

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR, ANTİBİYOTİK DUYAKLILIKLARI VE NOZOKOMİYAL BAKTERİYEMİ ETKENLERİ

Nisel YILMAZ*, Şükran KÖSE*, Neval AĞUŞ*, Gülfem ECE*, Gülgün AKKOÇLU*,
Cenk KIRAKLI**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Servisi, İZMİR

ÖZET

Bakteriyel sepsis, özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti empirik tedavide klinisyene yol gösterici olmaktadır. Bu çalışmada YBÜ'sinde yatan, hastane infeksiyonu (HI) tanısı alan ve almayan hastaların kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 2008 yılında YBÜ'de yatmış olan hastalardan 251'inin kan kültüründe etken olarak saptanan üreme olmuştur. Bu hastaların 66'sına (% 26) nozokomiyal bakteriyemi tanısı konmuştur. Kan kültürlerinde en sık koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) izole edilmiş olup onu *Staphylococcus aureus* izlemiştir. HI etkeni olarak izole edilen stafilokok suşlarının tamamı metisiline dirençli saptanırken, HI etkeni olmayan suşlarda metisiline direnç oranı KNS'de % 67, *S.aureus*'da % 39 bulunmuştur ($p<0.05-0.01$). HI etkeni olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları % 56 ve % 63 olarak saptanırken, HI etkeni olmayan suşlarda % 43 ve % 45 olarak bulunmuştur. YBÜ'deki hastaların kan kültürlerinden izole edilen pek çok bakteride HI etkeni suşlarda direnç daha yüksek bulunmuş, bu yükseklik KNS'de metisilin ve levofloksasin ($p<0.05$); *S.aureus*'da metisilin, eritromisin, klindamisin, levofloksasin ve fusidik asit ($p<0.01$), enterokok suşlarında vankomisin için ($p<0.05$) anlamlı derecede bulunmuştur. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanımı sağlanmalı ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması konusunda eğitim verilmelidir.

Anahtar sözcükler: hastane infeksiyonu, kan kültürü, sürveyans, yoğun bakım

SUMMARY

Microorganisms Isolated from Blood Cultures of Intensive Care Unit Patients, their Antimicrobial Susceptibility and Etiological Agents in Nosocomial Bacteremia

Bacterial sepsis is one of the major morbidity and mortality causes particularly for the intensive care unit (ICU) patients. The susceptibility patterns of the bacterial agents causing sepsis are helpful for the clinician in empirical treatment. In this study the identification and antimicrobial susceptibility of various strains isolated from blood cultures of ICU patients with or without nosocomial infection were evaluated. In 2008, 251 patients' blood cultures were positive at ICU in our hospital. Sixty-six (26 %) of these patients were diagnosed as having nosocomial infections. Coagulase-negative staphylococcus (CNS) were isolated mostly and *Staphylococcus aureus* secondly from these blood cultures. Methicillin resistance among non-nosocomial CNS isolates was 67 % and among *S.aureus* isolates was 39 % but all of staphylococci isolated from hospital infection cases were methicillin resistant ($p<0.05-0.01$). The extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) rates were found as 56 % and 63 % in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains, and in non-nosocomial strains these rates were 43 % and 45 %, respectively. The resistance rates of most of nosocomial infection strains were found higher than non-nosocomial strains and the differences reached to significance for methicillin and levofloxacin in CNS ($p<0.05$); for methicillin, erythromycin, clindamycin, levofloxacin and fusidic acid in *S.aureus* ($p<0.01$), and for vancomycin in enterococci ($p<0.05$). As a conclusion, these data showed us the high antimicrobial resistance rates in our hospital and pointed out the importance of appropriate antibiotic use and infection control measures.

