

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KAN ÖRNEKLERİNDEN ÜRETİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA DİRENÇ: COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİ İLE KARŞILAŞTIRMALI ALTI YILLIK DEĞERLENDİRME

Cem ÇELİK¹, Meltem ÖZDEN^{1,3}, Hamdi KARAHAN¹, Mürşit HASBEK¹, Uğur TUTAR²

C. Çelik: 0000-0002-7141-5874, M. Özden: 0000-0002-1815-2577, H. Karahan: 0000-0002-4801-2217, M. Hasbek: 0000-0002-5217-8607, U. Tutar: 0000-0002-8058-0994

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, SİVAS

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Ana Bilim Dalı, SİVAS

³Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, AMASYA

ÖZ

Kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden en önemli nozokomiyal enfeksiyonlardandır. Gram negatif bakteriler içerisinde en sık KDE etkeni olan bakterilerden ikisi Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae'dır. Antimikrobiyal direnç bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinin önündeki en büyük sorunlardan birisidir. Direnç sürecinin izlenmesi ve seyrinin belirlenmesi, ampirik tedaviye yön vermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada kan dolaşımı örneklerinden izole edilen K. pneumoniae ve E. coli bakterilerinin direnç durumları değerlendirilerek, hastanemizdeki güncel verilerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada 2016-2021 yılları içerisinde kan örneklerinden izole edilen E. coli ve K. pneumoniae bakterilerinin antibiyotiklere karşı direnç durumları, laboratuvar bilgi sistemi verilerinden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada 963 kan kültüründen 659 E. coli ve 304 K. pneumoniae izole edilmiştir. Bu bakterilerin %34'ü yoğun bakımlardan, %66'sı diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde, yoğun bakımlarda yatan hastalarda direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. En etkili antibiyotik amikasin olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi izolatlarında Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği %51 olarak bulunurken, diğer kliniklerde bu oran %36 olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitif izolatlarda direnç oranlarının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. K. pneumoniae izolatlarında amikasin ve meropenem sonuçlarında pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Ülkemizdeki sağlık merkezlerinin kendi antibiyotik kullanım politikalarını bilimsel çalışma verilerini dikkate alarak belirlemeleri yararlı olacaktır. Bu nedenle bu çalışma sonuçlarının E. coli ve K. pneumoniae kaynaklı sepsiste uygulanacak olan ampirik tedavi modellerini belirlemede yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, ampirik tedavi, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae

ABSTRACT

Resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Blood Samples at A University Hospital: A Six-Year Evaluation Comparative to the COVID-19 Pandemic Period

Bloodstream infections (BSI) are among the most important nosocomial infections with high mortality and morbidity. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae are two of the most common bacteria causing BSI among Gram-negative bacteria. Antimicrobial resistance is one of the biggest problems in the treatment of infections caused by these bacteria. Monitoring the resistance process is important in determining the course of resistance and guiding empirical treatment. In this study, it was aimed to evaluate the resistance rates of K. pneumoniae and E. coli isolated from blood samples and to present the current data in our hospital. In the study, the resistance rates of E. coli and K. pneumoniae isolated from blood samples in 2016-2021 against antibiotics were analyzed retrospectively by taking the data of the laboratory information system. In the study, 659 E. coli and 304 K. pneumoniae were isolated from 963 blood cultures. Of these bacteria, 34% were isolated from intensive care units and 66% from patients hospitalized in other clinics. When all antibiotics were evaluated, it was observed that resistance rates were higher in patients hospitalized in intensive care units. The most effective antibiotic was amikacin. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity was 51% in intensive care unit isolates, while this rate was 36% in other clinics. Resistance rates were significantly higher in ESBL positive isolates. A significant difference was observed between pre-pandemic and pandemic periods in amikacin and meropenem resistance rates in K. pneumoniae isolates. It would be beneficial for health centers in our country to determine their own antibiotic use policies by considering scientific data. Therefore, we think that the results of

İletişim adresi: Cem Çelik. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, SİVAS

GSM: (0505) 883 40 85

e-posta: cemcelik58@gmail.com

Received/Geliş: 18.07.2022 Accepted/Kabul: 19.08.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atf/Cite as: Çelik C, Özden M, Karahan H, Hasbek M, Tutar U. Bir Üniversite Hastanesinde kan dolaşımı örneklerinden üretilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç: COVID-19 pandemi dönemi ile karşılaştırmalı altı yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2022;36(2):74-82.

this study may be a guide in determining the empirical treatment models to be applied in sepsis caused by E. coli and K. pneumoniae.

