfeksiyonları hem hastane kaynaklı hem toplum kaynaklı enfeksiyonlar arasında önemli oranlarda görülmektedir. Bu çalışmada hastanemizdeki KDI insidansı, etkenler ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (PAÜ-SARUM) Nisan 2014-Nisan 2016 tarihleri arasında prospektif vaka- kontrol çalışması olarak iki yıl süre ile yürütüldü. Kan kültüründe üreme olan 311 hasta vaka grubunu, cinsiyet, servis ve yatış zamanı açısından vaka grubu ile eşleştirilerek kan kültüründe üreme olmayan 311 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların 196'sı dahili birimlerde, 29'u cerrahi birimlerde ve 86'sı yoğun bakım ünitelerinde yatmaktaydı. KDI insidans hızı %0.43, KDI insidans dansitesi 0.083/1000 hasta günü olarak bulundu.

Vaka grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda çoklu değişkenli analizde antibiyotik kullanma öyküsü [odds ratio (OR): 75.377, %95 güven aralığı (GA): 6.156-922.990 $p<0.001$], APACHE 2 skorunun ≥ 16 olması (OR: 11.750, %95 GA: 1.778-77.649, $p=0.011$) diyabet (OR: 18.850, %95 GA: 1.150-380.976, $p=0.040$) ve yedi gün ve üzerinde kateter varlığı olması (OR: 8.400, %95 GA: 1.468-48.053 $p=0.017$), KDI için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Sonuç olarak morbiditesi ve mortalitesi yüksek KDI için risk faktörlerinin belirlenmesi, KDI'nın kontrolü ve uygun tedavinin başlanmasına ayrıca uygun enfeksiyon kontrol önlemlerin alınmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: kan dolaşım enfeksiyonu, prospektif- olgu kontrol çalışması, insidans, risk faktörleri

SUMMARY

Prospective Monitoring and Investigation of Risk Factors of Blood Circulatory Infections

Dr. Ceyda Kocaoğlu

Blood stream infections (BSI) is an important cause of both hospital-acquired and community-acquired infections. In this study, it was aimed to determine the incidence, pathogens and the risk factors for the microorganisms causing BSI. The study was planned as a prospective case-control study between April 2014 and April 2016 at Pamukkale University Faculty of Medicine, Health Research and Application Center (PAU-SARUM) for two years. Case group included 311 patients who had microorganism at their blood culture, the control group included 311 patients who had no microorganisms at their blood culture, which were matched with the case group in terms of gender, service and hospitalization time. Of the patients in the both case and control groups, 196 were in internal units, 29 in surgical units and 86 in intensive care units. The incidence of BSI is %0.43, incidence rate was found to be 0.083 / 1000 patient days. multi variant analyse showed that the story of antibiotic usage [odds ratio (OR): 75.377, 95% confidence interval (GA): 6.156-922.990 $p < 0.001$] and APACHE 2 score ≥ 16 (OR: 11.750, (OR: 18.850, 95% GA: 1.150-380.976, $p = 0.040$) and catheter presence seven and more days (OR: 8.400, 95% GA: 1.468-48.053 $p = 0.017$) were found as independent risk factors for BSI. In conclusion, determining the risk factors for BSI with high morbidity and mortality will contribute to the control of BSI and the initiation of appropriate treatment as well as appropriate infection control measures.

Key words: bloodstream infections, prospective-case control study, incidence, risk factors



1.GİRİŞ

Kan dolaşım infeksiyonları (KDİ), tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yaşam süresinin uzaması, komorbid hastalıkların ve invaziv işlemlerin artması, KDİ'nin epidemiyolojisinde değişikliklere neden olmuştur (1). KDİ toplum kökenli infeksiyonlar içinde %19 oranında görülmektedir (2). Nozokomiyal infeksiyonlar içinde ise KDİ'nin oranı, ülkelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, Avrupa ülkelerinde %13.4, Avrupa dışı ülkelerde %19.1 olarak bildirilmiştir (3). Ülkemizde bu oran %16.7 olarak bulunmuştur (4). KDİ, en sık yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde görülmekte ve bu ünitelerde pnömoniden sonra en sık saptanan ikinci infeksiyondur (5).

Yıllar içinde KDİ etkenlerinde değişiklikler görülmektedir. 1979-1987 yılları arasında KDİ etkeni olarak gram negatif bakteriler daha yüksek oranda iken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır (6). 2000'li yıllarda KDİ'ye neden olan mikroorganizmalar incelendiğinde, gram pozitif bakteriler %52.1, gram negatif bakteriler %37.6, polimikrobiyal %4.7, funguslar %4.6 ve anaerob bakteriler %1 oranında bulunmuştur (6). KDİ'ye neden olan en sık mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilkoklar, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marsences*'dir (7). Ülkemizde 1996-2001 yılları arasında yapılan KDİ'nin irdelendiği çalışmalarda, gram pozitif bakteriler %27-78, gram negatif bakteriler %20-64 ve *Candida* türleri %2-25 oranları arasında saptanmıştır (8,9).

Kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı olmasına göre değişiklik göstermektedir. Diekema ve arkadaşlarının yaptığı üçüncü basamak iki merkezi içeren prospektif bir kohort çalışmada, toplum kökenli ve hastane kökenli KDİ'de en sık izole edilen mikroorganizmalar değerlendirilmiştir. Gram pozitif bakteriler, hem hastane hem de toplumda başlayan KDİ'nin en sık etkenleri olarak saptanmıştır (10). Gram pozitif etkenler arasında *S. aureus* en sık etken iken, gram negatif bakteriler içinde *E. coli* (%39.5), *K. pneumoniae* (%20.7), *Enterobacter* spp. (%8), *P. aeruginosa* (%75) en sık görülmüştür (11). Bir başka çalışmada, *S. aureus* hem toplum kökenli (%18) hem de nozokomiyal (%21) KDİ'de benzer oranlarda neden olmuştur. Bu çalışmada toplum kökenli KDİ'nin en sık nedeni *E. coli* olarak saptanmıştır. Hastane kökenli KDİ'de de, gram negatif bakteriler içinde en sık izole

edilen etken *E. coli* 'dir (12). Toplum kökenli çok merkezli bir çalışmada da, *E. coli*, *S. aureus* ve *Streptococcus pneumonia* KDI'nin en sık etkenleri olarak bulunmuştur (13).

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen KDI etkenleri diğer kliniklerden farklılık gösterebilmektedir. YBÜ'deki hastalarda koagulaz negatif stafilokok, *Enterobacter* türleri, *Serratia* türleri, *A. baumannii* ve *Candida* türleri en sık KDI etkenleri iken, *S. aureus*, *Klebsiella* türleri ve *E. coli* yoğun bakım dışındaki kliniklerde daha sık tespit edilmiştir. *Enterokok* türleri ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu KDI'ler YBÜ ve diğer kliniklerde benzer oranlarda saptanmıştır (11).

Kan dolaşım enfeksiyonu gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri etkenlere göre değişiklik gösterebilmektedir. GSBL üreten *E. coli* veya *K. pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, yattığı servis, enfeksiyon öncesinde hastanede geçirilen gün sayısı ve hastalığın şiddeti, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme (APACHE II) skorunun 12'nin üstünde olmasıdır. (10). Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonları için ise, diyaliz tedavisi, organ nakli, HIV enfeksiyonu, kanser, diyabet en önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (14). Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu KDI için hastanede kalış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi, geçirilmiş cerrahi ve invaziv girişimler gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (15). Bir başka çalışmada çoklu ilaç direnci olan *S. aureus*, *Enterococcus* spp, gram negatif basiller ve *Candida* türleri ile olan KDI'de risk faktörleri ileri yaş, altta yatan hastalıklar ve hastalık şiddeti, özellikle kurumlar arası geçiş, uzamış yatış, gastrointestinal sistem cerrahisi veya transplantasyon, santral venöz kateter gibi invaziv cihazlara maruz kalma ve antimikrobiyal ilaç tedavisi gibi benzer risk faktörleri bulunmuştur. (16).

Kan dolaşım enfeksiyonlarında atfedilen mortalite oranı tüm hastalar için %27 iken, yoğun bakım hastalarında bu oran ise %31.5-82.5 olarak tespit edilmiştir (11,17). KDI'de mortalite ile ilişkili en sık saptanan risk faktörleri yaş, hastanın altta yatan hastalığının ağırlığı ve uygun olmayan antimikrobiyal tedavidir (18, 19-22). Mortalite ile ilişkili diğer risk faktörleri, çok sayıda enfeksiyon kaynağının olması, sekonder KDI olması, KDI'ye neden olan etkenin *Pseudomonas* spp. *Acinetobacter* spp. gibi tedavisi zor olan mikroorganizmalar olması, hipotansiyon, şok veya organ yetmezliği gelişmesi olarak tanımlanmıştır (6, 11, 20, 21, 23- 24). Diekema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mortalite oranları en yüksek olarak *Candida* (%)

44) ve anaerob bakteriler (% 41)'ın neden olduğu KDI'de bulunmuştur. *S. pneumoniae* ise en düşük mortaliteye neden olan etken olarak saptanmıştır (12).

Kan dolaşım infeksiyonlarının tedavisi, altta yatan hastalıklar, yaş, etken olan mikroorganizma, bakteriyemi başlamadan önce hastanede kalış süresi ve bakteriyemi başlangıcından 30 gün içinde herhangi bir antimikrobiyal tedavi alıp almadığına göre değişmektedir (25).

Kan dolaşımı infeksiyonlarında erken ve uygun tedavinin başlanması, mortalitenin azalmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda, KDI gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve KDI'ye neden olan mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Kan dolaşım infeksiyonu, bakteri, virüs, mantar gibi bir infeksiyon etkeninin kan dolaşımına karışması anlamına gelmektedir. KDİ, ağır sepsis ve septik şok olgularının %30-40'ından sorumludur (26).

Kan dolaşım infeksiyonları, hastanın hastaneye yatışından önce veya hastaneye yatışının ilk 48 saati içinde gelişmiş ise, toplum başlangıçlı KDİ olarak tanımlanmaktadır (27). Hastanın, hastaneye yatışı sırasında belirti ve bulguları olmayan veya inkübasyon döneminde olmayan infeksiyonlar hastane kökenli (nozokomiyal) olarak değerlendirilir. Genellikle nozokomiyal infeksiyonlar hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir (26). İnfeksiyon hastaneye yatış sırasında var olan infeksiyöz bir olayın devamı veya komplikasyonu ise nozokomiyal infeksiyon olarak kabul edilmez.

Sağlık hizmeti ile ilişkili KDİ hastaneye kabul edildiğinde veya kabul edildikten sonraki ilk 48 saat içinde elde edilen pozitif kan kültürleri, aşağıdaki kriterlerin herhangi birini sağlayan hasta grubundan elde edilmiş ise, sağlık bakımı ile ilişkili KDİ olarak tanımlanır. Bu kriterler;

- Santral venöz kataterizasyon ,entübasyon, kan transfüzyonu, üriner katater v.s gibi invaziv girişimlerin komplikasyonu olarak gelişen infeksiyonu olan hastalar,
- Son 30 gün içinde geçirilen cerrahiye bağlı gelişen infeksiyon durumu olan hastalar (ortopedik cerrahilerde implant v.s gibi son bir yıl içinde geçirilen cerrahi),
- Kan dolaşım infeksiyonundan önceki son 30 gün içinde, evde damar içi tedavi, yara bakımı (örneğin bası yarası), ya da hemşirelik bakımı almış olan hastalar
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz veya damar içi kemoterapi tedavileri alan hastalar,
- Kan dolaşım infeksiyonundan önceki 90 gün içinde iki veya daha fazla gün hastanede yatmış hastalar,
- Son 30 gün içinde huzurevi veya uzun dönem bakımevlerinde kalan hastalar (2).