Keywords: blood culture, hospital infection, intensive care unit, surveillance

Yazışma adresi: Nisel Yılmaz. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tel.: (0232) 469 69 69/1792

e-posta: niseloz@yahoo.com

Alındığı tarih: 11.09.2009, revizyon kabulü: 24.12.2009

*24. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.62 (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

GİRİŞ

Nozokomiyal infeksiyonlar (hastane infeksiyonları, Hİ) hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olup özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gibi yüksek riskli alanlarda yatan hastalarda ciddi tehdit oluşturmaktadır⁽⁵⁾. YBÜ’de yatan hastalar çeşitli invazif girişimler yapılmasından, genel durum bozukluğundan, uzun hastanede yatış süresi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılmasından dolayı direçli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlara yakınlık göstermektedirler^(4,22). Nozokomiyal infeksiyonlar hastanede yatan hastaların yaklaşık % 2-18’inde meydana gelirken, YBÜ’de yatan hastalarda bu oran % 54’e kadar yükselmektedir⁽⁵⁾. YBÜ’de yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyon gelişme oranı diğer kliniklerde yatan hastalara göre 5-10 kat daha fazladır⁽²²⁾. YBÜ’lerinde gelişen hastane infeksiyonlarının etkenleri hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı YBÜ’leri arasında farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca, nozokomiyal bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir.

Bu nedenle her ünitenin düzenli sürveyans yapması gerekmektedir. YBÜ’lerinde gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisine hemen başlamak mortalite ve morbidite açısından oldukça önemlidir. Kollef ve ark.⁽¹¹⁾ YBÜ’de yatan hastalara uygunsuz antibiyotik kullanımının tek başına mortaliteye etki eden bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle empirik tedaviye yol gösterici olması bakımından, ortaya çıkan bu değişikliklerin her merkez için sürekli belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmadaki amacımız 2008 yılı boyunca hastanemiz YBÜ’de yatan, nozokomiyal bakteriyemi tanısı alan ve almayan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemek ve karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1000 yatak kapasiteli olup hastanemizde 10

yataklı dahiliye YBÜ, 10 yataklı cerrahi YBÜ ve 20 yataklı Anestezi ve Reanimasyon YBÜ olmak üzere toplam 40 yataklı YBÜ bulunmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültür şişeleri BacTAlert 3D otomatize kan kültür sisteminde (BioMerieux, Fransa) inkübe edilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren şişelerden % 5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen blue besiyerlerine ekimler yapılmış, üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemlerin⁽¹³⁾ yanında Vitec-2 tam otomatize identifikasyon cihazında (BioMerieux, Fransa) identifiye edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre yapılmış ve CLSI kriterlerine göre yorumlanmıştır⁽²⁾. Seftazidim-seftazidim klavulanik asit ve sefotaksim-sefotaksim klavulanik asit diskleri arasındaki zon çapı farkı 5 mm ve üzeri olan suşlar genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif olarak yorumlanmıştır. İzole edilen mantarların antifungal duyarlılıklarına bakılmamıştır.

Nozokomiyal bakteriyemi tanımlanmasında CDC kriterleri uygulanmıştır⁽⁸⁾. Buna göre hastaneye yatışta hiçbir infeksiyonu olmayan bir hastada hastaneye yatmasından en erken 48 saat sonra alınan kan örneklerinde klinik olarak önemli kültür pozitifliğinin olması nozokomiyal bakteriyemi olarak tanımlanmıştır. Tanı infeksiyon kontrol komitesi tarafından laboratuvara dayalı aktif sürveyans yapılarak konmuştur. İntravasküler katetere bağlı bakteriyemi de nozokomiyal bakteriyemi olarak kabul edilmiştir. Bakteriyemi epizodu bir bakteriyemi dönemi olarak değerlendirilmiştir. Bir önceki pozitif kan kültüründen 48 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni bakteremik epizod olarak isimlendirilmiştir. Bununla beraber; bir hastadan, aynı kaynaktan aynı organizmanın tekrar izolasyonu, kültür 48 saatten daha uzun sürede alınmış olsa bile, bu tek epizod olarak kabul edilmiştir. Bir bakteriyemik epizodda birden fazla mikroorganizmanın izolasyonu polimikrobiyal bakteriyemi olarak isimlendirilmiştir. Aynı anda alınan kan kültürlerinden yalnızca birinde cilt florasına ait bir mikroorganizma üretilmişse bu kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Aynı şekilde hastadan tek kan kültürü gönderilmiş ve koagülaz negatif stafilkok (KNS) üretilmişse, ayrıca hastanın klinik tablosu ile uyumlu

değilse bu sonuç da kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Kontaminasyon olarak kabul edilen suşlar değerlendirilmemiştir. Antibiyotik duyarlılık incelemelerinde orta duyarlı olanlar dirençli olarak yorumlanmış ve aynı hastadan üreyen aynı duyarlılığa sahip bakterilerden sadece biri değerlendirmeye alınmıştır.