Keywords: antimicrobial resistance, empirical therapy, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardan birisidir. Bu enfeksiyonlar yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir⁽²³⁾. KDE durumunda mortalite oranları %20'ler seviyesinde görülmektedir, bu oran yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda %50'lere kadar ulaşabilmektedir⁽²⁶⁾.

Gram negatif bakteriler içerisinde en sık KDE etkeni olan bakterilerden ikisi *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Bu bakterilerin sebep olduğu KDE'ler, özellikle duyarlı popülasyonlarda yüksek ölüm oranlarının yanı sıra, sağlık sistemi üzerine yükledikleri ilave ekonomik maliyetler nedeni ile de oldukça önemli bir sağlık sorunudur⁽¹³⁾.

KDE'nin tedavisi ve sonunda gelişebilecek şiddetli sepsis tablosunu engellemek için antimikrobiyal tedaviler kullanılmaktadır. Fakat birçok nedenden dolayı gelişen antimikrobiyal direnç sorunu halen devam etmektedir⁽²⁶⁾. Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen bu direnç problemi, bütün enfeksiyonlarda olduğu gibi, KDE tedavisinde de büyük bir sorun oluşturmaktadır⁽¹⁶⁾. Antimikrobiyallere direncin ortaya çıkışının ve bu sürecin izlenmesi; sorunun iyice anlaşılması, direnç eğilimlerinin seyrinin belirlenmesi, yeni direnç fenotiplerinin saptanması, ampirik antimikrobiyal tedaviye rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir⁽²⁵⁾. "Coronavirus Disease 2019" (COVID-19) pandemisinin sağlık merkezlerinde genel hasta profilini ve hasta bakımında invaziv girişim ve antimikrobiyal kullanım yaklaşımlarını değiştirmesi nedeniyle, antimikrobiyal direnç değişimlerinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği antibiyotik kullanımı yönetim planında, kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortaliteyi azaltmak için birkaç saat içinde ampirik tedaviye başlanması gerektiğini vurgulamıştır⁽³⁾. Bu enfeksiyonlardaki yüksek mortalite oranlarının en büyük nedenlerinden birisinin uygun olmayan ampirik tedavilerden kaynaklandığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Bu çalışma ile COVID-19 pandemisini de içine alan 2016-2021 yılları içerisindeki altı yıllık süreçte, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan dolaşımı örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakterilerinin, antibiyotiklere karşı direnç durumlarının değerlendirilerek, güncel verilerin ortaya konması ve uygun ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2016 ile 31.12.2021 yılları içerisindeki altı yıllık süreçte Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde kan örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları, hastane ve laboratuvar bilgi sistemi verilerinden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler BD BACTEC™ FX (BD Diagnostic Instrument Systems, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ABD) otomatize kan kültürü sistemiyle çalışılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Gram boyaması yapılarak %5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) besiyerlerine pasajlanmış, 35.5-37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerinde üreyen kolonilerin tanımlanması, Microflex LT (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) cihazı kullanılarak matrisle desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) yöntemiyle üretici firma çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. Çalışmamızda sonuçlarını değerlendirdiğimiz kültür tanımlamaları 2.0 ve üzeri güvenilirlik skorları elde edilen tanımlamalardan elde edilmiştir. Tanımlanan suşların antimikrobiyal duyarlılık testleri "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine göre⁽⁸⁾, Phoenix100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) cihazında, Gram negatif test panelleri (NMIC-433, Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) kullanılarak üretici firma çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. GSBL varlığı Phoenix100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) cihazında belirlenmiştir. Phoenix GSBL testi, seçilen ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerin beta laktamaz inhibitörü klavulanik asit varlığında veya yokluğunda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerindeki farkın incelenmesi prensibine dayanmaktadır. Kolistin duyarlılığı otomatize sistem ile çalışıldığı ve EUCAST sadece sıvı mikrodilüsyon yöntemini önerdiği için kolistin sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır. Kan kültürlerinden üretilen ilk izolat değerlendirmeye alınmış, aynı hastaya ait tekrarlayan izolatlar çalışma dışında tutulmuştur.