Kan dolaşımı infeksiyonları iki grupta ele alınır;

Primer kan dolaşım infeksiyonu: [Hastalık Kontrol ve Önleme MerkeziCenters for Disease Control and Prevention (CDC)] tarafından belirlenen tanımlamaya göre; laboratuvar tarafından doğrulanmış primer KDI tanımlama için, aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır;

1. Hastada bir veya daha fazla kan kültüründe patojen mikroorganizma gösterilmelidir ve kan kültüründe üreyen mikroorganizmanın vücudun diğer taraflarındaki herhangi bir infeksiyonla ilişkisi olmamalıdır. En az bir kan kültüründe üremesi ile anlamlı olabileceği düşünülen mikroorganizmalara örnek olarak; *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Pseudomonas* spp. *Klebsiella* spp. *Candida* spp. verilebilir. Bu grupta yaygın cilt kontaminasyonu olabileceği düşünülen koagülaz negatif stafilokoklar gibi mikroorganizmalar yer almaz.

2. Hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), üşüme titreme ve hipotansiyon bulgularından en az biri olmalıdır. Bu semptomlar ve pozitif laboratuvar sonuçlarının vücudun başka bir bölgesindeki bir infeksiyonla ilişkisi olmamalıdır.

3. Bir yaştan altındaki hastalarda ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermi (apne ya da bradikardiden en az birinin olması, vücudun başka bir bölgesindeki bir infeksiyonla ilişkisi olmayan pozitif laboratuvar sonuçları ve farklı zamanda alınmış iki ya da daha fazla kan kültüründe deri flora bakterilerinin üremesi olarak tanımlanır. Kriterlerin tümü bir günü aşmayacak şekilde bir araya gelmelidir (28).

Ciltte yaygın olarak bulunan mikroorganizmalar:

Difteroidler (*Corynebacterium diphtheria* haricindeki, *Corynebacterium* türleri), *Bacillus* spp. (*B.anthraxis* hariç), *Propionibacterium* spp. koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Aerococcus* spp. *Micrococcus* spp. Ciltte yaygın olarak bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların kan dolaşım infeksiyonu etkeni olarak kabul edilebilmesi için; iki gün içinde ayrı zamanlarda alınmış, iki veya daha fazla kan kültüründe; aynı mikroorganizmanın üretilmesi gereklidir.

Mikroorganizmaların aynı olup olmadığının tespiti için, genus ve/veya tür tayini yapılmalıdır. Mikroorganizmaların biri tür düzeyinde, diğeri genus düzeyinde tanımlanmış ise; (örneğin laboratuvar tarafından birinci kan kültüründe üreyen bakteri *S. epidermidis* olarak raporlanmış iken, ikinci kan kültüründe üreyen bakteri koagülaz negatif stafilokok olarak raporlanmış ise) ikisinin aynı bakteri olduğu kabul edilir. Tür düzeyinde aynı olarak tanımlanmış

fakat antibiyogram yapılmamış veya bakterilerin biri için antibiyogram sonucu varsa mikroorganizmaların aynı oldukları kabul edilir, eğer her iki bakteri için antibiyogram sonucu varsa, duyarlılık yönünden iki veya daha fazla antibiyotik için farklı sonuçlar mevcut ise aynı mikroorganizma olarak kabul edilmez (29).

Sekonder kan dolaşım infeksiyonu: Eğer kan kültüründe üreyen mikroorganizma vücudun diğer bir bölgesindeki infeksiyon ile ilişkili ise, sekonder KDİ olarak adlandırılır. Laboratuvar olarak, infeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesi gereklidir (29).

2.1. MİKROBİYOLOJİ

Mikroorganizmaların hemen hepsi KDİ gelişimine neden olabilmesine rağmen, sıklıkla gram pozitif koklar ve gram negatif basiller infeksiyon gelişiminden sorumludur (29).

Kan dolaşım infeksiyonlarında en sık karşılaşılan gram pozitif bakteriler; koagulaz negatif stafilokoklar (KNS), *S. aureus* ve enterokoklardır. Çeşitli çalışmalarda, izole edilen gram pozitif bakterilerin oranları, benzer bulunmuştur (6, 19, 30). KNS en sık izole edilen gram pozitif etken olup, tüm KDİ ataklarının yaklaşık %20-30'undan sorumludur. Bunu *S. aureus* ve enterokoklar izlemiştir. Yoğun bakımlar arasında gram pozitif etkenlerin benzer dağılımına rağmen, dirençli [metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ya da vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) gibi] suşların insidansı, bu patojenlerin, YBÜ'de endemik hale gelip gelmemesine bağlı olarak kurumlar arasında farklılık göstermektedir (33). KDİ'lerin %30-40'ından gram negatif basiller sorumludur ve geriye kalan vakaların çoğunda etken *Candida* türleridir. Polimikrobiyal üremeler kısmi yaygınlık gösterip, yaklaşık %10 oranında görülür. Vakaların %5'inden azında anaerob bakteriler izole edilmiştir (31). Koagulaz negatif stafilokoklar, genel olarak en sık karşılaşılan patojendir. Çoğu KNS izolatının gerçek infeksiyon etkeni olmaktan daha çok kontaminasyon olması, klinisyenler için yorumlama zorluğuna neden olmaktadır. Yoğun bakımlarda çok sayıda invaziv alet kullanımı ve gram negatif infeksiyonlar için çok sayıda antibiyotik kullanımı sonucu gram pozitif bakterilerin seçilmesi, KNS'nin en sık karşılaşılan etken olması ile ilişkilendirilmiştir (31).

İzole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı, farklı kurumlarda belirgin farklılıklar gösterebildiği gibi aynı hastanede zaman içinde de dağılım değişebilmektedir. Hastanenin

uyguladığı antibiyotik politikası, oldukça dirençli olan ve endemi yapabilen *Pseudomonas* spp. *Acinetobacter* spp. ve GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* spp. ortaya çıkmasını indükleyebilmektedir (31).

Munoz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1985-2006 yılları arasında kendi hastanelerinde gelişen KDI'ye ait verileri prospektif olarak toplamışlar ve son 20 yılda KDI etkeni olarak, gram negatif bakterilerin sıklığının, gram pozitiflere göre azaldığını saptamışlardır. Araştırmacılar, gram pozitif bakterilerin öne geçmesiyle ilgili olarak, giderek artan prostetik alet, intravenöz kateter kullanımı, invaziv işlemlerin artması, kemoterapinin indüklediği mukozitlerin artmış olması ve profilaksi için kinolon kullanımının etkisini vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar, son beş, yedi yıllık dönemde, KDI etkeni olarak gram negatif basillerin görülme insidansında artış gözlediklerini belirtmişler ve son yıllarda, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin görülme sıklığının hemen hemen eşit olduğunu vurgulamışlardır (32).

2.2.KAN DOLAŞIM İNFEKSİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Kana mikroorganizmaların geçişi genellikle iki mekanizmayla olmaktadır;

1) Lenfatik sistem aracılığıyla primer infeksiyon odağından mikroorganizmalar vasküler sisteme geçmektedir

2) Etken mikroorganizmalar, infekte kateter, greft materyali gibi damar içi aletlerden kana direkt geçebilmektedir (33).

Kan dolaşım infeksiyonu, bireyin savunma sisteminin primer odakta infeksiyonu sınırlama görevini başaramaması ya da primer odağın tedaviyle uzaklaştırılamaması (infeksiyon odağının çıkarılamaması, yeterli direnjin sağlanamaması vb.) gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Genellikle konak savunması mikroorganizmaların aniden kana geçmesine hızla yanıt verir. Özellikle, makrofaj ve mononükleer fagositer sistem tarafından yapılan etkili fagositoz, kanın birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişen sürede temizlenmesini sağlar. Bu temizlenme, kapsüllü mikroorganizmalarda daha zor iken, konakta infekte eden mikroorganizmaya karşı spesifik antikor varlığında ise daha hızlı ve kolay olmaktadır. Kan dolaşım sisteminin

temizlenmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumla, infekte damar içi alet gibi endovasküler infeksiyonlarda ya da immünyetmezlikli bir hastada gelişen infeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılır (33, 34). Lokalize bir infeksiyona göre KDİ, daha kötü bir prognoza sahiptir (34).

2.3. KLİNİK

Kan dolaşım infeksiyonları, çoğunlukla sepsis bulguları ile kendini gösterir ve hatta “kan dolaşım infeksiyonu”, “sepsis” ve “septisemi” birbirinin yerine kullanılan ve karışıklığa neden olabilen terimlerdir.

Ateş, hipotermi, üşüme, titreme, takipne, taşikardi sıklıkla mikrobiyal invazyona sistemik inflamatuvar yanıtın başladığının habercisidir ve bu yanıt, “sepsis” olarak adlandırılır. SIRS tablosu ile gelen bir hastada, sepsisi diğer SIRS nedenlerinden ayıran en güvenilir kriterlerden biri kanda mikroorganizmanın gösterilmesidir.

Kan dolaşım infeksiyonu tanısı SIRS kliniği olan bir hastada, infeksiyondan şüphelenilerek alınan kan kültüründe etkenin gösterilmesiyle konmaktadır (34). Geçmişte sepsis uzun yıllar boyu ağır infeksiyon tablosu ile eşanlamlı olarak kullanılmıştır. Günümüzde sepsis tablosunun meydana gelmesinde immün yanıtın rolünün önemli olduğu bilinmektedir. Aslında sepsis, bakteriyel, fungal, viral, paraziter ya da mikrobiyal ürünler ve toksinler gibi bir etkenin, başlatıcı etkisiyle, inflamatuvar mediatörlerin kompleks iletişim ağı ile giderek çoğalan bir süreçtir (5). Sistemik yanıtın artan ağırlığı dört grupta tanımlanmıştır:

1) SIRS (Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu): Ateş veya hipotermi, taşikardi, takipne, kan lökosit sayımındaki değişiklikler gibiklinik semptom ve bulgularınbirlikte görülmesi ile tanınır.

2) Sepsis: SIRS’ın nedeninin infeksiyon olduğu belgelenirse klinik tablo sepsis olarak adlandırılır.

3) Ağır sepsis: Major organların fonksiyon bozukluğu tabloya eklenmiştir.

4) Septik şok: Akut dolaşım yetmezliğini gösteren, başka bir nedenle açıklanamayan ve yeterli volüm desteğine yanıt vermeyen, dirençli arteriyal hipotansiyon varlığı tabloya eklenmiştir. Hastada ağır sepsise ek olarak dirençli hipotansiyon vardır (35).

Brun-Buisson ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, YBÜ ve genel servislerde; KDI'ler ve ağır sepsis arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, YBÜ'lerde %19, genel servislerde %45 oranlarında nozokomiyal KDI gelişirken, YBÜ'lerde %65, genel servislerde %17 oranında ağır sepsis geliştiği saptanmış ve farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (36).