Hİ etkeni olan ve olmayan etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında χ^2 veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

2008 yılında hastanemiz YBÜ'lerine toplam 3233 hasta yatışı olmuş, hastaların toplam yatırılan gün sayısı 15150 gün bulunmuştur. Bu hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına 3121 kan kültürü gönderilmiştir. Laboratuvara gelen kan kültürlerinin 2183'ünde (% 70) üreme olmamış, 491'indeki (% 16) üremeler kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. 251 hastaya ait 447 (% 14) kan kültüründe etken olarak değerlendirilen üreme saptanmıştır. Bu hastaların 26'sında (% 10) polimikrobiyal (iki mikroorganizma) üreme olup, 225'inde (% 90) tek ve aynı özelliklere sahip mikroorganizmalar üremiştir. Kan kültüründe üreme saptanan 251 hastanın 66'sı (% 26) Hİ tanısı almıştır. Hastaların 230'unda (% 92) tek bakteriyemik atak saptanırken, 21'inde (% 8) iki atak görülmüştür. YBÜ'de yatan nozokomiyal bakteriyemi tanısı alan ve almayan hastaların kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda, 26 polimikrobiyal üreme görülen hastalardan izole edilen 52 mikroorganizma ile aynı özelliklere sahip üreme saptanan 225 hastaya ait mikroorganizmalardan biri olmak üzere toplam 277 etken mikroorganizma değerlendirilmiştir. Tüm kültürlerde Gram pozitif kok oranının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Kan kültüründe üreme saptanan 277 etkenin 176'sından (% 64) Gram pozitif kok, 96'sından (% 35) Gram negatif bakteri, 5'inden (% 2) maya mantarı üremiştir. Gram pozitif kokların % 57'sini KNS, % 24'ünü *Staphylococcus aureus*, Gram negatif bakterilerin % 31'ini

Tablo 1. YBÜ'de yatan nozokomiyal bakteriyemi tanısı alan ve almayan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar [n (%)]*.

Etken	Hİ etkeni		Toplam
	Hİ etkeni	Hİ etkeni olmayan	
Gram pozitif bakteriler	30 (45)	146 (69)	176 (64)
KNS	12 (40)	88 (60)	100 (57)
S.aureus	12 (40)	31 (21)	43 (24)
Enterococcus spp.	6 (20)	19 (13)	25 (14)
Streptococcus spp.	0	8 (5)	8 (5)
Gram negatif bakteriler	32 (48)	64 (30)	96 (35)
E.coli	9 (28)	21 (33)	30 (31)
Klebsiella spp.	8 (25)	11 (17)	19 (20)
Enterobacter spp.	1 (3)	4 (6)	5 (5)
P.aeruginosa	5 (16)	8 (13)	13 (14)
A.baumannii	7 (22)	17 (27)	24 (25)
Diğer	2 (6)	3 (5)	5 (5)
Maya	4 (6)	1 (0.5)	5 (2)
Toplam	66	211	277

*Koyu satırlardaki oranlar dikey toplam içindeki, açık, satırlardaki oranlar grup içindeki oranlardır.

Escherichia coli, % 25'ini *Acinetobacter baumannii* oluşturmuştur. Nozokomiyal bakteriyemi saptanan hastalarda Gram pozitif kok ve Gram negatif bakteriler yakın oranlarda bulunmuş, 66 hastanın % 45'inde Gram pozitif kok, % 48'inde Gram negatif bakteri, % 6'sında maya üremiştir. Gram negatif bakteri üremelerinde Hİ etkenlerinin oranı (32/96, % 33), Gram pozitif koklardankinden (30/176, % 17) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Hİ etkeni Gram pozitif koklarda KNS ve *S.aureus* eşit sayıda görülmüş ve tümünde metisiline direnç saptanmıştır. Nozokomiyal bakteriyemi saptanan hastaların 18'inde (% 27) katetere bağlı infeksiyon olduğu tespit edilmiştir. Katetere bağlı gelişen bakteriyemilerde etkenler: 2 KNS, 2 *S.aureus*, 2 *Enterococcus* spp., 2 *E.coli*, 2 *Klebsiella* spp., 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *A.baumannii*, 2 diğer Gram negatif bakteriler, 2 maya olarak belirlenmiştir.