Sonuçlar IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi, bunun uygun olmadığı durumlarda ise Fisher Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan uygunluk onayı alınmıştır (Karar no: 2022-05/11, Karar tarihi: 25.05.2022).

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında 963 kan kültüründen 659 *E. coli* ve 304 *K. pneumoniae* izole edilmiştir. Bu bakterilerin 327'si (%34) yoğun bakım kliniklerinden izole edilirken, 636'sı (%66) diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Tüm antibiyotikler değerlendirildiğinde yoğun bakımlarda yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin antibiyotiklere direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* için en etkili antibiyotik amikasin olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde ve diğer kliniklerde yatan hastaların örneklerinde amikasin dirençli bakteri oranı *E. coli*'de %4 ve %0, *K. pneumoniae*'da ise %14 ve %6 olarak tespit edilmiştir. Bu antibiyotiğe ek olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu antibiyotiklere de düşük direnç gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Altı yıllık çalışma döneminde (2016-2021) yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç oranları.

	E. coli (n:659)			K. pneumoniae (n:304)		
	Diğer Klinik [n (%)] [522 (100)]	Yoğun Bakım [n (%)] [137 (100)]	p değeri	Diğer Klinik [n (%)] [114 (100)]	Yoğun Bakım [n (%)] [190 (100)]	p değeri
AMC*	180 (35)	62 (45)	0.020	57 (50)	120 (63)	0.024
Ampisilin	331 (63)	100 (72)	0.036	**	**	**
TZP***	69 (13)	27 (18)	0.055	42 (39)	96 (50)	0.020
Siprofloksasin	229 (44)	77 (56)	0.010	51 (45)	104 (55)	0.091
Gentamisin	77 (15)	25 (18)	0.314	26 (23)	58 (31)	0.145
Amikasin	0 (0)	5 (4)	0.001	7 (6)	27 (14)	0.031
Sefepim	181 (35)	62 (45)	0.022	49 (43)	105 (55)	0.038
Seftriakson	182 (35)	59 (43)	0.076	54 (47)	107 (56)	0.130
Seftazidim	178 (34)	60 (44)	0.035	53 (46)	111 (58)	0.043
İmipenem	5 (0,9)	5 (4)	0.037	10 (9)	65 (34)	0.001
Meropenem	4 (0,7)	1 (0,7)	0.721	8 (7)	55 (30)	0.001
Ertapenem	10 (2)	3 (2)	0.528	22 (19)	72 (38)	0.001

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal Dirençli ***Piperasilin-tazobaktam

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen çalışma bakterilerinde GSBL pozitifliği %51, diğer kliniklerde %36 olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitif izolatlarda antibiyotiklere direnç oranlarının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (p< 0.05). GSBL pozitif ve negatif olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışma döneminde (2016-2021) *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında direnç oranlarının GSBL pozitifliğine göre dağılımı [n (%)].

	E. coli (n=659)		P değeri	K. pneumoniae (n=304)		P değeri
	GSBL (+) [n (%)] [235 (100)]	GSBL (-) [n (%)] [424 (100)]		GSBL (+) [n (%)] [165 (100)]	GSBL (-) [n (%)] [139 (100)]	
AMC*	152 (65)	90 (21)	0.001	143 (87)	34 (24)	0.001
Ampisilin	235 (100)	196 (46)	0.001	**	**	**
TZP***	63 (27)	33 (8)	0.001	115 (70)	23 (17)	0.001
Siprofloksasin	191 (81)	115 (27)	0.001	133 (80)	22 (16)	0.001
Gentamisin	75 (32)	27 (6)	0.001	78 (47)	6 (4)	0.001
Amikasin	5 (2)	0 (0)	0.030	34(24)	0 (0)	0.001
Sefepim	225 (96)	18 (4)	0.001	151 (92)	3 (2)	0.001
Seftriakson	230 (98)	11 (2)	0.001	161 (98)	0 (0)	0.001
Seftazidim	225 (96)	13 (3)	0.001	160 (97)	4 (3)	0.001
İmipenem	7 (3)	3 (0,7)	0.022	68 (41)	7 (5)	0.001
Meropenem	4 (2)	1 (0,2)	0.038	61 (37)	2 (1)	0.001
Ertapenem	7 (3)	6 (1)	0.167	87 (53)	7 (5)	0.001

