T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

PEDİATRİ KLİNİĞİ SERVİSLERİNDE YATAN VE GRAM-NEGATİF ÇOMAK BAKTERİYEMİSİ OLAN HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Bahar Çalışkan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuran Salman

İstanbul-2012

T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

PEDİATRİ KLİNİĞİ SERVİSLERİNDE YATAN VE GRAM-NEGATİF ÇOMAK BAKTERİYEMİSİ OLAN HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Bahar Çalışkan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuran Salman

İstanbul-2012

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesi ve çalışmamın yürütülmesi ile ilgili her konuda yardımlarını gördüğüm, 3 yıl süren Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Nuran Salman ve Prof. Dr. Ayper Somer'e,

İyi bir hekim olma yolunda kendime örnek aldığım İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Feyza Darendeliler'e,

Asistanlığım süresince olduğu gibi yan dal uzmanlık eğitimim sırasında da bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Varlıkları ile hayatıma can katan sevgili eşim ve bir tanecik yavruma,

En içten duygularımla teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzm. Dr. Bahar Çalışkan

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ……..IV

KISALTMALAR……..V

ÖZET……VI

SUMMARY……..IX

1. GİRİŞ……..1

2. GENEL BİLGİLER……..3

2.I. PEDİATRİ SERVİSLERİNDE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR……....5

2.II. PEDİATRİDE NOZOKOMİYAL KAN AKIMI ENFEKSİYONLARI…….....5

2.III. BAKTERİYEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ……...6

2.IV. BAKTERİYEMİNİN KLİNİK ÖRNEKLERİ……..….6

2.V. BAKTERİYEMİNİN KAYNAĞI…….…..7

2.VI. BAKTERİYEMİ İÇİN SAPTANAN RİSK FAKTÖRLERİ…….....7

2.VII. ETYOLOJİDE ROL ALAN MİKROORGANİZMALAR……...8

2.VII.A. ENTEROBACTERIACEAE…….…....9

2.VII.B. NONFERMENTATİF GRAM-NEGATİF BAKTERİLER…….....12

2.VII.B.1. *Pseudomonas aeruginosa*……..12

2.VII.B.2. *Acinetobacter* spp. ……13

2.VII.B.3. *Stenotrophomonas maltophilia*…….….15

2.VII.B.4. *Burkholderia cepacia*……16

2.VIII. KAN KÜLTÜRLERİ İÇİN TANI STRATEJİLERİ…….….16

2.IX. KAN KÜLTÜRÜ ALINMASI……..16

2.X. KAN KÜLTÜRÜ ALINMA ZAMANI……..17

2.XI. DERİNİN TEMİZLENMESİ…….17

2.XII. KAN HACMİ VE KAN KÜLTÜRÜ SAYISI…….18

2.XIII. BESİYERİNE EKİLEN KANIN ORANI…….....18

2.XIV. BESİYERİ: MİKROORGANİZMA ÜRETİMİNE ELVERİŞLİ MADDE……...18

2.XV. ANTİKOAGÜLANLAR……..19

2.XVI. KAN KÜLTÜRÜ ŞİŞESİ İÇİNDEKİ BESİYERİNİN ÜZERİNDE KALAN HAVA BOŞLUĞU……..19

2.XVII. ŞİŞE ÇALKALAMA İŞLEMİ…….…..20

2.XVIII. TEST VE İNKÜBASYON SÜRESİ……20

2.XIX. GERÇEK BAKTERİYEMİ VE KONTAMİNE KAN KÜLTÜRLERİ……....20

3. GEREÇ VE YÖNTEM……....22

3.I. HASTA BİLGİ FORMU İLE İLGİLİ DEĞİŞKENLER……...22

3.II. MİKROBİYOLOJİK TANIMLAMA……..24

3.III. BAKTERİYEMİ İLE İLGİLİ TANIMLAMALAR……24

3.III. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE ETİK KURUL ONAYI……....25