YBÜ'de yatan Hİ tanısı alan ve almayan hastaların kan kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir. Metisiline direnç oranı Hİ etkeni olan KNS ve *S.aureus* suşlarında % 100, Hİ etkeni olmayan KNS'de % 67, *S.aureus*'da % 39 olarak bulunmuştur ($p < 0.05-0.01$). KNS ve *S.aureus* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol ve fusidik asit direncinin diğer antibiyotiklerden düşük olduğu dikkati çekmektedir. GSBL oranları Hİ

Tablo 2. Kan kültüründe üreyen Gram pozitif koklarda antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotik	KNS		S. aureus		Enterococcus spp.	
	Hİ etkeni (n: 12)	Hİ etkeni olmayan (n: 88)	Hİ etkeni (n: 12)	Hİ etkeni olmayan (n: 31)	Hİ etkeni (n: 6)	Hİ etkeni olmayan (n: 19)
Metisilin	12 (100)*	59 (67)	12 (100)**	12 (39)		
Penisilin	12 (100)	73 (83)	12 (100)	22 (71)	6 (100)	14 (74)
Ampisilin					4 (67)	12 (63)
Eritromisin	11 (92)	55 (63)	11 (92)**	8 (26)		
Klindamisin	10 (83)	45 (51)	11 (92)**	7 (23)		
Levofloksasin	10 (83)*	35 (40)	11 (92)**	7 (23)	5 (83)	16 (84)
TMP-SMX	5 (42)	25 (28)	4 (33)	5 (16)		
Fusidik asit	7 (58)	24 (27)	8 (67)**	6 (19)		
Vankomisin	0	0	0	0	3 (50)*	0

* $p<0.05$, ** $p<0.01$: Hİ etkeni suşlarda direnç yüksekliğinin anlamlılık derecesi.

Tablo 3. Kan kültüründe üreyen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotik	E. coli		Klebsiella spp.		P.aeruginosa		A.baumannii	
	Hİ etkeni (n: 9)	Hİ etkeni olmayan (n: 21)	Hİ etkeni (n: 8)	Hİ etkeni olmayan (n: 11)	Hİ etkeni (n: 5)	Hİ etkeni olmayan (n: 8)	Hİ etkeni (n: 7)	Hİ etkeni olmayan (n: 17)
Ampisilin	8 (89)	17 (81)						
Sefazolin	7 (78)	14 (67)	8 (100)	10 (91)				
Sefuroksim	6 (67)	10 (48)	8 (100)	9 (82)				
Seftazidim	6 (67)	9 (43)	8 (100)	6 (55)	4 (80)	4 (50)	6 (86)	14 (82)
Sefepim	6 (67)	8 (38)	7 (88)	4 (36)	4 (80)	4 (50)	6 (86)	13 (76)
Piperasilin-tazobaktam	5 (56)	8 (38)	6 (75)	4 (36)	4 (80)	4 (50)	5 (71)	12 (71)
Sefoperazon-sulbaktam	5 (56)	8 (38)	6 (75)	4 (36)	4 (80)	3 (38)	4 (57)	9 (53)
Amikasin	2 (22)	2 (10)	1 (13)	2 (18)	3 (60)	1 (13)	4 (57)	6 (35)
Gentamisin	6 (67)	8 (38)	4 (50)	7 (64)	4 (80)	4 (50)	4 (57)	10 (59)
TMP-SMX	6 (67)	17 (81)	4 (50)	7 (64)				
Siprofloksasin	5 (56)	19 (90)	6 (75)	7 (64)	3 (60)	5 (63)	5 (71)	12 (71)
İmipenem	0	0	0	0	2 (40)	1 (13)	3 (43)	7 (41)
Meropenem	0	0	0	0	3 (60)	0	5 (71)	6 (35)
GSBL pozitif	5 (56)	9 (43)	5 (63)	5 (45)				