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal Dirençli ***Piperasilin-tazobaktam

Çalışmamızda 2016, 2017, 2018 ve 2019 yılları pandemi öncesi dönem; 2020 ve 2021 ise COVID-19 pandemi dönemi olarak incelenmiş ve direnç durumları değerlendirilmiştir. Pandemi öncesi dönemde 438 *E. coli* ve 209 *K. pneumoniae*, pandemi döneminde ise 221 *E. coli* ve 95 *K. pneumoniae* izolatu incelenmiştir. *E. coli* için pandemi öncesi ile pandemi dönemi arasında değerlendirilen antimikrobiyal direnç durumları ile ilgili olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo 3). *K. pneumoniae*'da pandemi öncesi ve pandemi dönemi karşılaştırıldığında amikasin ve meropenemde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo 4). GSBL oranları karşılaştırıldığında pandemi öncesi ve pandemi dönemleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde toplam 6 yıllık dönemde *Escherichia coli* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranları.

	E. coli						p değeri
	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
	[75 (100)]	[100 (100)]	[119 (100)]	[144 (100)]	[114 (100)]	[107 (100)]	
AMC*	38 (51)	39 (39)	43 (36)	57 (40)	36 (34)	29 (27)	0.006
Ampisilin	55 (73)	56 (56)	85 (71)	91 (63)	70 (65)	74 (69)	0.926
TZP**	18 (24)	19 (19)	13 (11)	21 (15)	16 (15)	9 (8)	0.092
Siprofloksasin	42 (56)	45 (45)	54 (45)	64 (44)	53 (50)	48 (45)	0.789
Gentamisin	12 (16)	15 (15)	16 (13)	26 (18)	18 (17)	15 (14)	0.783
Amikasin	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	3 (2)	0 (0)	1 (0,9)	0.520
Sefepim	32 (43)	29 (29)	51 (43)	55 (38)	37 (35)	39 (36)	0.348
Seftriakson	32 (43)	30 (30)	49 (41)	55 (38)	36 (34)	39 (36)	0.319
Seftazidim	32 (43)	29 (29)	47 (39)	56 (39)	36 (34)	38 (36)	0.318
İmipenem	0 (0)	1 (1)	3 (3)	2 (1)	1 (0.9)	3 (3)	0.663
Meropenem	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (2)	0.208
Ertapenem	1 (1)	3 (3)	2 (2)	3 (2)	2 (2)	2 (2)	0.831
GSBL***	32(43)	31(31)	51(43)	51(35)	33(29)	37(35)	0.129

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Piperasilin-tazobaktam, ***Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz

Tablo 4. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde toplam 6 yıllık dönemde *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç oranları.

	K. pneumoniae						p değeri
	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
	[48(100)]	[50(100)]	[54(100)]	[57(100)]	[60(100)]	[35(100)]	
AMC*	30 (62)	27 (54)	28 (52)	37 (65)	36 (54)	19 (54)	0.938
Ampisilin	**	**	**	**	**	**	
TZP***	26 (54)	23 (46)	21 (39)	26 (46)	27 (40)	15 (43)	0.780
Siprofloksasin	22 (46)	23 (46)	21 (39)	41 (72)	32 (48)	16 (46)	0.914
Gentamisin	17 (35)	13 (26)	11 (20)	17 (30)	20 (30)	6 (17)	0.795
Amikasin	1 (2)	0 (0)	3 (6)	11 (19)	13 (19)	6 (17)	0.001
Sefepim	24 (50)	23 (46)	20 (37)	39 (68)	31 (46)	17 (49)	0.975
Seftriakson	25 (52)	24 (48)	22 (41)	40 (70)	32 (48)	18 (51)	0.938
Seftazidim	24 (50)	24 (48)	22 (41)	40 (70)	36 (54)	18 (51)	0.495
İmipenem	9 (19)	13 (26)	7 (13)	17 (30)	17 (25)	12 (34)	0.110
Meropenem	6 (13)	6 (12)	6 (11)	16 (28)	18 (27)	11 (31)	0.004
Ertapenem	11 (23)	17 (34)	12 (22)	21 (37)	20 (30)	13 (37)	0.332
GSBL****	26 (54)	25 (50)	22 (40)	41 (72)	33 (55)	18 (51)	0.889