2.4. TEDAVİ

Kan dolaşım enfeksiyonu şüphesiyle kan kültürleri alınan hastalarının çoğunda, enfeksiyonun ağır seyri nedeniyle mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeden ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavi seçimi hastanın kendi florası, mevcut hastalığın ağırlığı, enfeksiyon gelişimi için var olan risk faktörleri ve antibiyotik direnç profiline göre yapılmalıdır (37). Kaynağın bilinmesi ampirik antimikrobiyal tedavi seçimini etkilemektedir (38). Antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre gerekirse, antimikrobiyal tedavi tekrar düzenlenir. Kateter ilişkili KDI'de, uygun vakalarda kateterin çekilmesinin de tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır (37). Erken ve uygun başlanan tedavi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında olumlu etkiye sahiptir (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM), 800 yataklı bir üçüncü basamak sağlık kuruluşudur.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA

Çalışma, prospektif vaka kontrol çalışması olarak 01.04.2014-01.04.2016 tarihlerinde yapılmıştır. Hastanede yatarken kan kültüründe üremesi olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalardan vaka grubu oluşturulmuştur. Vaka grubundaki hastalar ile eş zamanlı olarak aynı bölümde yatan cinsiyet ve yaşları benzer olan ancak kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan, bakteriyemi bulguları olmayan hastalardan kontrol grubu seçilmiştir. Aynı hastada, hastanede yatışı süresince tekrarlayan üremeler atak sayısı olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Vaka ve kontrol gruplarında yer alan hastalar, hasta başı ziyaretler ile değerlendirildi. Hasta bilgileri hazırlanan forma kaydedildi. Hastaların sadece kan kültürleri tarandı. Koagülaz negatif stafilokoklar dışındaki mikroorganizmalar için tek kan kültüründe üreme olması anlamlı kabul edilirken, koagülaz negatif stafilokoklar ise, en az iki kan kültüründe üreme varsa etken olarak kabul edildi.

Hazırlanan formlara hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, yattığı servis, yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, eşlik eden hastalıklar (DM, HIV, böbrek yetmezliği, organ nakli, malignite, splenektomi, nötropeni), antibiyotik kullanma öyküsü(kullanılan antibiyotik türü, antibiyotik başlama endikasyonu), sağlık bakımı ilişkili faktörler (son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastaneye yatış, diyaliz, geçirilmiş cerrahi, kurumlar arası transfer), invaziv işlemler (kataterizasyon, total parenteral nütrasyon (TPN), trakeostomi, üriner sonda, kemoterapi, entübasyon, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu) kaydedilmiştir (Ek 1).

Hastaneye başvurduğunda hastalık sürecinde veya inkübasyon periyodunda olmayan ,hastaneye yatışının 48. saatinden sonra oluşan infeksiyon varlığı ve aşağıdaki kriterlerden en az birini içeren infeksiyonlar sağlık bakımı ilişkili infeksiyon olarak kabul edildi;

- Santral venöz kataterizasyon ,entübasyon, kan transfüzyonu, üriner katater v.s gibi invaziv girişimlerin komplikasyonu olarak gelişen infeksiyon olması,
- Son 30 gün içinde geçirilen cerrahiye bağlı gelişen infeksiyon durumu (ortopedik cerrahilerde implant v.s gibi son bir yıl içinde geçirilen cerrahi),
- Kemoterapi almış olmak,
- KDI’ndan 30 gün önce huzur evi veya bakım evinde kalmış olmak,
- Hemodiyaliz almak,
- Son 90 gün içinde iki veya daha fazla süre hastanede kalmak,
- Enfeksiyondan 30 gün önce evde damar içi tedavi, yara bakımı ya da hemşirelik bakımı almak.

3.2.MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

PAU-SARUM Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na BACTEC sıvı besiyerinde gelen kan kültürleri Bactec FX cihazına yerleştirildi. Üreme uyarısı olan kan kültür şişelerinden gram boyama yapılarak, Columbia koyun kanlı agara ve EMB besiyerine ekim yapıldı. Mikroorganizmaların tür tayini ve antibiyogram sonuçları Phoenix -100 cihazı kullanılarak değerlendirildi.

3.3.ETİK KURUL ONAYI

PAU-SARUM yataklı servislerde yatmakta olan hastalarda gelişen KDI’nin prospektif izlemi ve risk faktörlerinin analizi konulu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu’nun 08.04.2014 tarih, 06 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

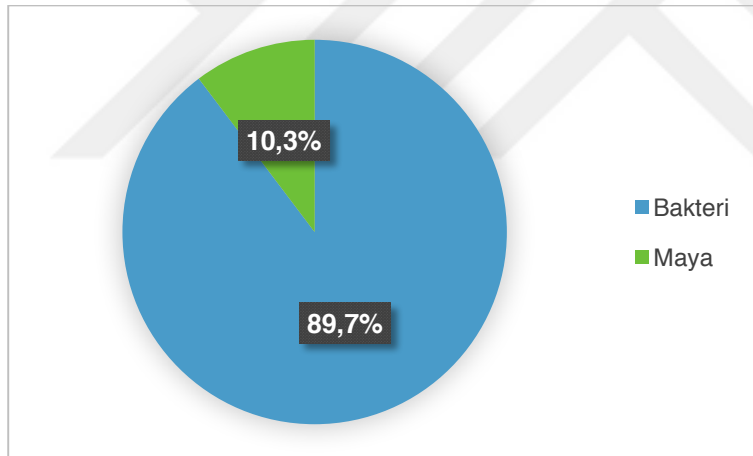
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde “SPSS for Windows 17” paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda t-test, ki-kare ve Fisher’s exact testleri kullanılarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli analizde p değeri < 0.05 olarak bulunan faktörlerin çoklu değişkenli analizi yapıldı.

4. BULGULAR

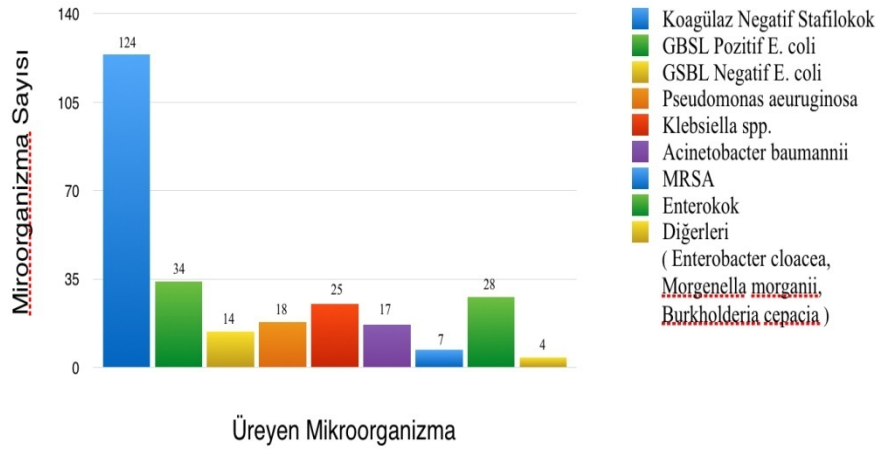
Pamukkale Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 01.04.2014-01.04.2016 tarihleri arasında 4892 hasta yoğun bakımlarda, 34557 hasta dahili birimlerde, 43206 hasta cerrahi birimlerde yatarak tedavi almıştır ve bu hastaların yatış süresi 376.058 gün olarak bulunmuştur. Kan kültüründe üremesi olan 311 hasta vaka grubu ve kan kültüründe üreme ve KDİ bulgusu olmayan 311 hasta kontrol grubu olarak alındı. KDİ insidans hızı 100.000 hastada 430 , KDİ insidans dansitesi 0.083/1000 hasta günü olarak bulundu.

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların 196'sı dahili birimlerde, 29'u cerrahi birimlerde ve 86'sı yoğun bakım ünitelerinde yatmaktaydı. Vaka ve kontrol gruplarında yer alan hastaların 131'i kadın, 149'u erkekti. Vaka grubunda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde, 311 hastanın 279 (%89.7)'unda bakteri, 32(%10.3)'sinde maya ürediği saptandı (Şekil 1).



Şekil-1:Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Vaka grubunda izole edilen mikroorganizmalar arasında 124 koagülaz negatif stafilokok, 34 GSBL pozitif *E. coli*, 14 GSBL negatif *E. coli*, 18 *P. aeruginosa*, 25 *Klebsiella* spp, 17 *A. baumannii*, 15 *E. faecium*, 13 *E. faecalis*, 7MRSA, 2 *Enterobacter cloacae*, 21 *Candida albicans* ve 11 adet *Candida albicans* dışı *Candida* türleri (Tablo 1) ve birer tane *Trichosporon asahii*, *Morgenella morganii* ve *Burkholderia cepacia* tespit edildi (Şekil 2).



Şekil-2: Kan kültüründe üreyen bakterilerin türlere göre dağılımı

Tablo 1: Kan dolaşım infeksiyonu etkeni olan kandidaların tür dağılımı

Kandida türü	Sayı (%)
<i>C.albicans</i>	21 (%65.9)
<i>C.parapislosis</i>	3 (%9.3)
<i>C.tropicalis</i>	3 (%9.3)
<i>C.glabrata</i>	3 (%9.3)
<i>C.kefyr</i>	1 (3.1)
<i>C.dublinensis</i>	1 (3.1)
TOPLAM	32 (100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması vaka grubunda 57.5 ± 16.5 ; kontrol grubunda 58.03 ± 16.1 olarak bulundu ($p=0.720$).

Hastalar hastanede yatış süresi açısından değerlendirildi. Vaka grubundaki hastaların kontrol grubunda yer alan hastalara göre daha uzun süre hastanede yattıkları tespit edildi ($p=0,002$). Yoğun bakımda yatış süreleri de vaka grubunda daha fazlaydı ($p=0,038$). Son üç ay içinde iki gün veya daha fazla sürede hastanede yatmak yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vaka grubunda daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Kan dolaşımı infeksiyonu gelişimindeki risk faktörlerin tekli değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

	Hasta n=311 (%)	Kontrol n=311 (%)	P değeri
Yaş (ortalama±SD)	57.5±16.5	58.03±16.1	0.720
Cinsiyet erkek, n, %	149 (47.9)	149 (47.9)	0.799
<i>Eşlik eden hastalıklar</i>			
DM	58 (18.6)	38 (12.2)	0.026
Organ nakli	15(4.8)	4 (1.2)	0.010
Böbrek yetmezliği	244 (78.4)	255 (81.9)	0.136
Kanser	155 (49.8)	129 (41.4)	0.028
Nötropeni	64 (20.5)	18 (5.7)	<0.001
<i>Sağlık bakımı ilişkili faktörler</i>			
Son 90 gün içinde ≥2 günfazla hospitalizasyon	177 (56.9)	97 (31.1)	<0.001
Son 30 gün içinde geçirilmiş cerrahi	58 (18.6)	58 (18.6)	1.000
Kurumlar arası transfer	8 (2.57)	9 (2.8)	0.806
<i>İnvaziv girişimler</i>			
Mekanik ventilasyon	73 (23.4)	63 (20.2)	0.332
Kemoterapi	60 (19.2)	63 (20.2)	0.763
Total parenteral nütrisyon	34 (10.9)	33 (10.6)	0.897
Trakeostomi	22 (7.0)	9 (2.8)	0.017
Entübasyon	73 (23.4)	59 (18.9)	0.170
Kan transfüzyonu	113 (36.3)	116 (37.2)	0.803
İdrar sondası	107 (34.4)	81 (26.0)	0.023
Katater	113 (36.3)	48 (15.4)	<0.001
Diyaliz	15 (4.8)	26 (8.3)	0.075
<i>Diğer risk faktörleri</i>			
Yatış süresi ≥10 gün	137 (44)	99 (31.8)	0.002
Yoğun bakımda yatış öyküsü	46 (14.7)	29 (9.3)	0.038
Son bir ayda antibiyotik kullanma öyküsü	190 (61)	45 (14.4)	<0.001
APACHE 2 skoru≥16, n=100*	80 (25.7)	20 (6.4)	<0.001
Risk faktörü sayısı≥2	190 (61.0)	116 (37.2)	<0.001
Nötropeni süresi ≥7gün	35 (11.2)	7 (2.2)	<0.001
Antibiyotik kullanma süresi ≥7 gün	160 (51.4)	37(11.8)	<0.001
TPN süresi≥15 gün	14 (4.5)	6 (1.9)	0.069
Mekanik ventilasyon süresi≥7gün	43 (13.8)	12 (3.9)	<0.001
Entübasyon süresi≥7gün	44 (14.1)	11 (3.5)	<0.001
Trakeostomi süresi≥7gün	20 (6.4)	5 (1,6)	0.002
Kan transfüzyon süresi≥7gün	13 (4.2)	11 (3.5)	0.671
İdrar sondası süresi≥7gün	71 (22.8)	42 (13.5)	0.003
Santral venöz katater süresi≥7gün	97 (88.2)	25 (52.1)	<0.001
Kemoterapi süresi≥7gün	42 (13.5)	10 (3.2)	<0.001

*Yoğun bakımda yatan hasta sayısı

APACHE 2 skorunun hesaplandığı yoğun bakımda yatış öyküsü olan 111 hastanın kan kültüründe üreme mevcuttu ve 80 tanesinde skor ≥ 16 bulundu. Kan kültüründe üreme olmayan grupta ise 44 hastada APACHE 2 skoru 15'in altındaydı ($p=0.020$).