4. BULGULAR…….26

5. TARTIŞMA……..46

6. SONUÇ……..56

7. KAYNAKLAR……..59

8. ÖZGEÇMİŞ……..71

9. EK (HASTA TAKİP FORMU)……...72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psödobakteriyeminin nedenleri……6
Tablo 2. Servislerde 1 yıl boyunca yatan hasta ve görülen bakteriyemi/fungemi atak sayıları……..33
Tablo 3. Nozokomiyal GNÇ Bakteriyemisi etkenleri……....34
Tablo 4. Nozokomiyal GNÇ bakteriyemisi etkenleri ve servislere göre dağılımları…….35
Tablo 5. Nozokomiyal GNÇ bakteriyemisine neden olan durumlar……..36
Tablo 6. Aynı GNÇ'nin izole edildiği, kan dolaşımı harici alınmış eş zamanlı kültür üremeleri ve sayıları…….36
Tablo 7. GNÇ bakteriyemisi etkenlerinin ortalama saptanma süreleri……..37
Tablo 8. GNÇ atağı öncesi uygulanan antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler ve kullanım süreleri…….38
Tablo 9. Hastanede uygulanan işlemlerin servislere göre dağılımı……...39
Tablo 10. Hastalara ait risk faktörlerinin servislere göre dağılımı……40
Tablo 11. GNÇ atağı sırasında kullanılan antibiyotikler……...41
Tablo 12. GNÇ bakteriyemisi olan hastaların laboratuar özellikleri……42
Tablo 13. Hastanede uygulanan işlemler ile mortalite arasındaki ilişki……43
Tablo 14. Eşlik eden risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki……44
Tablo 15. GNÇ bakteriyemisi olan hastaların laboratuar özellikleri ve mortalite İlişkisi……45

KISALTMALAR

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CDC: Centers for Disease Control

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CRP: C-reaktif protein

ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi

ECMO: Extracorporeal membran oxygenation

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GNÇ: Gram-negatif çomak

GPK: Gram-pozitif kok

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

NB: Nozokomiyal bakteriyemi

NE: Nozokomiyal enfeksiyon

NG: Nozokomiyal bakteriyemi

PSMG: Psikososyal motor gerilik

SAS: Sodyum aminosulfat

SCOPE: Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance

SPS: Sodyum polianetolsulfonat

SSS: Santral sinir sistemi

SVK: Santral venöz kateter

TAK: Trakeal aspirat kültürü

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Gram-negatif bakterilerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların prevalansındaki artış gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Hastane kaynaklı Gram-negatif bakteriyemiler pediatri kliniklerinde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2011-1 Ocak 2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Pediatri kliniğinde, en az 48 saat süre ile yatarak izlenmiş olan ve kan kültürlerinde Gram-negatif çomak (GNÇ) üreyen hastaların klinik özellikleri, laboratuar bulguları, risk faktörleri, prognozları ve üreyen mikroorganizmaların türü, servislere göre dağılımları ve antibiyotik duyarlılık spektrumları prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma süresi içinde 284 hastada 312 bakteriyemi/fungemi atağı saptandı. Bu atakların 234'ü (%75) Gram-pozitif koklara (GPK), 71'i (%22.7) GNÇ'lere, 7'si (2.2) mayalara aitti. 1 yıllık nozokomiyal bakteriyemi (NB) hızı %10.7, GNÇ bakteriyemi hızı ise %2.4 olarak saptandı. Çalışmaya kan kültüründe sadece GNÇ üremesi olan hastalar (n=58) alındı. Hastaların 41'i erkek (%70.6), 17'si kız (%29.3) idi. Hastaların yaş ortalaması 54.48±77.2 ay (0.13-228 ay) olarak bulundu. Çalışma koşullarına uyan 58 hastadan toplam 75 adet GNÇ kültürü elde edildi. Atakların 4'ü (%5.6) polimikrobik, 9'u (%12.6) ise persistan idi. 58 hastanın 45'inde (%77.6) tek atak, 13'ünde (%22.4) 2 atak saptandı.

Çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ) %25'lik oranı ile en yüksek GNÇ bakteriyemi hızına sahipti. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde (YDYBÜ) GNÇ bakteriyemi hızı %3.1, yoğun bakımlar dışında kalan servislerde ise %1.6 idi. Servisler içerisinde en yoğun GNÇ üremesi olan hematoloji servisinde 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı ise %15.6 olarak bulundu. Allerji 1 yıl süresince hiç GNÇ bakteriyemisi görülmeyen tek servisti. *Klebsiella pneumoniae* (n=22,%29.3), *E. coli* (n=14,%18.7), *Acinetobacter* türleri (n=13,%17.3; içlerinde en sık *Acinetobacter baumannii*, n=9), *Pseudomonas* türleri (n=8,%10.7; içlerinde en sık *Pseudomonas spp*, n=5) en sık saptanan bakteriler idi. Üreyen gram negatif çomak tiplerinin yaşa göre fark göstermediği saptandı. Kliniğimizde izole edilen GNÇ üremelerinin 1/3'ünde (%33.3) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği olduğu görüldü.