*Amoksisilin-klavulanik asit, **Doğal dirençli, *** Piperasilin-tazobaktam, ****Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları YBÜ ve diğer kliniklerde yatan bütün hastalar için hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan biridir.⁽³³⁾ Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençli bakteriler tarafından oluşturulan kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansı son yıllarda giderek artmaktadır.⁽²⁾ Antimikrobiyal terapi, kan dolaşımı enfeksiyonunun ve ardından gelişebilecek şiddetli sepsis ve septik şok tedavisi için tek yoldur.⁽³⁰⁾ Erken ve uygun tedavinin mortaliteyi azaltan önemli bir etken olduğu bilinmektedir.⁽³⁾

Çalışmamızda 6 yıllık dönemde kan kültüründen üretilen 963 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatı değerlendirilmiştir. Bu bakterilerin %34'ü YBÜ'de %66'sı ise diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Şay Coşkun ve ark.⁽²⁸⁾ yaptıkları çalışmada ürettikleri bakterilerin %65.6'sının bizim çalışmamıza benzer şekilde YBÜ dışındaki kliniklerden izole edildiğini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise bakterilerin büyük çoğunluğunun YBÜ'de yatan hastalardan izole edildiği bildirilmiştir.^(17,27) Bu durumun çalışmanın yapıldığı merkezlerin yoğun bakım ve diğer kliniklerin yatak sayıları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda kan kültürlerinden en fazla üretilen bakteri *E. coli* (%68) olarak tespit edilmiştir. YBÜ'de yatan hastalarda *K. pneumoniae* (%58), diğer kliniklerde ise *E. coli* (%82) daha yüksek oranda izole edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2020 raporuna göre de Türkiye'de kan örneklerinde en sık *E. coli* ürediği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. İlimizde daha önce yapılan bir çalışmada da %66 gibi bir oranla *E. coli*'nin *K. pneumoniae*'den daha fazla izole edildiği bildirilmiştir⁽⁵⁾.

E. coli ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefotaksim, seftazidim ve seftriakson gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç geçen 20 yılda ciddi oranda artmıştır⁽²⁴⁾. Bu tür direnç çoğunlukla plazmit ya da kromozomal kaynaklı GSBL enziminin varlığından kaynaklanmaktadır⁽²¹⁾. Çalışmamızda altı yıllık dönemde *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sırasıyla %35.6 ve %54.2 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda GSBL pozitiflik oranı *E. coli*'de %32-78, *K. pneumoniae*'de ise %25-85 arasında bildirilmiştir^(1,19,27-29). Sağlık Bakanlığı, UAMDSS 2016 raporuna göre Türkiye'de GSBL pozitifliği *E. coli* için %47.8, *K. pneumoniae* için ise %58 olarak bildirilmiştir⁽³²⁾. Bu oran bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise *E. coli* için yüksek GSBL oranları bildirilmiştir^(28,29). Bölgemizde yapılan 2009-2012 yılları arasında kapsayan çalışmada *E. coli*'de %38.3, *K. pneumoniae*'de ise %26.9 oranında GSBL varlığı tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Bu çalışmanın verileri ile bizim çalışmamızın verilerini karşılaştırdığımızda *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL pozitiflik oranının iki katı oranda artış gösterdiği tespit edilmiştir. Farklı merkezlerde farklı GSBL oranları gözlenirken, aynı merkezde de farklı zamanlarda GSBL oranları değişken olabilmektedir. Beta laktam grubu antibiyotiklerin fazla kullanılması GSBL enzimi içeren bakterilerin yaygınlaşmasına sebep olmuştur. Bu yüzden GSBL verileri ve antimikrobiyallere direnç oranları bölgesel ampirik tedavi şeklinin belirlenmesi için düzenli olarak incelenmeli ve rapor edilmelidir. GSBL enzimi bulunan bakterilerde florokinolonlar, ko-trimoksazol ve trimetoprim karşı direnç sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle, GSBL varlığı, çok ilaca dirençli fenotipin iyi bir belirteçidir.⁽⁴⁾ Beklendiği gibi, çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL varlığında antimikrobiyal ilaçların hemen tamamına karşı direnç oranlarında anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p = 0.001$) (Tablo 2). Ülkemizde olduğu gibi Avrupa'da da GSBL pozitif bakterilerde aynı zamanda siprofloksasin, gentamisin direnci fazla görülmektedir⁽¹⁴⁾.