Vaka grubunda kontrol grubuna göre, yedi gün veya daha uzun süre nütropeni varlığı, antibiyotik kullanma öyküsü, mekanik ventilasyon, entübasyon, kateter varlığı ve kemoterapi tedavisi, daha fazla bulundu ($p<0.001$). Vaka grubunda 15 gün veya daha fazla süre TPN desteği almış olmak daha fazla saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.069$) (Tablo 2). En az iki risk faktörünün birlikte bulunması, KDİ gelişimini artırdığı görüldü ($p=0.032$) (Tablo 2).

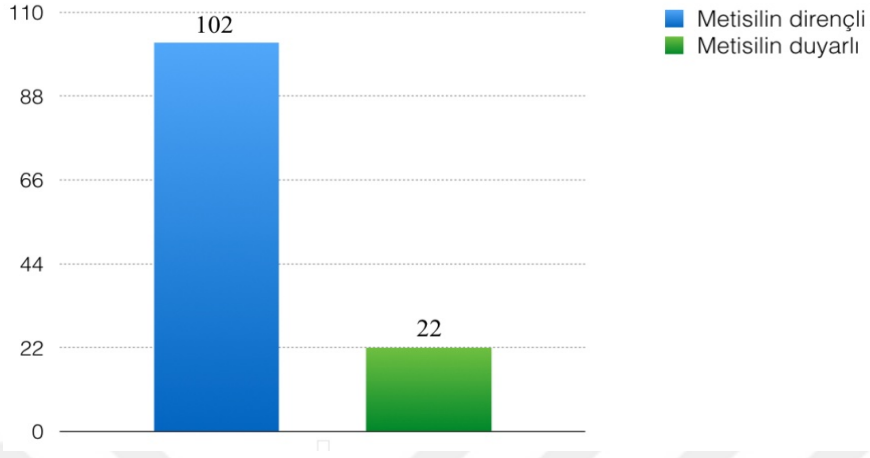
Tekli değişkenli analizde en az iki risk faktörü varlığı, DM, APACHE 2 skoru ≥ 16 olması, malignite, son üç ay içinde iki gün veya daha fazla süre hastanede yatış öyküsü, trakeostomi öyküsü, yedi gün ve daha fazla santral kateter trakeostomi ve idrar sondası bulunması, nütropeni öyküsü, 10 gün ve üzerinde hastanede yatış süresi, son bir ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü ve yedi gün ve üzerinde antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak bulundu. Bu faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, antibiyotik kullanımının bulunması, APACHE 2 skorunun ≥ 16 olması, DM varlığı ve en az yedi gün santral venöz kateterin bulunması KDİ gelişiminde rol oynayan bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Kan dolaşım enfeksiyonu gelişimindeki risk faktörlerinin çoklu değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

Değişkenler	Odds ratio	%95 güven aralığı	P değeri
Antibiyotik kullanma öyküsü	75.377	6.156-922.990	0.001
APACHE 2 skoru ≥ 16	11.750	1.778-77.649	0.011
DM	18.850	1.150-308.976	0.040
Kateter süresi ≥ 7 gün	8.400	1.468-48.053	0.017

Toplam 311 KDİ atağının 159 (%51.2)'unda gram pozitif bakteriler, 119'sunda (%38.2) gram negatif bakteriler ve 33 (%10.6)'ünde kandida türlerinin etken olduğu saptandı (Şekil1-2).

Gram pozitif bakterilerin 124'ünde KNS üredi ve bunların 102 (82.3)'si metisilin dirençli olarak bulundu (Şekil 3).



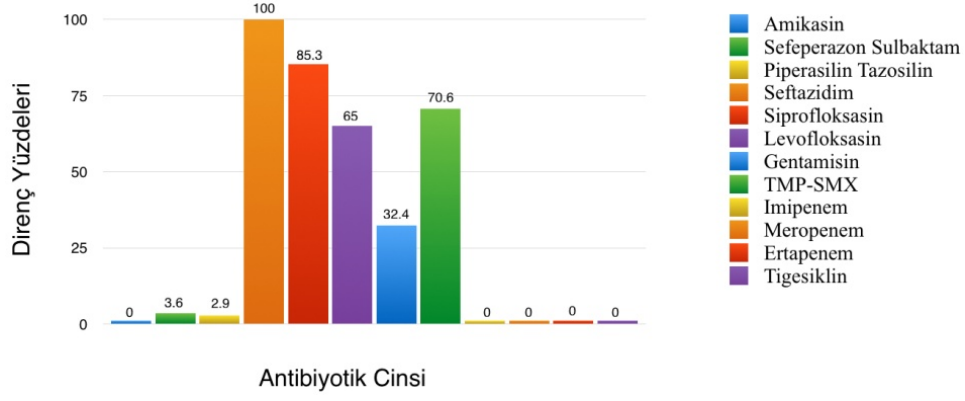
ŞEKİL-3: Koagülaz Negatif Stafilokok'larda metisilin direnç oranları

S. aureus izolatlarını hepsinde metisilin direnci saptandı (Şekil-2). 48 *E. coli* suşunun 34 (%71)'ünde GSBL pozitif saptandı (Şekil 4)

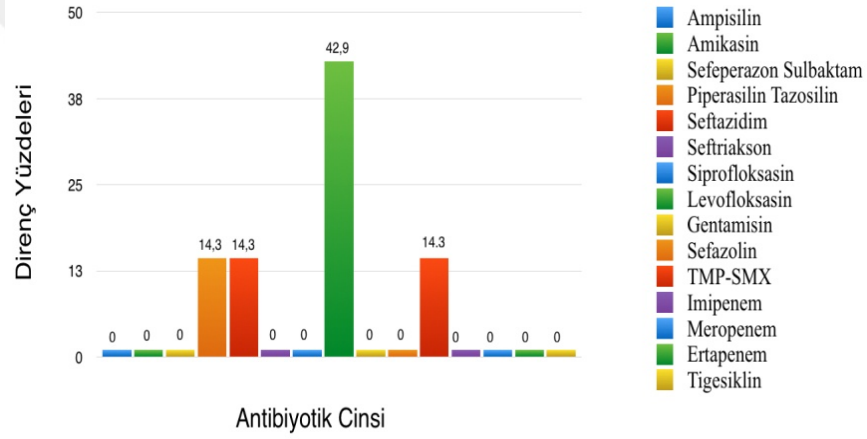


ŞEKİL-4: *E.coli* izolatlarında GSBL oranları

GSBL pozitif ve negatif olmak üzere *E. coli* izolatlarının ayrı ayrı antibiyotik direnç oranları Şekil 5 ve 6' da verilmiştir.

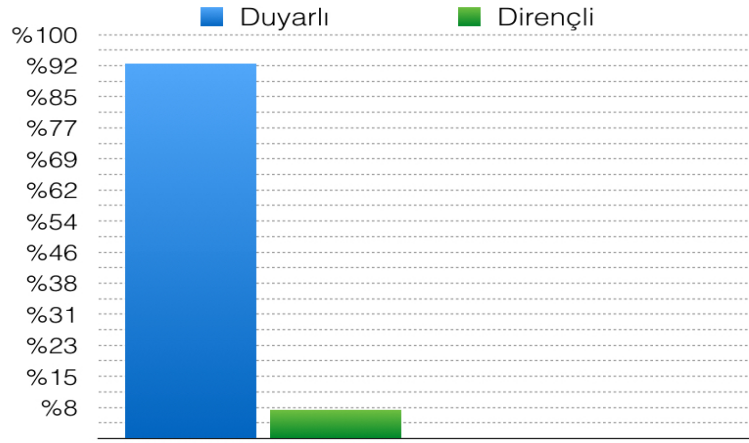


ŞEKİL-5: GSBL pozitif *E. coli*'lerde antibiyotik direnç oranları



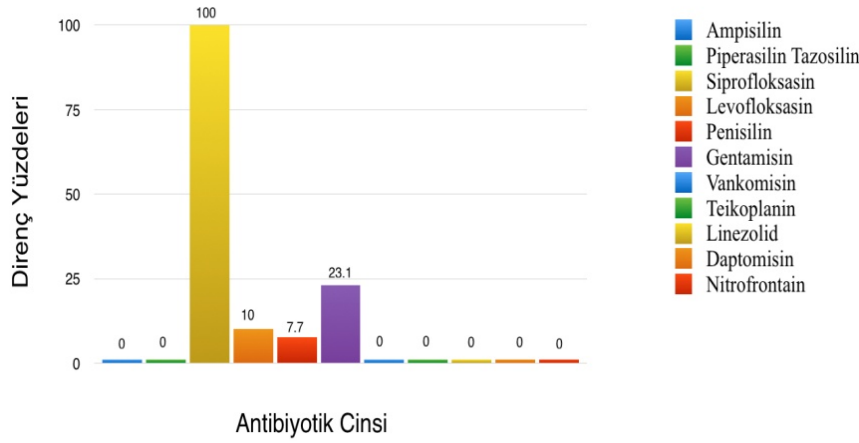
ŞEKİL-6: GSBL negatif *E. coli*'lerde antibiyotik direnç oranları

Enterokoklarda vankomisin direnci değerlendirildiğinde 15 *Enterococcus faecium* suşunun 13 (85.7)'ü vankomisin duyarlıydı. 13 *Enterococcus faecalis* suşunun hepsi (%100) vankomisin duyarlı saptandı (Şekil 7).