etkeni olmayan *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında % 43 ve % 45 olarak belirlenmiştir. Nozokomiyal bakteriyemi etkeni suşlarda ise bu oranlar, sırasıyla, % 56 ve % 63'e yükselmiş, fakat bu farklar anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kan kültüründe üreyen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında karbapenem direnci görülmezken non-fermentatif bakterilerde direnç saptanmıştır. Hİ etkeni olmayan *P.aeruginosa*'da meropeneme direnç görülmezken imipeneme 8 suştan birinde direnç saptanmıştır. Nozokomiyal bakteriyemi etkeni 5 *P.aeruginosa* suşundan ikisinde imipenem, üçünde meropenem direnci saptanmıştır. *A.baumannii* suşlarının yaklaşık yarısında karbapenemlere direnç bulunmuştur. Hİ etkeni olan ve olmayan suşların antibiyotiklere direnç oranları karşılaştı-

tırıldığında Hİ etkeni suşların direnç oranları daha yüksek görülmekle beraber KNS için metisilin ve levofloksasin ($p<0.05$), *S.aureus* için metisilin, eritromisin, klindamisin, levofloksasin ve fusidik asit ($p<0.01$) ve enterokok suşlarında vankomisin ($p<0.05$) direnci dışındaki farklar anlamlı bulunmamıştır.

Hİ etkeni Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç Hİ etkeni olmayan suşlara göre genellikle daha yüksek bulunmuş olsa da, suş sayılarının küçüklüğü nedeniyle anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Sürveyans, infeksiyon kontrolünün ana

prensiplerinden biridir. Yoğun bakım gibi riskli hastaların olduğu ünitelerdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek empirik tedavide yol gösterici olmanın yanında hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmakta da önemlidir⁽²³⁾.

Son 30 yıl içinde, özellikle yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalar arasında bakteriyeminin sıklığı, etyolojisi ve epidemiyolojisinde bazı değişiklikler meydana gelmiştir. 1970'li yıllarda en sık izole edilen etken Gram negatif bakterilerken 1980 ve 1990'larda Gram pozitif koklar ön plana çıkmaya başlamıştır^(4,21). Çalışmamızda YBÜ'de yatan hastaların tüm kan kültürlerinden en çok Gram pozitif koklar üremesine karşın (% 64), nozokomiyal bakteriyemi etkenleri içinde Gram pozitif kok ve Gram negatif bakteri oranlarının yakın olduğu görülmüştür (sırasıyla, % 45 ve % 48). Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalar YBÜ infeksiyonlarında etkenlerin dağılımının hastaneler ve ülkeler arasında değişkenlik gösterebileceğini göstermektedir. Palabıyıklıoğlu ve ark.⁽²⁰⁾'nın çalışmasında reanimasyon ünitesinde yatan ve nozokomiyal bakteriyemi tanısı konan hastaların kan kültürlerinden en çok Gram negatif bakterilerin ürettiği görülmüştür. Araştırmacılar tüm kan kültürlerinde *P.aeruginosa* ve KNS ön planda olurken, nozokomiyal bakteriyemilerde *A.baumannii* ve *P.aeruginosa*'nın ilk sıralarda yer aldığını saptamışlardır. Çağatay ve ark.⁽¹⁾'nin YBÜ'deki nozokomiyal bakteriyemilerin incelendiği çalışmasında en sık *K.pneumoniae* ve MRSA görüldüğü, ardından *P.aeruginosa* ve *E.coli* geldiği ve Gram negatif bakterilerin ön planda olduğu dikkati çekmiştir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada YBÜ'de yatan hastalardan alınan kan kültürleri incelenmiş, MRSA ve MRKNS ilk sırada olmakla beraber Gram negatif bakterilerin daha sık görüldüğü saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Türkiye'de yapılan incelemelerde YBÜ'de bakteriyemi etkenlerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle Gram negatif bakterilerin ön planda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da kandan Gram negatif bakteri üremesinin nozokomiyal infeksiyonlarda nozokomiyal olmayan infeksiyonlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$). ABD'de cerrahi ve dahili YBÜ'lerinde nozokomiyal bakteriyemi etkenleri içinde ilk sırada KNS, ardından

S.aureus ve enterokokların geldiği saptanmıştır⁽²¹⁾. Starnes ve ark.⁽²²⁾ cerrahi YBÜ'nde meydana gelen infeksiyon etkenlerinin yıllar içindeki değişimini incelemişler ve Gram pozitif bakterilerin arttığını saptamışlardır. Özellikle dirençli MRSA suşlarında artışı dikkat çekici bulmuşlardır. Çin'de 2003-2007 yılları arasında YBÜ'de nozokomiyal bakteriyemilerin incelendiği çalışmada *Staphylococcus epidermidis* ve *E.coli*'nin ilk sırada olduğu ve Gram negatif bakterilerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir⁽⁶⁾. Hastaneler arası farklılıklar bakteriyemilerden izole edilen suşların hastane ve toplum kaynaklı olarak ayrılmasına, hastanede uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine, YBÜ'nin tipi ve büyüklüğüne bağlı olabilir.