Karbapenemler yani imipenem meropenem ve ertapenem, GSBL üreten bakterilerin ilk basamak tedavidir ve karbapenem dirençli izolatların ortaya çıkması tedaviyi sınırlandırmaktadır.⁽²⁵⁾ Çalışmamızda YBÜ ve diğer kliniklerde yatan hastalarda imipenem için *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının direnç oranları sırasıyla %4, %0.9 ve %34, %9; meropenem için %0.7, %0.7 ve %30, %7; ertapenem için ise %2, %2 ve %38, %19 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları, DSÖ Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2020 raporuna ve UAMDSS 2016 raporlarındaki Türkiye verileri ile uyumlu bulunmuştur^(1,15,19,27-29,32). Bölgemizde 2009-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise karbapenemlere karşı direnç saptanmamıştır⁽⁵⁾. Görüldüğü üzere aynı hastanede farklı zamanlarda farklı karbapenem direnç oranları görülmüştür. Bu durum bakterilerdeki direnç durumunun değişebileceğini göstermektedir. Bu dinamik direnç oranları bakterilerin direnç durumlarının düzenli olarak izlenerek tedavi protokollerinin düzenlenmesi gerektiğini göstermiştir.

Bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci *E. coli*'den daha yüksek bulunmuştur^(1,7,27,28). Taşçı ve ark.'nın⁽²⁹⁾ yaptığı çalışmada ise *E. coli*'de direnç oranı *K. pneumoniae*'den daha yüksek bulunmuştur. Avrupa direnç oranları bizim çalışmamız ile uyumlu olarak *E. coli*'de %0-%7, *K. pneumoniae*'de ise %0.2- %33.4 aralığında bildirilmiştir^(11,18). Her ne kadar *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci *E. coli*'den daha yüksek oranda gözlenirse de, bizim çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü üzere daha fazla enfeksiyona neden olduğu ve toplumda daha kolay yayılabildiği için *E. coli*'nin direnç izleminin *K. pneumoniae* kadar önemli olduğunu düşünmekteyiz.

YBÜ ve diğer kliniklerdeki karbapenem direnç oranları incelendiğinde *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında YBÜ'de daha yüksek oranda direnç tespit edilmiştir. Bunun nedeninin YBÜ hastalarının, önceden hastanede yatış öyküsü ve genel durum bozukluğu, uzun yatış süresi, uzun süre ve yoğun olarak antibiyotik tedavisi alması, invaziv girişimler uygulanması gibi nedenlerden dolayı, dirençli bakterilerin kolonizasyonundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada YBÜ'de *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de imipenem ve meropenem için %81 ve %87 ile endişe verici şekilde yüksek direnç oranları bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamızda daha düşük oranlar gözlenen nedeninin, çalışmamızın sadece yoğun bakım hastaları ile sınırlı olmaması, incelenen sürenin daha uzun ve bu süre içerisinde üretilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* sayısının daha fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

GSBL pozitif ve negatif izolatlarda karbapenem direnç oranları karşılaştırılmış, beklendiği gibi GSBL pozitiflerde direnç oranı daha yüksek bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı farklılık *E. coli*'de imipenem ve meropenemde, *K. pneumoniae* izolatlarında ise bütün karbapenemlerde tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Çalışmamızda en etkili antimikrobiyalın aminoglikozit grubu bir antibiyotik olan amikasin olduğu görülmüştür. YBÜ ve diğer kliniklerde yatan hastalarda amikasin için *E. coli* ve *K. pneumoniae* direnç oranları sırasıyla %4, %0 ve %14, %6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak amikasin en duyarlı antibiyotik olarak saptanmıştır^(1,28). DSÖ, CAESAR 2020 raporunda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Türkiye verilerini *E. coli* ve *K. pneumoniae* için %2 ve %27 olarak bildirmiştir⁽¹⁵⁾. Biri 2013 yılında bölgemizde önceden yapılmış olan bir çalışma olmak üzere iki çalışmada en etkili antimikrobiyaller imipenem, meropenem ve kolistin olarak bildirilmiştir^(5,29). Çalışmamızda en yüksek direnç ise *E. coli*'de ampisilin, *K. pneumoniae*'de ise amoksisilin-klavulanik asite karşı bulunmuştur. Akyıldız ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı çalışmada *E. coli* için benzer sonuç bildirilmiştir. CAESAR 2020 raporunda *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç görülen antibiyotik ampisilin olarak bildirilirken, *K. pneumoniae* için amoksisilin-klavulanik asit olarak rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾.