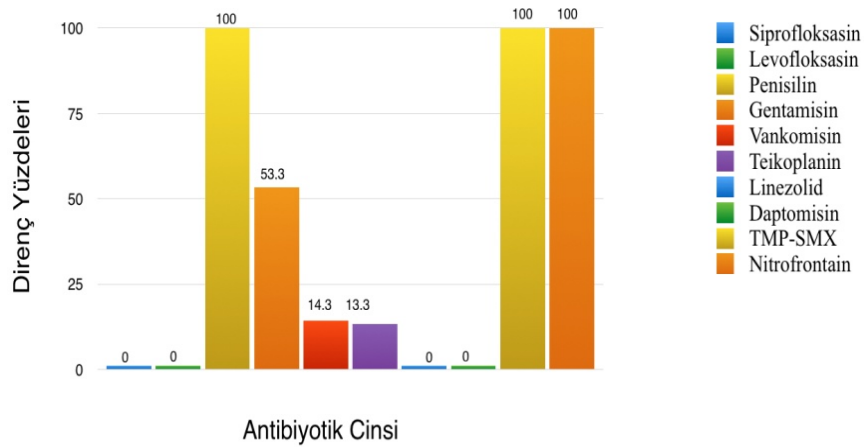


Şekil-7: Enterokoklarda vankomisin direnç oranları

E. faecium ve *E. faecalis* suşlarının diğer antibiyotik direnç oranları Şekil 8 ve Şekil 9’da verilmiştir.

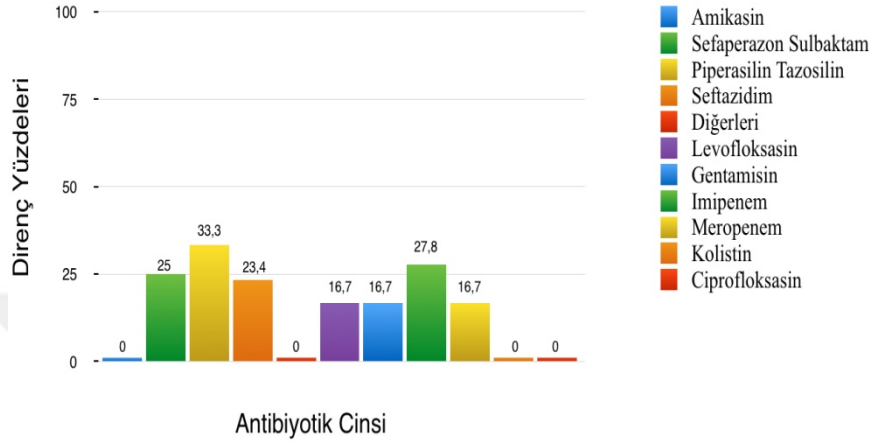


ŞEKİL-8: Enterococcus faecalis izolatlarında antibiyotik direnç oranları

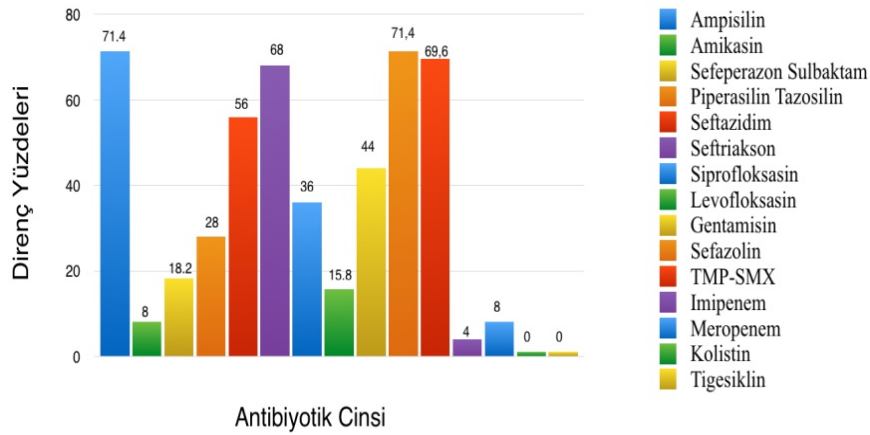


ŞEKİL-9: Enterococcus faecium izolatlarında antibiyotik direnç oranları

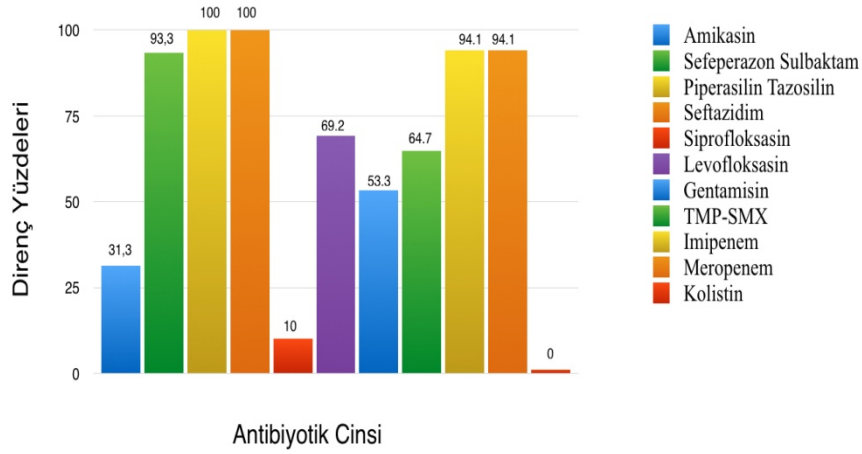
Hastanemizde karbapenem direnci *P. aeruginosa* suşlarında %16.7, *K. pneumoniae* suşlarında %8, *A. baumannii* suşlarında %94 olarak saptandı. Bu mikroorganizmaların diğer antibiyotiklere olan direnç oranları Şekil 10-11 ve 12’de gösterilmiştir.



ŞEKİL-10: *Pseudomonas aeruginosa*’ların antibiyotik direnç oranları

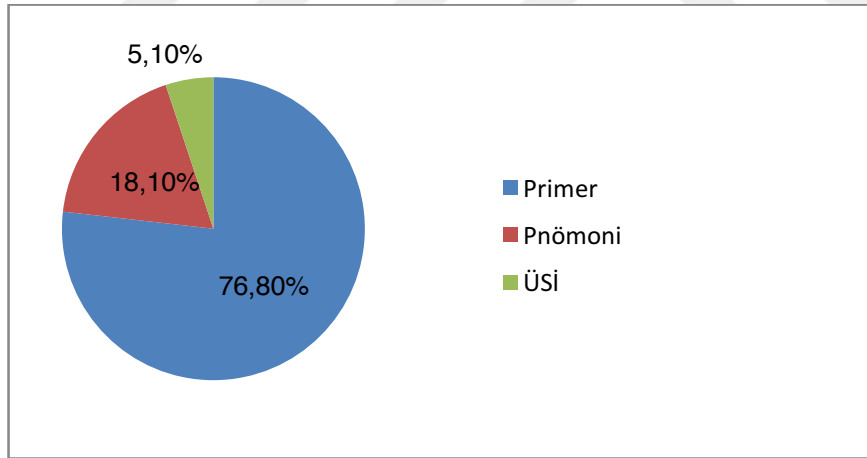


ŞEKİL-11: *Klebsiella* spp’lerde antibiyotik direnç oranları



ŞEKİL-12: *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnç oranları

Vaka grubundaki bakteriyemilerin 239 (%76,8)'unun primer KDİ, 72 (%23,2)'sinin sekonder KDİ olduğu saptandı. Sekonder KDİ gelişen hastalarda, en sık saptanan kaynak solunum sistemi (n=56,%78), ikinci sıklıkta üriner sistem olarak bulundu (n=16 %22) (Şekil-13).



Şekil-13: Bakteriyemi kaynakları

Çalışmada gruplar mortalite açısından değerlendirildi. Vaka grubunda mortalite oranı %23.8, kontrol grubunda %3.5 olarak bulundu, bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Kan dolaşım infeksiyonu insidansında tüm dünyada artış görülmektedir (1). 2008-2014 yıllarını kapsayan İsviçre’de yapılan bir çalışmada 2008 yılında 211/100000 kişi olan KDİ insidansı 2014 yılında %14’lük bir artış ile 240/100000 olarak saptanmış (1). Finlandiya’da 2004 ve 2007 yıllarındaki KDİ insidansını karşılaştıran bir çalışmada 2004 yılında 147/100000 kişi olan insidans 168/100000 kişi olarak artış göstermiştir (39). 1998-2005 yılları arasında Laupland ve ark yaptığı bir çalışmada KDİ insidansını %0.082 olarak bulmuşlardır (40). Bu çalışmada KDİ insidans hızı 100.000 kişide 430, KDİ insidans dansitesi 0.083/1000 hasta günü olarak bulundu. Yukarıdaki çalışmalara göre göre bu oranlar çalışmanın yakın zamanda yapılmasına, iki yıl gibi daha kısa bir sürede tek merkezde yapılmasına bağlı olarak yüksek saptanmış olabilir.

Kan dolaşım infeksiyonu, hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi maliyetini ve mortaliteyi artırmaktadır (41). Erken ve uygun tedavi ile mortaliteyi azaltmak mümkündür. Bu nedenle KDİ gelişiminde rol oynayan risk faktörlerin bilinmesi, ampirik tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Kan dolaşım infeksiyonunu etkileyen pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bu faktörlerden biri yaştır. Yaş ilerledikçe ek hastalıklar, hastaneye başvuru ve yatış oranları artmaktadır. Bu çalışmada KDİ olan hastaların yaş ortalaması 59 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun, vaka grubuyla benzer yaşta olmasına dikkat edildiği için yaştan KDİ insidansına etkisi incelenememiştir. Ancak birçok çalışmada 65 yaş üstünün KDİ riskini arttırdığı gösterilmiştir (42, 43-44). Çalışmamızda cinsiyetin KDİ insidansına olan etkisi de kontrol grubunun vaka grubuyla benzer cinsiyette seçilmesi nedeniyle değerlendirilememiştir. Bir çalışmada KDİ’lerinin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bulunmuştur (45).

Böbrek yetmezliği, DM, HIV, kanser gibi altta yatan ek hastalıkların olması, KDİ için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (46,47-48). KDİ gelişen hastalarda DM, en sık rastlanan eşlik eden hastalıktır (49). İnsan ve hayvan çalışmalarında hiperglisemiye bağlı immünsüpresyon ve inflamasyon gösterilmiştir (50). Hiperglisemi, nötrofillerin ve monositlerin, kemotaksi, aderans, fagositoz, ve bakterisidal fonksiyonun etkisini azaltır (51,52). Bu çalışmada çok değişkenli analizde DM, KDİ gelişimini artıran risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0.040).

Knaus ve arkadaşları (53) tarafından geliştirilen APACHE II skoru, hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren skorlama sistemlerinden biridir. 2011 yılında altı aylık bir süre içinde Türkiye’de yapılan prospektif bir çalışmada yüksek APACHE II skoru>17 olması, KDİ gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır (54). 2010-2014 yılları arasında Çin’de yapılan retrospektif bir çalışmada da APACHE II skorunun >18 olması KDİ gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55). Başka bir çalışmada APACHE II skorunun ≥ 16 olması KDİ ve buna bağlı mortalite oranlarında artışa neden olan önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (56). Bu çalışmada da APACHE II skorunun 16 ve üzerinde olması, KDİ için çoklu değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0.011$).