YBÜ'de yatan hastaların tüm kan kültürlerinden üreyen etkenlere bakıldığında KNS'lerin ilk sıralarda olduğu dikkati çekmektedir^(7,16,17). Çalışmamızda da YBÜ'de yatan hastaların kan kültürlerinden en çok KNS'lerin izole edilmesi bunu desteklemektedir. Bu bakteriler normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için kan kültürlerinde ürediklerinde gerçek etken veya kontaminasyon olup olmadığı incelenmelidir. Bu ayrımı yapmak zor olduğundan klinisyenler uyarılarak kan kültürü alınırken uygulanması gereken kurallara dikkat çekilmelidir. İzole edilen KNS'lerin patojen olarak kabul edilebilmesi için aynı hastadan iki veya daha fazla sayıda izole edilmesi ya da bir kez izole edilmekle birlikte hastanın klinik durumunun izole edilen etkenle uyumlu olması gerekmektedir.

YBÜ'lerinde gelişen infeksiyonların çoğunun nedeni dirençli bakterilerdir. Yapılan çalışmalarda YBÜ'nde meydana gelen bakteriyemilerin minimumun % 10-20'sinin çoklu dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir⁽²²⁾. Dirençli suşların ortaya çıkmasında uygulanan antibiyotik politikasının rolü büyüktür. Antimikrobik ilaçların aşırı ve kontrolsüz kullanımı direncin çok daha kolay ortaya çıkmasına neden olmaktadır. YBÜ'sinde yatan hastalarda gelişen infeksiyonlarda çoğu kez empirik antibiyotik tedavisine gerek duyulması ve bu amaçla da geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanılması dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna yol açmaktadır^(14,19).

Ayrıca, YBÜ'de hastaların genel durumunun daha ağır olması, altta yatan hastalıkların varlığı, hastanede daha uzun süre yatış, yatan hastalarda endojen ve dirençli bakteri taşıyıcılığı, sık olarak çeşitli girişimlerin yapılması dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olmaktadır⁽²²⁾.

İzole edilen Gram pozitif bakterilerde de antibiyotiklere direnç yüksek oranlarda görülmektedir. Çalışmamızda metisiline direnç oranı Hİ etkeni olmayan KNS'de % 67, *S.aureus*'da % 39 olarak saptanmıştır. Hastane infeksiyon etkeni olan suşların ise tümü metisiline dirençli bulunmuştur ($p < 0.05-0.01$). Starnes ve ark.⁽²²⁾'nin cerrahi YBÜ'deki hastane infeksiyonlarını inceledikleri çalışmada kandan izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnç oranı % 50 olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda Eşel ve ark.⁽⁷⁾, toplum kökenli KNS'de metisilin direnci saptamazken, *S.aureus*'da % 9 oranında bulmuşlardır. Araştırmacılar, hastane infeksiyon etkeni KNS'de % 73, *S.aureus*'da % 66 metisilin direnci saptamışlardır. Çetin ve ark.⁽⁴⁾ YBÜ'sinden gelen kültürlerden izole edilen KNS'lerde metisilin direncini % 64, *S.aureus*'da % 69 olarak bulmuşlardır. Nozokomiyal kan yolu infeksiyonlarının incelendiği diğer bir çalışmada MRSA ile oluşan infeksiyonlarda, daha önce antibiyotik tedavisi alma, hastanede uzun yatış süresi, kateter varlığı, altta yatan hastalık ve MRSA ile nazal kolonizasyonun risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir⁽⁹⁾.