Günümüzde devam etmekte olan COVID 19 pandemisinin antimikrobiyal direnç üzerindeki etkisi önemli bir konudur. COVID 19 pandemisi ile birlikte hâlihazırda önemli bir problem olan antimikrobiyal direnç sorunu, gerek pandeminin ilk sürecinde tanı koyma süreçlerindeki aksamalar, gerekse tanı konulan hastalarda süper enfeksiyonların önlenmesine yönelik çabalar nedeniyle artan antibiyotik kullanımı ile daha da önemli hale gelmiştir⁽²²⁾. Bu nedenlerle çalışmamızda COVID 19 pandemi dönemi direnç verileri ile pandemi öncesi dönem direnç verileri karşılaştırılmıştır. COVID 19 pandemi döneminde gram negatif bakterilerde özellikle farklı direnç genlerini taşıyan *K. pneumoniae* bakterilerinde hızlı bir direnç artışı görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bazı çalışmalarda pandemi döneminde GSBL oranlarının gerilediği bildirilmiştir⁽¹²⁾. Çalışmamızda pandemi öncesi ve pandemi dönemleri karşılaştırıldığında, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). İki dönem arasında *E. coli*'de direnç oranlarına bakıldığında önemli bir fark tespit edilmezken, *K. pneumoniae*'de amikasin ve meropenem duyarlılık sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). COVID-19 pandemisinin ilk başlarında SARS-CoV-2'nin neden olduğu ateş, öksürük ve akciğer filtratları ile başvuran hastalara sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotikler verildiği, bu durumun ise ilk pandemi döneminde özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında başta yoğun bakımlar olmak üzere önemli bir artışa neden olduğu vurgulanmaktadır. COVID-19 pandemisinin antimikrobiyallerin kullanımında artışa neden olduğu ile ilgili Avrupa^(9,10) Amerika Birleşik Devletleri⁽⁶⁾ ve Asya⁽³¹⁾ gibi Dünya'nın farklı bölgelerinden güncel benzer çalışmalar bildirilmektedir. Hastanemizdeki pandemi döneminde antibiyotik kullanımında artış olduğu enfeksiyon kontrol komitesi kayıtlarında görülmüş; ancak, bu çalışmada veri olarak sunulamamıştır.

Çalışmamızda 2019 yılında genel olarak direnç oranlarının diğer yıllara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunu açıklayabilecek; laboratuvarında duyarlılık testlerinde yöntem farklılığı, hastalarda antibiyotik kullanım verisi, çalışmaya alınan mikroorganizmaların izole edildikleri hastaların hastanede yatış sürelerinde veya yoğun bakım yatışlarında farklılık gibi direnç oranlarını etkilemesi beklenebilecek durumlara ilişkin bir veriye ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda elde edilen veriler bölgemizde ve ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, direnç oranlarındaki güncel değişimleri daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Bu çalışma sonuçlarının *E. coli* ve *K. pneumoniae* kaynaklı sepsiste uygulanacak olan ampirik tedavi modellerini belirlemede yol gösterici olabileceği kanısındayız. Ülkemizdeki sağlık merkezlerinin kendi antibiyotik kullanım politikalarını bu tür bilimsel çalışma verilerini de dikkate alarak belirlemelerinin, morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya katkı sağlayacağını, tedavi maliyetlerini düşüreceğini ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2022-05/11, Karar tarihi: 25.05.2022).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 2022-05/11, Decision date: 25.05.2022).