Antibiyotikler normal florayı baskılayıp dirençli mikroorganizmaların çoğalmasına neden olmaktadır (57). Bu nedenle KDİ için önceden antibiyotik kullanımı önemli risk faktörleri arasındadır. 2000-2010 yılları arasında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında antibiyotik kullanım öyküsünün olması veya şu anda antibiyotik kullanıyor olmak kandidalara bağlı KDİ riskini artırmıştır ($p<0.001$) (58). Yine bir retrospektif vaka kontrol çalışmasında son 90 gün içinde 2 veya daha fazla antibiyotik kullanmak GSBL üreten *E coli* ve *Klebsiella* türlerine bağlı KDİ oranlarında artışa neden olmuştur (59). 2013-2016 yılları arasında Çin’de yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında son bir ay içinde antibiyotik kullanmak çoklu ilaç dirençli gram negatif basillerle olan KDİ riskini artırdığı gösterilmiştir (56). Bu çalışmada da benzer şekilde son bir ay içinde antibiyotik kullanılması, KDİ gelişimini önemli bir oranda artıran bir risk faktörü olarak çoklu değişkenli analizde bulunmuştur.

Bu çalışmada yedi gün ve üzerinde katater varlığının KDİ riskini 8.4 kat artırdığı gösterilmiştir ($p=0.017$). Türkiye’de yapılan retrospektif bir çalışmada santral venöz kateter süresinin 16 ± 10 gün olması özellikle *Staphylococcus* türleri ve *A. baumannii* ile oluşan KDİ oranlarını artırdığı gösterilmiştir (60). 2013 yılında Amerika’da yapılan bir çalışmada kateter süreleriyle ilişkili olarak üreyen mikroorganizmalar irdelenmiş. Beş-yedi gün SVK varlığında koagülaz negatif stafilokoklar, 7-14 gün SVK varlığında enterokoklar ve gram negatif basiller, yine 14 günden daha fazla SVK varlığında *Candida* türleri ve *S. aureus*’a bağlı KDİ’nin daha fazla arttığı gösterilmiştir (61). Bu çalışmada kateter süresinin mikroorganizma türlerine olan etkisi ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Kanserler; ilerleyici katabolik durum, kötü beslenme, ciltte ve mukozal yüzeylerde ülser lezyonlara neden olma, tedavi sürecinde uygulanan invaziv işlemler, kalıcı cihazlara ve

kemoterapiye bağılı immün baskılama gibi nedenlerle birlikte radyoterapi, koloni uyarıcı faktör kullanımı ve kanserin kendine bağılı olarak KDI riskini artırmaktadır (62). 1995-2000 yılları arasında Yunanistan’da yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda sağılık bakımı ilişkili KDI %50, nozokomiyal KDI %35, toplum kaynaklı KDI %15 oranında görülmüştür (63). Williams ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanserli hastalarda KDI insidansını 16,4 vaka/1000 kanser yılı olarak bulmuşlardır (64). Yine Schelenz ve arkadaşlarının yaptığı 14 yıldan daha uzun süreyi kapsayan bir surveyans çalışmasında 5.5 vaka /1000 kanser yılı olarak tespit edilmiştir (65). Bu çalışmada da altta yatan kanserin bulunması tek değışkenli analizde KDI riskini artırdığı gösterilmiştir ($p=0.028$).

Hastanede yatışı olan hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyon oranları artmaktadır (66). KDI ile ilgili yapılan birçok çalışmada öncesinde hastanede yatışın olması KDI gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (67,68). 2000-2008 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada GSBL üreten *Enterobacteriaceae* için öncesinde hastanede yatış öyküsü olması risk faktörü olarak bulunmuştur (69). Bu çalışmada da vaka grubunda son üç ay içinde yatış öyküsü %56.8 iken, kontrol grubunda %32 olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Hastanede yatış süresinin uzun olması, normal mikrobiyal floranın değışmesine yol açarak invaziv girişim ve antibakteriyallerin uzun süre kullanımına zemin hazırlayarak, dirençli infeksiyonlar için risk oluşturmaktadır (70). Hugonnet ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 14 gün ve üzerinde hastanede yatışı olan hastalarda KDI daha fazla olduğu görülmüştür (68). Yine Nguyen ve arkadaşlarının üçüncü basamak bir merkezde yaptığı retrospektif bir çalışmada 14 gün ve üzerinde hastanede yatışın bulunması, dirençli mikroorganizmalarla olan KDI için risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0.094$) (71). Bu çalışmada da 10 gün ve üzerinde hastanede yatışın olması, KDI gelişimini artırdığı görülmüştür.

Daha önce yapılan birçok çalışmada SVK, idrar sondası, entübasyon, TPN kullanımı ve kemoterapi uygulanması risk faktörleri olarak gösterilmiştir (14, 15, 16, 21, 25, 72). Bizim çalışmamızda da 15 günden uzun süreli TPN kullanımının bakteriyemisi olan grupta kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Mekanik ventilasyon, entübasyon, idrar sondası sürelerinin ve kemoterapi alma süresinin yedi gün ve daha fazla olmasının KDI riskini artırdığı da tek değışkenli analizde gösterilmiştir ($p<0.001$).

Kan dolaşım infeksiyonlarının artmış mortaliteyle birliktelik gösterdiğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur (9, 11, 73). Yoğun bakımlarda KDİ ile ilgili geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada mortalite oranı %42 olarak bulunmuştur (74). Yine benzer çalışmalarda KDİ ‘de atfedilen mortalite oranı %24-%35.4 olarak bildirilmiştir (14). Bu çalışmada da KDİ olan vaka grubunda kaba mortalite hızı %23.8, kontrol grubunda %3.5 olarak bulunmuştur.

Kan dolaşım infeksiyonlarında infeksiyonun kaynağı, hastalığın prognozu açısından  onemlidir. Kaynağın tespit edildiği olgularda ampirik antibiyotik seçimi daha doğru olarak yapılmakta ve dolayısıyla erken ve uygun başlanan tedavi ile mortalite ve morbidite oranında azalma görülmektedir (75). Javaloyas ve arkadaşları'nın bakteriyemilerin epidemiyolojik ve prognostik özelliklerini araştırdıkları çalışmasında, bakteriyemilerin en sık üriner sistem kaynaklı olduğu bunu, solunum sistemi ve primer bakteriyemilerin takip ettiği belirtilmiştir (76). 2007 yılında İspanya’da bir çalışmada sekonder KDİ %88 oranında çok yüksek oranda saptanmış. En sık üriner sistem ikinci sıklıkla solunum sistemi kaynak olarak gösterilmiştir (77). Türkiye’de 2011 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada KDİ kaynağı olarak pulmoner %38.3, üriner sistem %29.7, batın içi infeksiyonlar %12 olarak saptanmış (78). Bu  alışmada KDİ’nin %76.8’nin primer, %23.2’sini sekonder olduğu saptandı. Sekonder KDİ gelişen hastalarda, en sık saptanan kaynak solunum sistemi (%78) iken, ikinci sıklıkta üriner sistem olarak bulundu (%22). Sekonder KDİ oranının düşük saptamızda tüm infeksiyon odaklarının değerlendirilememesine bağlı olabileceğini düşündük.

Bu  alışmada KDİ’ye en sık neden olan etken koagülaz negatif stafilokoklar olarak saptandı ve metisilin direnci %82 oranında tespit edildi. Türkiye’de KNS’lerde metisilin direnci giderek artmaktadır. 1993 yılında  avuşoğlu ve ark.’larının yaptığı bir çalışmada KNS'larda metisilin direncini %14 iken (79), 1998 yılında  ğ n  ve ark.’larının çalışmasında bu oran %43.5 olarak bulunmuştur (80). 2008 yılında yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 50 KNS suşunun 20 (%40)' sinde metisilin direnci saptanmıştır (81). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu UHESA 2016 verilerine göre Türkiye genelinde bu oran %70 olarak tespit edilmiştir (82). Bu  alışmada KNS’lerde metisilin direnci çok daha yüksek oranda saptandı. Benzer şekilde *S. aureus* izolatlarında da metisilin direnci  onemli bir sorun oluşurmaktadır (83). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu UHESA 2016 verilerine göre Türkiye genelinde bu oran %39 olarak tespit edilmiştir (82). 2011-2014 yıllarını kapsayan Avrupa Hastalık  nleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)’nin 2015 verilerine göre de MRSA oranlarının Romanya, Macaristan, İtalya, İspanya ve Yunanistan gibi Avrupa  lkelerinde %50’nin üzerine çıktığı vurgulanmıştır. Hollanda ve

İskandinavya’da ise bu oran %5’lerin altına inmektedir (84). Bu hastanede daha önceki yıllarda yapılan bir çalışmada *S. aureus* suşlarında 2004 yılında %44 olan metisilin direnci, 2006 yılında %77 olarak bulunmuştur (85). Bu çalışmada da 2014-2016 yılları arasında izole edilen *S. aureus* suşlarının tümünde metisilin direnci saptandı. Bu çalışmada *S. aureus* suşlarında ve KNS’ lerde metisilin direncinin UHESA verilerine göre daha yüksek bulunması çalışmanın sadece 3. basamak tek merkezde yapılmış olmasına bağlıdır.

Sıklıkla KDİ etkeni olarak karşımıza çıkan *E. coli* suşlarında GSBL üretimi en önemli direnç mekanizmasıdır (86, 87). Avrupa Antimikrobiyal Direnç Gözetim Ağı (EARS-NET) 2015 verilerine göre *E. coli* izolatlarında üçüncü kuşak sefalosporin direnci Avrupa ülkelerinde İsveç %4.4, Bulgaristan’da da %38.1 olmak üzere Avrupa ülkelerinde ortalama %11.9 olarak bildirilmiştir (84). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu UHESA 2016 verilerine göre de bu oran ortalama %49 olarak saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda ise bu oran %70 olarak çok daha yüksek bulundu. Bu çalışmada *E. coli* suşlarında üçüncü kuşak sefalosporin direncinin UHESA verilerine göre daha yüksek bulunması çalışmanın sadece 3. basamak tek merkezde yapılmış olmasına bağlıdır.

Çoğu GSBL üreten *E. coli* suşlarında aminoglikozid, kinolon gibi beta laktam dışı antibiyotiklere de yüksek oranlarda direnç görülmektedir (88). ECDC 2015 verilerine göre AB ülkelerinde GSBL üreten *E. coli* suşlarında aminoglikozid direnci %5-25 oranında saptanmıştır (84). ECDC Kasım 2016 verilerine göre de *E. coli*’lerde kombine olarak üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon ve aminoglikozid direnci %4.9’dan %5.3’e yükselmiştir (89). Biz de çalışmamızda GSBL pozitif *E. coli* suşlarında aminoglikozid direncini %32 olarak saptadık. *E. coli* ayrıca *K. pneumonia*’dan sonra karbapenem direnci gösteren ikinci sıklıktaki Enterobacteriaceae üyesidir (88). Yapılan çalışmalarda Türkiye’de *E.coli* izolatlarında %4 oranında karbapenem direnci görülmüştür (90,91). Bu çalışmada *E. coli* suşlarında karbapenem direnci saptanmadı.

Bu çalışmada *K. pneumoniae*’ da üçüncü kuşak sefalosporin direnci %60 saptandı. 2013-2015 CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Surveyans ve Antibiyotik Direnç) ağı 3 yıllık Türkiye verilerine göre *K. pneumonia* suşlarında sırasıyla %56, %45, %44 oranında üçüncü kuşak sefalosporin direnci görülmüştür (92). 2013 Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) Amerika verilerine göre *K. pneumonia* suşlarında %28.8 oranında üçüncü kuşak sefalosporin direnci görülmüştür (93). 2014 yılı NHSN verilerine göre bu oran %24.1’e gerilemiştir (94).