GNÇ bakteriyemilerinin %43.7'si (31/71) yoğun bakım birimlerinde (büyük çocuk ve yenidoğan), % 56.3'ü (40/71) diğer servislerde görüldü. Hematoloji servisi (n=20, %28.2), ÇYBÜ (n=19, %26.7) ve YDYBÜ (n=12,%16.9) en sık GNÇ bakteriyemisi saptanan servislerdi. ÇYBÜ'nde en sık görülen GNÇ bakteriyemi etkenleri *K.pneumoniae* (7/20;%35) ve *A. baumannii* (7/20;%35) iken, YDYBÜ'nde en sık *K.pneumoniae* (3/13;%23), yoğun bakım

üniteleri dışında kalan tüm diğer servislerde ise en sık yine *K.pneumoniae* (12/42;%28.6) idi. En sık üreyen etkenler açısından yoğun bakım üniteleri ve servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bakteriyemi kaynağı incelendiğinde 29 hastada (%40.8) herhangi bir odak belirlenemedi. 22 hastada (%31) santral venöz kateterin (SVK), 11 hastada (%15.5) solunum sisteminin, 5 hastada (%7) gastrointestinal sistemin, 4 hastada (%5.6) ise üriner sistemin GNÇ bakteriyemi atağından sorumlu olduğu görüldü. 71 atağın hepsi birlikte değerlendirildiğinde, ortalama üreme süresinin hastaneye yatıştan sonraki 34.6±37.2 (3-192) gün olduğu görüldü. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servislerdeki ortalama üreme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

71 GNÇ bakteriyemisi atağının ortalama antibiyotik tedavi süresi 17.2±3.9 (5-24) gün olarak belirlendi. Atakların 19'unda (%26.8) geniş spektrumlu penisilin ya da sefalosporinler gibi beta laktam grubu antibiyotikler, 40'ında (%56.3) karbapenemler (meropenem, imipenem), 31'inde (%43.7) aminoglikozidler, 7'sinde kinolonlar (%9.9), 6'sında (%8.5) kolistin, 2'sinde (%2.8) trimetoprim-sulfametoksazol kullanıldı.

Çalışmaya alınan GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın 8'i öldü. GNÇ bakteriyemisi olan hastalar için yıllık kaba mortalite hızı %7.2 iken fatalite hızı %13.8 olarak saptandı. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servisler arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastanede uygulanan işlemlerden renal replasman tedavisinin ve altta yatan risk faktörlerinden kalp yetersizliğinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde ilişkili olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyinin düşük olmasının ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinin artmış olmasının mortalite açısından risk oluşturduğu saptandı. GNÇ bakteriyemilerinin 60'ında (%84.5) önceden antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Beta laktam grubu antibiyotiklerin, %81'lik bir oranla, atak öncesi en çok kullanılmış olan antibiyotik sınıfı olduğu görüldü. GNÇ atağı öncesi, kinolon grubu antibiyotik kullanımının mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu saptandı. GSBL üretiminin ise mortalite ile herhangi bir ilişkisi bulunamadı.

Kliniğimizdeki yoğun bakımlar ve diğer servislerde görülen GNÇ bakteriyemilerinde en çok saptanan mikroorganizma olan GSBL (+) *K.pneumoniae*'nin 3.kuşak sefalosporinlere %50 ve üzerinde direnç gösterdiği, piperasilin-tazobaktama %30, meropeneme %20, aminoglikozidlere ise %15 oranında dirençli olduğu saptandı. GSBL üretmeyen suşlar için direnç oranları çok daha düşüktü. İkinci sıklıkta karşılaşılan *E.coli* için 3.kuşak sefalosporin, kinolon ve aminoglikozid direnci %15'i geçmezken, sefepim ve karbapenem direncine rastlanmadı. GSBL (+) *E.coli* için ise 3.kuşak sefalosporin direnci %30 civarında seyrederken, sefepim ve aminoglikozid direnci %15, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam direnci %30 civarında idi. GSBL (+) *E.coli* suşlarında da karbapenem direnci saptanmadı. Üçüncü sıklıkta saptanan etken olan

A.baumannii'nin 3.kuşak sefalosporin direnci %70, sefepim direnci %50, karbapenem direnci %75, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam ve amikasin direnci %65 olup tüm *A.baumannii* suşlarının kolistine duyarlı oldukları görüldü. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, karbapenemler ya da sefepimin, aminoglikozidler ile kombinasyonunun, kliniğimizdeki olası GNÇ bakteriyemileri için ampirik tedavide halen en uygun yaklaşım olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

The increasing prevalance of infections caused by Gram-neagtive bacteria has become a growing concern in the hospitalized patient population. Hospital acquired Gram-negative bacteremia is a signifacant cause of mortality and morbidity in pediatric medical centers.