Çalışmamızda GSBL oranları nozokomiyal infeksiyon etkenlerinde daha yüksek bulunmuştur. Hİ etkeni olmayan kan kültürlerinde GSBL oranı *E.coli* ve *Klebsiella* spp. için sırasıyla % 43 ve % 45 bulunurken, nozokomiyal bakteriyemi etkenlerinde % 56 ve % 63 olarak saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, son yirmi yıldır çeşitli infeksiyonlar nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda sıklıkla empirik olarak kullanılmakta ve bunun sonucu olarak geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç gelişmektedir⁽¹⁴⁾. GSBL genlerini taşıyan plazmitler çoğunlukla aminoglikozit ve diğer antibiyotik direnç genlerini de beraber taşımakta ve tedavide güçlükler yaratmaktadır. GSBL varlığının ülkeler arasında, hatta aynı ülkede hastaneden hastaneye farklılık gösterdi-

ği bilinmektedir. Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada YBÜ'lerinden soyutlanan *Klebsiella* suşlarında GSBL araştırılmış, Türkiye'den elde edilen suşlarda % 59 oranında bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Çelik ve ark.⁽³⁾ YBÜ'deki nozokomiyal infeksiyonları inceledikleri çalışmalarında GSBL oranı *E.coli*'de % 29, *Klebsiella* spp.'de % 57 bulunmuştur. Direncin bu kadar artmış olması plazmit aracılıklı bir direnç geni aktarılması olasılığını veya antibiyotik baskısıyla seçilme-yi düşündürmektedir.

Çalışmamızda kan kültürlerinden soyutlanan *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde diğer antibiyotiklere direnç oranları da yüksek bulunmuştur. Ampisilin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere direnç % 48-100 arasında değişmektedir. Hastane suşları da dahil olmak üzere *E.coli* ve *Klebsiella* spp.'de en etkili antibiyotikler karbapenemler ve amikasin olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarına oranla nozokomiyal suşlarda direncin oldukça yüksek olması dikkati çekmekle beraber suş sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bir fark saptanmamıştır. YBÜ'de yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarında ise karbapenem direnci oldukça yüksek bulunmuştur. Amikasinin non-fermentatif suşlarda da en etkili antibiyotik olduğu görülmüştür. Namıduru ve ark.⁽¹⁸⁾ cerrahi YBÜ'de *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direncini % 82 ve % 33; *A.baumannii*'de % 27 ve % 20 olarak bulmuşlardır. Koçulu ve ark.⁽¹⁰⁾ non-fermentatif suşlarda imipenem ve meropenem direncini % 78 ve % 82 olarak bildirmişlerdir. Özer ve ark.⁽¹⁹⁾'nin yaptıkları çalışmada YBÜ'de Hİ etkeni olarak saptanan 36 *Acinetobacter* suşunun 33'ü (% 92), 25 *P.aeruginosa* suşunun 11'i (% 44) çoklu dirençli olarak saptanmıştır. Eşel ve ark.⁽⁷⁾'i karbapenem direncini *P.aeruginosa*'da % 37.5, *Acinetobacter*'de % 42.9 olarak bulmuşlardır. Estonya'da nozokomiyal kan yolu infeksiyonlarının epidemiyolojisi incelenmiş ve *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direnci % 44 ve % 25 saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde yapılan araştırmalarda karbapenemlere giderek direnç kazanıldığı ortaya çıkmaktadır. Bu direnç plazmit kaynaklı karbapenemaz aktivitesinin varlığına veya karbapenemlere karşı bakterinin permeabilitesinin

azalmasına bağlı olabilir. Karbapenemlerin kültür antibiyogram sonucu olmadan yaygın kullanılması, antibiyotik seleksiyonuna uğramış dirençli suşların ortaya çıkmasına ve yetersiz infeksiyon kontrol önlemleri ile yayılmasına yol açmaktadır⁽¹⁸⁾.

YBÜ'ne yatırılan hastalara çeşitli kateterler takılmaktadır. Çalışmamızda YBÜ'de hastane infeksiyonu saptanan bakteriyemilerin % 27'sinden kateterler sorumlu tutulmuştur. Kateter infeksiyonlarında en sık stafilokoklar (özellikle KNS) sorumlu tutulurken çalışmamızda etkenler arasında belirgin fark görülmemektedir. Kateterlere ihtiyaç ortadan kalktıktan sonra en kısa sürede çıkarılması infeksiyon kontrolünde oldukça önemlidir⁽⁶⁾.