Yine Asya, Çin ve Tayland'da yüksek direnç oranları saptanmıştır (%33.7-%40.7) (95). *K. pneumonia* suşlarında karbapenem direnci artmaktadır (96). Yunanistan, İtalya, US ve İsrail'de karbapenem direncinin yüksek olduğu ülkelerdir (96, 97). CAESAR programına göre 2013 yılında Türkiye'de bu oran %11.8 olarak verilmiştir (92). Bu çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci %8 olarak saptandı.

Acinetobacter baumannii suşlarında karbapenem direnci de tüm dünyada artış göstermektedir (92). Çiftçi ve ark.'nın 2008-2011 yıllarını kapsayan çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada, *A. baumannii* suşlarında karbapenem direnç oranlarında önemli artış gözlenmiş ve karbapenem direncinin %70'in üzerine çıktığı saptanmıştır (98). Gözütok ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada, imipenem ve meropeneme %91 oranında direnç saptarken (99), Keskin ve ark. 2014'te sırası ile imipenem ve meropeneme sırasıyla %91.5 ve %92 oranında direnç saptamışlardır (100). UHESA 2016 verilerine göre *A. baumannii* türlerinde karbapenem direnci %72 bulunmuştur (82). Çin'de 2012-2013 yıllarında yapılan bir çalışmada bu bakteride karbapenem direnci %61 bulunmuştur (101). Bu çalışmada da *A. baumannii* türlerinde karbapenem direnci %94 olarak saptandı. Bu çalışmada *A. baumannii* suşlarında karbapenem direncinin UHESA verilerine göre daha yüksek bulunması çalışmanın sadece 3. basamak tek merkezde yapılmış olmasına bağlıdır.

Pseudomonas aeruginosa suşlarında aminoglikozit, seftazidim, kinolon, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem direnci gittikçe artış göstermektedir (84). CAESAR verilerine göre Türkiye'de amikasin %11, kinolona %22, piperasilin tazobaktama %27, seftazidime %26 ve karbapenem'e %33 oranında direnç görülmektedir (102). Bizim çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarında amikasin direnç saptanmadı. Piperasilin tazobaktam direnci %33, seftazidim direnci %23 olarak bulundu. Karbapenem direnci %16.7 idi. UHESA 2016 verilerine göre *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem direnci %36 olarak bildirilmiştir (82). Kinolonlardan siprofloksasine direnç saptanmadı ancak levofloksasine direnç %16.7 olarak bulundu. Ayrıca *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direnci tüm dünyada ciddi bir sorun haline gelmiştir (103). Bu çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında kolistin direncine rastlanmadı.

Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların önde gelen nedenleri arasında olan enterokoklar da yer almaktadır. 2003-2008 yıllarında Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada vankomisin dirençli enterokok (VRE) oranının giderek arttığı vurgulanmış ve % 5.1 olarak bildirilmiştir (104). 2011-2013 tarihleri arasında Türkiye'de yapılan bir çalışmada *E.*

faecalis'te 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 0, % 0.6, % 0.4 ve teikoplanin direnci % 0.5, % 0.6, % 0.7 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). *E. faecium*'da ise 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 17, % 14, % 7 ve teikoplanin direnci % 17, % 13, % 5 olarak bulunmuş olup her iki antibiyotik için 2011-2012 yılları arasında anlamlı bir değişiklik saptanmazken 2012-2013 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (105). Bu çalışmada *E. faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmadı. *E. faecium*'da ise vankomisin direnci %14.3 teikoplanin direnci %13.3 olarak bulundu. UHESA 2016 verilerine göre ülkemizde VRE oranı %13.3'dür (82).

Kandida türleri, nozokomiyal KDI arasında dördüncü sırada, yoğun bakım KDI arasında üçüncü sırada yer almaktadır (11). Bu çalışmada üçüncü sıklıkta KDI etkeni olarak *Candida* türleri saptandı. Yapılan çalışmalarda kandidemilerden en sık izole edilen tür *C. albicans*'tır (106) ve albicans-dışı kandida türleri içindeyse sıklıkla *C. parapsilosis*, *C. glabrata* veya *C. tropicalis* yer almaktadır (107- 112). Bu çalışmada da benzer şekilde *C. albicans* en fazla oranda izole edilen türdür. İkinci sıklıkta ise aynı oranlarda izole edilen *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* bulunmaktadır.

Bu çalışmada 21 adet *C. albicans* suşunun sekizinde antifungal duyarlılığı bakılamamıştır. EUCAST 2017 önerilerine göre, duyarlılık çalışılan 13 *C. albicans*'tan dokuzu flukonazole duyarlı, dördünde flukonazole direnç saptandı (%30.8) (113). 11 adet albicans dışı türlerin iki tanesi flukonazole duyarlı bulundu. Sonuç olarak tüm *Candida* türlerinde flukonazol direnci %40 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Kuzucu ve ark. yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada, tüm *Candida* türlerinde % 14 oranında flukonazol direncine rastlamışlardır (114). 2010-2011 yıllarında Danimarka'da yapılan bir çalışmada tüm *Candida* türlerinde flukonazol direnci %33.3 olarak bulunmuştur (115). Yıllar içinde *Candida* türlerinde flukonazol direncinde artış görülmesi ve çalışmamızın yukarıda bahsedilen çalışmalara göre daha yakın zamanda yapılmasına bağlı olarak daha yüksek oranda flukonazol direnci görüldüğünü düşündük.

Bu çalışmada KDI insidansını %0.43 olarak bulundu. DM, APACHE 2 skorunun > 16 olması, antibiyotik kullanma öyküsü ve yedi gün ve üzerinde SVK varlığı bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. KDI epidemiyolojisinin ve risk faktörlerinin bilinmesi, KDI'nin erken tanı ve tedavisine katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi Hastanesi'nde Nisan 2014- Nisan 2016 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmada KDI insidansı, etken mikroorganizmalar ve risk faktörleri araştırıldı.

2. Kan kültüründe üremesi olan 311 hasta vaka grubunu, aynı tarihlerde aynı serviste yatan aynı yaş grubunda kan kültüründe üremesi olmayan 311 hasta da kontrol grubunu oluşturdu.

3. İki yıllık çalışma süresi içinde çalışmanın yapıldığı hastanede 72.325 yatan hasta ve 376.058 gün yatış süresi saptandı.

4. Bu çalışmada KDI insidans hızı %0.43, KDI insidans dansitesi 0.083/1000 hasta günü olarak bulundu.

5. Kan dolaşım sistemi enfeksiyonu gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörleri tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, diyabet, kanser gibi altta yatan hastalıklar, nötropeni varlığı, üriner katater varlığı, santaral venöz katater varlığı, APACHE 2 skorunun 16 ve üzerinde olması, yedi gün ve üzerinde antibiyotik kullanımı, 10 gün ve üzerinde hastanede yatışın bulunması, son 90 gün içinde hastanede yatış öyküsü olması ayrıca SVK, trakeostomi, entübasyon, idrar sondası kullanımı ve kemoterapi süresinin yedi gün ve üzerinde olması KDI için risk faktörleri olarak bulundu.

6. Çok değişkenli analizde ise, antibiyotik kullanma öyküsü [odds ratio (OR): 75.377, %95 güven aralığı (GA): 6.156-922.990 $p<0.001$], APACHE 2 skorunun ≥ 16 olması (OR: 11.750, %95 GA: 1.778-77.649, $p=0.011$), diyabet (OR: 18.850, %95 GA: 1.150-380.976, $p=0.040$) ve yedi gün ve üzerinde kateter varlığı olması (OR: 8.400, %95 GA: 1.468-48.053 $p=0.017$), KDI için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

7. Kan dolaşım infeksiyonu etkeni olarak en sık koagölaz negatif stafilokok, ikinci sıklıkla GSBL pozitif *E. coli* ve üçüncü sıklıkta *Candida* türleri olarak bulundu.

8. Hem *S. aureus* hem de KNS'deki metisilin direncinin fazla olması dikkat çekicidir.

9. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında karbapenem direncinin %94 olması önemli bir sorun oluşturmaktadır.

10. KDI'e bağlı kaba mortalite hızı %23.8 olarak saptanmıştır.



KAYNAKLAR

1. Buetti N, Atkinson A, Marschall J, Kronenberg A, Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS). Incidence of bloodstream infections: a nationwide surveillance of acute care hospitals in Switzerland 2008-2014. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013665.
2. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE ve ark. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791- 797.
3. Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 1-12.
4. Akalın H, Özakın C, Erener B ve ark. BACTEC otomatize kan kültür sistemi ile 1993-96 yıllarında alınan sonuçların değerlendirilmesi. 8 Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 1997, Antalya. Kongre Program ve Özet Kitabı, s:505.
5. Vincent JL, Rello J, and EPIC II Group of Investigators. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; 302 (21): 2323–2329.
6. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1118–1126.
7. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, Reller LB, Weinstein MP. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010 123(9):819-828.
8. Kılıç D, Kurt H, Tekeli E ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif aerob basillerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Enfeksiyon Derg* 1994; 8: 55-8
9. Çelen MK, Ayaz C, Geyik MF ve ark. Hastane kökenli gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *Ankem Derg* 2006; 20:148-51

10. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001 15;32(8):1162-1171.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–317.
12. Diekema DJ, Beekmann S, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3655–3660.
13. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 492–500.
14. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Risk Factors, Outcomes, and the Influence of Methicillin Resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect Dis*. 2008 1;198(3):336-433.
15. Fournier PE, Richet H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* Health Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 692-699.
16. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136(11): 834-44.
17. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The Attributable Mortality and Costs of Primary Nosocomial Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:976–981.
18. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Vassilakopoulos T, Paniara O, Roussos C, et al. Risk factors for and influence of bloodstream infections on mortality: a 1-year prospective study in a Greek intensive care unit. *Epidemiol Infect* 2009; 137:727-735.

19. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson P, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteriemic critical illness: the Bacteremia Study in Intensive Care (BASIC). *J. Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1276-1285.
20. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser V, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest* 2000; 118; 146-155.
21. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of Primary and Catheter- Related Bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1584-90
22. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244(5): 379–386.
23. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM ve ark. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care* 2011; 15 (3):169.
24. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):387–395.
25. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2): 760-766.
26. Aygün G. Sepsis tanısı. *Ü Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri* 2006 : 51-60
27. Garner JS, Jaris WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.

28. Centers for Disease Control and Prevention. "Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection)." *Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention* 4 (2016): 1-32.
29. Horan TC, Andrus M, and Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types 165 of infections in the acute care setting". *Am J Infect Control* 2008; 36(5):309- 332.
30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance. *Study Clin Infect Dis* 2004; 39 (3): 309-317.
31. Valles J, Ferrer R. Bloodstream Infection in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23(3):557-569.
32. Munoz P, Fernandez A, Rodriguez-Creixems M, Bouza E. Gram-negative bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (1): 10-14.
33. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP . Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin microbiol Rev* 1997; 10(3): 444-465.
34. J.Rello. "Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit" In: J.Rello, M. Kollef, E. Díaz, A.Rodríguez editors. *Infectious Diseases in Critical Care*. 2nd edition. Germany: Springer pres 2007; 292-302.
35. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31(4): 1250-1256.
36. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617–624.
37. Avecillas JF, Mazzone P, Arriaga AC. A rational approach to the evaluation and treatment of the infected patient in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003; 24 (4): 645-669

38. Tanyel E, Taşdelen N, Sarıkaya-Genç H, Necla Tülek. Escherichia coli bakteriyemisi olan olguların değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2008; 21(3): 109-111.
39. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P.. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18(6): E170-176.
40. Laupland KB, Kibsey PC, Gregson DB, Galbraith JC. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiology & Infection* 2013; 141(1): 174-180.
41. Karchmer, Adolf W. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clinical infectious diseases* 2000; 31(4): 139-143.
42. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, Velasques G, Srulevitch-Chin E, Hubbard M, Hirschman SZ. Bloodstream infections in the elderly. *The American journal of medicine* 1989; 86(4): 379-384.
43. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. *Virulence* 2016; 7(3): 341-352.
44. Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, Chang HH, Ryu SY, Kim YS, Jung SI, Shin SY, Oh HB, Lee YS, Chung DR, Lee NY, Peck KR. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *Journal of Korean medical science* 2010; 25(7): 992-998.
45. Mehl A, Åsvold BO, Lydersen S, Paulsen J, Solligård E, Damås JK, Harthug S, Edna TH. Burden of bloodstream infection in an area of Mid-Norway 2002-2013: a prospective population-based observational study. *BMC infectious diseases* 2017; 17(1): 205.
46. Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schønheyder HC, Søgaard OS. Risk and Prognosis of Bloodstream Infections among Patients on Chronic Hemodialysis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10(4):e0124547.

47. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2576–2582.
48. Kara Ö, Zarakolu P, Aşçıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y, Akova M. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infectious Diseases* 2015; 47(10): 686-693.
49. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 2008; 138(35-36): 512-519.
50. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, ve ark. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553–591.
51. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, ve ark. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906–1912.
52. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence a reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabete. *Diabetes* 1978; 27: 677–681.
53. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, ve ark. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
54. Süner A, Karaoğlu İ, Mete AÖ, Namıduru M, Boşnak V, Baydar İ. Assessment of bloodstream infections and risk factors in an intensive care unit. *Turk J Med Sci* (2014) 44: 1243-1250.
55. Zhang X, Tong MM, Zhang MZ, Zhu HP. Risk factors of nosocomial bloodstream infections in surgical intensive care unit. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 16682-16687.
56. Wang W, Jiang T, Zhang W, Li C, Chen J, Xiang D, Chen W. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: 4 years of collection. *American Journal of Infection Control* 2017; 45(1): 59-64.
57. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, Samra Z, Perez S, Lev B, Weinberger M. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with

- Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *Journal of Hospital Infection* 2006; 64(3): 282-287.
58. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N, Narendra D, Quist J. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization—A retrospective study. *British Journal of Medical Practitioners* 2013; 6(2): 7-13.
59. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, Alkatib S, Tansek R, Chaudhry K, Zhao JJ, Pogue JM, Kaye KS. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control* 2015; 43(7): 719-723.
60. Erdem D, Akan B, Kanyılmaz D, Demirelli G, Eşingen SU, Örnek D, Sözen İ, Doğanay M. The association between total parenteral nutrition and central line-associated bloodstream infection. *Acta Medica Mediterranea* 2015; 31: 1163.
61. Shah H, Bosch W, Thompson KM, Hellinger WC. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *Neurohospitalist* 2013; 3(3): 144–151.
62. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence* 2016; 7(3): 298-308.
63. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolakou H, Mavroudis D, Georgoulas V, Rolston KV, Kontoyiannis DP, Galanakis E, Samonis G. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* 2004; 32(2): 65-71.
64. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: 291- 298.
65. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1431-1438.

66. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, Ahmetagic S, Tihic N, Hadzagic H. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Materia socio-medica* 2014; 26(1): 7-11.
67. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, Bartoloni A, Losito AR, Corcione S, Bartoletti M, Mantengoli E, Saffioti C, Pagani N, Tedeschi S, Spanu T, Rossolini GM, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viale P, Viscoli C, Tumbarello M. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21(12): 1106-e1.
68. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerging infectious diseases* 2004; 10(1): 76.
69. Yung-Cheng S, Lu-Chih K, Chao-Hsiung L, Wen-Han C, Chung-Lieh H, Chih-Cchih T, Ming-Yuan H. Antimicrobial-Resistant Bacteremia in the Elderly: Risk of Previous Hospitalization. *International Journal of Gerontology* 2017; 11(1): 27-30.
70. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *Journal of hospital infection* 2009; 73(2): 143-150.
71. Nguyen ML, Toy B, Kanji S, Zvonar R. Risk Factors for and Outcomes of Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species at a Canadian Tertiary Care Hospital. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2015; 68(2): 136.
72. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, Hart GK, Korman TM, Mayall BC, Johnson PD, Bellomo R. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care* 2011; 15(2): 100.

73. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Church DL, Ross T, Gregson DB. Intensive care unit acquired bloodstream infections in a regional critically ill population. *Journal of Hospital Infection* 2004; 58(2): 137–145.
74. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, ve ark. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1118–1126.
75. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia: a 10-year study in a community hospital. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(6): 436-41
76. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, Serrate G, Freixas N, Morera MA, Font B, Bella F, Segura F, Garau J. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *Journal of infection* 2008; 56(1): 27-34.
77. Sevim E, Çelik İ, Karlıdağ GE. Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal Sepsiste Mortalite İçin Risk Faktörleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16(2): 71-77.
78. Çavuşoğlu Ş, Sakarya S, Keskin K ve ark. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklar ve çeşitli gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Dergisi* 1993;7(2):75.
79. Ögünç D, Vural T, Çolak D ve ark. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1998; 12 (2):157-60.
80. Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman-Al F, Yıldız A. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008; (65): 61-66.
81. T.C Sağlık bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Özet Raporu 2016.https://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/mikrobiyoloji_db/duyuru/2017/2016_yili_ulusal_hastane_enfeksiyonlari_ozet_raporu.pdf internet adresinden alındı.

82. Çetinkaya Şardan Y. MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 205-217.
83. European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC). Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2015.
84. Sacar S, Sayin Kutlu S, Turgut H, Cevahir N, Hircin Cenger D, Tekin K. Epidemiology and associated factors for nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary-care hospital. *Epidemiology & Infection* 2010; 138(5) : 697-701.
85. D’Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type b-lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 305- 317.
86. Rossolini GM, D’Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(1):33-41.
87. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, Wilson LE, Vaeth E, Lynfield R, Shaw KM, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. *JAMA* 2015; 314: 1479-1487.
88. EARS-Net surveillance data November 2016.
89. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence* 2016; 7(3): 252-266.
90. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, Yaman A, Yuce A, Zarakolu P; Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey- a report from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) Program. *Journal of Chemotherapy*, 2007; 19(6): 650-657.
91. WEB_1. Yrd. Doç. Dr. Onur KARATUNA internet sitesi.
http://tmc-online.org/images/37_kongre/Onur_KARATUNA.pdf internet adresinden alındı.
14-20 Kasım 2016.
92. Sievert, Dawn M., et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at

the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 34.1 2013; 34(1): 1-14.

93. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *infection control & hospital epidemiology* 2016; 37(11): 1288-1301.
94. Huang CC, Chen YS, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, Lu PL, Liu CE, Chen YH, Wang JH, et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacteriaceae isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 4-10.
95. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 821-830.
96. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:413-431.
97. Çiftçi İH, Aşık G. Acinetobacter Baumannii'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg* 2011; 25(3): 196-207.
98. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane infeksiyonu etkeni Acinetobacter baumannii suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2013; 27:7-12.
99. Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, Öcal D. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında beta-laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:365-76.

- 100.Chang Y, Luan G, Xu Y, Wang Y, Shen M, Zhang C, Zheng W, Huang J, Yang J, Jia X, Ling B. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a Chinese teaching hospital. *Frontiers in microbiology* 2015; 6: 910.
- 101.WHO Regional Office for Europe. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. *Ann Rep* 2014
- 102.Jean SS, Lee WS, Yu KW, Liao CH, Hsu CW, Chang FY, Ko WC, Chen RJ, Wu JJ, Chen YH, Chen YS, Liu JW, Lu MC, Lam C, Liu CY, Hsueh PR. Rates of susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically important bacteria collected from intensive care units in 2007: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(6): 969-976.
- 103.Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 24-8.
104. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres, *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(1): 28-32.
105. Ağuş N, Şirin MC, Yılmaz N, Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Yılmaz Hancı S, Bayram A, Akgüre N, Çokpınar F. Klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direncinin yıllar içindeki değişimi. *ANKEM Derg* 2014; 28(4): 119-123.
- 106.Saraçlı MA. Mantar Hastalıklarının Patogenezi. Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA, Tıbbi Mikrobiyoloji (Çeviri editörü: Ahmet Başustaoğlu). 6. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010, 679-688.
- 107.Pfaller MA, Dielema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, The SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of candida species isolated from pediatric and adult patients with blood stream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 852-856.

- 108.Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37(5): 634-643.
- 109.Phaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J Clin Microbiol* 1998; 36(7): 1886- 1889.
- 110.Comert F, K lah C, Aktas E. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50(1): 52-57.
- 111.St-Germain G, Laverdie M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, No l G. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001;39(3):949- 953.
- 112.G ltekin B, Eyig r M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *Ankem Derg* 2010; 24(4):202-208.
- 113.EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 8.1 valid from 2017-03-01.
- 114.Kuzucu  , Yetkin G,  alışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg* 2007; 29(2): 115-119.
- 115.Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Leitz C, Lemming LE, Nielsen L, Olesen B, Rosenvinge FS, Röder BL, Sch nheyder HC. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(8): 343-353.

8. EKLER

KAN DOLAŞIM ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:...../...../.....

KİŞİSEL BİLGİLER			
Ad-Soyad :		Dosya No:	
Yaş :		Cinsiyet :	
Yattığı Servis :			
İNRİNSİK RİSK FAKTÖRLERİ			
DM :		Malignite :	
HIV/AIDS :		Son 6 Ayda Hastanede Yatış :	
Organ Nakli :			
Böbrek Yetmezliği			
Nötropeni : yok 101-500 <100			
Süresi :			
Splenektomi :			
ANTİBİYOTİK KULLANMA ÖYKÜSÜ			
Son bir ay içinde / Süre			
Kullanılan Antibiyotik Türü		Antibiyotik Başlama Endikasyonu	
Penisilinler B-Laktam/B-laktamaz inhibitörleri Sefalosporinler Karbapenemler Gliopeptitler Aminoglikozid Makrolidler Tetrasiklin Tigesiklin Kloromfenikol Kinolon Rifampin		Pnömoni ÜSİ Deri, yumuşak doku enfeksiyonu Bakteriyemi CAİ SSS enfeksiyonu Ampirik	
SAĞLIK BAKIMI İLİŞKİLİ FAKTÖRLER			
Son 90 gün içinde 2 gün veya daha fazla hospitalizasyon			
Diyaliz			
Geçirilmiş cerrahi			
Kurumlar arası transfer			
İnvazif işlemler			
MV: /süre		KT: /süre	Entübasyon: /süre
TPN: /süre		Trakeostomi: /süre	İdrar sondası: /süre
Katater türü : /süre		Kan Transfüzyonu: /süre	

RİSK DEĞERLENDİRME					
APACHE II skoru					
KAN KÜLTÜRÜ					
Üreyen Mikroorganizma			Antibiyogram		
BAKTERİYEMİ KAYNAĞI					
Primer			Sekonder		
Kullanılan Antibiyotik			Doz / süre		
Antibiyotik Başlama Zamanı			Uygun Tedavi		
Antibiyotik değişikliği yapıldı mı?	var	yok	Kullanılan antibiyotik	doz/süre	
Sonuç	ex	sağ kalım	Atfedilen ölüm	var	yok