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Med J.* 2019;44(Suppl 1):521-8 <https://doi.org/10.17826/cumj.623795>.
2. Ammerlaan H, Harbarth S, Buiting AG, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):798–805. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1006>.
3. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
4. Colodner R, Samra Z, Keller N, et al. First national surveillance of susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. to antimicrobials in Israel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(2):201-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.011>.
5. Çelik C, Gözel G, Uysal E, Bakıcı M, Engin A, Tutar U. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotiklere direnç durumu. *Flora.* 2013;18(4):181-7.
6. Dieringer TD, Furukawa D, Graber CJ, et al. Inpatient antibiotic utilization in the veterans' health administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(6):751-3. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1277>.
7. Dinçer ŞD, Aksaray S. İstanbul anadolu kuzey hizmet bölgesi'ndeki sekonder kan dolaşım enfeksiyonlarının karakteristik özellikleri. *J Turk Soc Intens Care.* 2022;20(1):38-43. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2020.32042>.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zonediameters. Version 10.0, 2020 Basel, Switzerland: EUCAST. 2020 <https://www.eucast.org>.
9. Friedli O, Gasser M, Cusini A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient antibiotic consumption in Switzerland. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(6):792. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060792>.
10. Giacomelli A, Ridolfo AL, Oreni L, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res.* 2021;164:105403. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105403>.
11. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30257-2).
12. Hamidi AA, Yılmaz Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. *J Surg Med.* 2021;5(2):124-7. <https://doi.org/10.28982/josam.834535>.
13. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-negative bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00234-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00234-20>.
14. Höjgård S. Antibiotic resistance – why is the problem so difficult to solve? *Infect Ecol Epidemiol.* 2012;2:18165. <https://doi.org/10.3402/iee.v2i0.18165>.
15. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf (erişim tarihi: 18.08.2022).

16. Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(33):1800538. [https://doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538).
17. Kılınc Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
18. Kostyanev T, Vilken T, Lammens C, Timbermont L, Van't Veen A, Goossens H. Detection and prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among European laboratories in the COMBACTE network: a COMBACTE LAB-Net survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):268-74. [https://doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.013).
19. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki* 2016;54(2):97-102. <https://doi.org/10.4274/haseki.2872>
20. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(4):106324. [https://doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324).
21. Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol.* 2006;14(9):413-20. [https://doi: 10.1016/j.tim.2006.07.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.07.008).
22. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250-4. [https://doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087).
23. Özsüreççi Y, Karadağ Öncel E, Ceyhan M. Central venous catheter-related bloodstream infections: literature review. *J Pediatr Inf.* 2013;7(1):25-30. <http://dx.doi.org/10.5152/ced.2013.06>
24. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1):S20-8; discussion S62-70. [https://doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.013).
25. Polemis M, Tryfinopoulou K, Giakkoupi P; WHONET-Greece study group, Vatopoulos A. Eight-year trends in the relative isolation frequency and antimicrobial susceptibility among bloodstream isolates from Greek hospitals: data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance-WHONET-Greece, 2010 to 2017. *Euro Surveill.* 2020;25(34):1900516. [https://doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.34.1900516](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.34.1900516).
26. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist.* 2015;8:287-96. [https://doi: 10.2147/IDR.S48810](https://doi.org/10.2147/IDR.S48810).
27. Satılmış Ş, Aşgın N. Kan kültüründe sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı. *ANKEM Derg.* 2019;33(3):95-101. [https://doi: 10.5222/ankem.2019.095](https://doi.org/10.5222/ankem.2019.095).
28. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg,* 2018;32(2):45-52 [https://doi: 10.5222/ankem.2018.045](https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045).
29. Taşçı L, Güreser AS, Boyacıoğlu Zİ, Karasartova D, Taylan Özkan A. Hitit Üniversitesi Çorum eğitim ve araştırma hastanesi'nde kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Flora.* 2016;21(1):27-32.
30. Timsit JF, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):479-86. [https://doi: 10.1097/MCC.0b013e328356cefe](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328356cefe).
31. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(8):1691-5. [https://doi: 10.1007/s42399-021-00966-5](https://doi.org/10.1007/s42399-021-00966-5).
32. Ulusal hastane enfeksiyonları surveyans ağı özet raporu 2016. Editör. Şencan İ. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ankara (2017).
33. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9. [https://doi: 10.1001/jama.2009.1754](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754).