YBÜ'de yatan hastaların yarısı 24-72 saatte, tamamı bir hafta içinde o birimin florası ile kolonize olmaktadır⁽¹⁹⁾. Dirençli bakteriler saptandığında hastalar mutlaka izole edilmeli ve etkenin hastalar arası aktarımı engellenmelidir. Önemli olan dirençli suşların gelişiminin ve yayılımının önlenmesidir. El hijyeni konusunda personel eğitilmeli ve infeksiyon kontrol önlemlerine sıkıca uyulmalıdır.

Bakteriyemi ve sepsis gibi yüksek mortalite ve morbiditesi olan, erken tanı konup tedavi edildiğinde mortalite oranının azaldığı klinik tablolarda empirik tedaviye yol gösterici olması bakımından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin büyük önemi vardır. Bu amaçla her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi infeksiyon kontrolünde önemli faydalar sağlayacaktır. YBÜ'lerinde antibiyotiklerin kullanımının düzenlenmesi ile antibiyotik direncinin en aza ineceği bildirilmektedir⁽¹²⁾. Bunun için; uygun dozda ve uygun sürede antibiyotik kullanılmalı, empirik tedavide YBÜ'nün florasına uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmeli, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımını kısıtlanmalı, empirik tedavide kullanılan antibiyotikler dönüşümlü ve farklı sınıf ilaçlarla kombine edilmeli, çoğul ilaca dirençli mikroorganizmaların Hİ geliştirdiği hastalar izole edilmelidir. Empirik tedavi sonrası kültür sonucuna göre hastaların tedavisi tekrar düzenlenmeli ve antibiyotik kullanımına infeksiyon uzmanına danışılarak karar verilmelidir.

Teşekkür: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kültürlerinden üreyen hastane infeksiyon etkenlerinin takibini yapan ve çalışmada elde edilen verileri toplamada emeği geçen infeksiyon kontrol komitesi hemşireleri Halide Tokgöz, Cemile Doğan, Neuriye Sezgin ve Meltem Kılınc'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Çağatay AA, Özcan PE, Güleç L et al: Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units, *Med Princ Pract* 2007;16(3):187-92.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI, Wayne, Pa (2008).
3. Çelik AD, Yuluğkural Z, Erkan T: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde hastane infeksiyonları, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı s.94, Trabzon (2007).
4. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M: Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2007;14(2):69-73.
5. Ding JG, Sun QF, Li KC et al: Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007, *BMC Infect Dis* 2009;9:115.
6. Erbay H: Kateter ile ilişkili kan dolaşım yolu infeksiyonları: Kateter çıkarılmalı mı?, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı s.43-9, Trabzon (2007).
7. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B: Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1038-44.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40.
9. Karchmer AW: Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors, and implications, *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):139-43.
10. Koçulu S, Karadeniz A, Başaran S: Yoğun bakım birimi hastalarından alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılığı, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı, P 052, Trabzon (2007).
11. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999;115(2):462-74.
12. Kollef MH: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting, *Crit Care* 2001;5(4):189-

- 95.
13. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: Diagnostic Microbiology, 5th ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1997).
 14. Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G: Yoğun Bakım Ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.
 15. Livermore DM, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe, *J Antimicrob Chemother* 1996;38(3):409-24.
 16. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(3):141-5.
 17. Mitt P, Adamson V, Loivukene K: Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia, *J Hosp Infect* 2009;71(4):365-70.
 18. Namıduru M, Karaoğlan Ü, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlan M: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan bakteriler ve antibiyotiklere direnç durumları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):39-44.
 19. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Oktun M: Yoğun Bakım Ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
 20. Palabıyıkoglu İ, Bengisun JS, Oral M, Cansızoglu F, Baran İ, Tulunay M: Reanimasyon hastalarında nozokomiyal bakteriyemi etkenleri ve kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, *ADÜ Tıp Fak Derg* 2000;1(1):7-10.
 21. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
 22. Starnes MJ, Brown CV, Morales IR et al: Evolving pathogens in the surgical intensive care unit: A 6-year experience, *J Crit Care* 2008;23(4):507-12.
 23. Weinstein MP: Clinical importance of blood cultures, *Clin Lab Med* 1994;14(1):9-16.