This study was conducted at İstanbul University of Medicine, Department of Pediatrics, between 01.01.2011-01.01.2012. The clinical and laboratory features, risk factors and prognosis of patients who were hospitalized for a minumum duration of 48 hours and who had Gram-negative bacteremia were recorded. The species cultured and their distribution according to the services and the spectrum of antibiotic sensitivities were evaluated prospectively.

During the study period, 312 bacteremia/fungemia attacks were detected in 284 patients. 233 (74.6%) of these attacks were caused by Gram-positive cocci, 71 (22.7%) caused by Gram-negative bacteria and 8 (2.7%) by yeasts. The annual nosocomial bacteremia rate in our clinic was found as 10.7% while Gram-negative bacteremia rate was 2.4%. Patients who had only Gram-negative bacteria in their blood-cultures were included in the study. 41 patients (70.6%) were male and 17 (29.3%) were female. The mean age was 54.48±77.2 months (0.13-228). A total of 75 Gram-negative bacteria culture was obtained from 58 patients. 4 (5.6%) of the bacteremia attacks were polymicrobic and 9 (12.6%) were persistant. 45 of the 58 patients (77.6%) had only one single attack of Gram-negative bacteremia while 13 (22.4%) had 2 attacks.

Pediatric Intensive Care Unit (PICU) had the highest Gram-negative bacteremia rate which was 25%. Neonatal Intensive Care Unit (NICU) had a rate of 3.1% while the rest of the inward patient services had a rate of 1.6%. Heamatology had the largest proportion in Gram-negative bacteremias among the inward services with a rate of 15.6%. Allergy was the only service where no Gram-negative bacteremia was encountered. The most encountered Gram-negative bacteria were *Klebsiella pneumoniae* (n=22, 29.3%), *E. coli* (n=14, 18.7%), *Acinetobacter* species (n=13, 17.3%; mostly *Acinetobacter baumannii*, n=9), *Pseudomonas* species (n=8, 10.7%; mostly *Pseudomonas spp*, n=5). There wasn't a relation between age and the type of microorganism isolated. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) activity was pozitive for 1/3 of Gram-. negative bacterias cultured

43.7% (31/71) of the bacteremias were seen in intensive care units while 56.3% (40/71) were in inward patient units. Heamatology (n=20, 28.2%), PICU (n=19, 26.7%) and NICU (n=12, 16.9%) were the units where most of the Gram-negative bacteremias were encountered. The most frequent species isolated were *K.pneumoniae* (7/20; 35%) and *A. baumannii* (7/20; 35%) in

PICU, *K.pneumonia* (3/13; 23%) in NICU, and *K.pneumoniae* (12/42; 28.6%) for all inward patient services. Regarding to the microorganisms cultured, there was not a statistically significant difference between the units.

Any source of bacteremia could not be identified in 29 (40.8%) patients. In 22 patients (31%) central venous catheter, in 11 patients (15.5%) respiratory system, in 5 patients (7%) gastrointestinal system, in 4 patients (5.6%) urinary system were responsible for Gram-negative bacteremia. Mean isolation time in blood cultures after hospitalisation for all Gram-negative bacteria encountered in our clinic was 34.6±37.2 (3-192) days. There was not a statistically significant difference between mean isolation times detected seperately in PICU, NICU and other services.

The mean antibiotic useage time for all Gram-negative bacteremia attacks was 17.2±3.9 (5-24) days. In 19 of all attacks (26.8%) β-lactam antibiotics, in 40 (56.3%) carbapenems, in 31 (43.7%) aminoglycosides, in 7 (9.9%) quinolones, in 6 (8.5%) colistin and in 2 of all attacks (2.8%) trimethoprim- sulfamethoxazole were the therapy of choice.

8 of the 58 patients included in the study died. The crude mortality rate for Gram-negative bacteremia was found as 7.2% while a fatality rate of 13.8% was detected. Between the intensive care units and inward patient services there was not a statistically significant difference for prognosis. In our study, renal replacement therapy, one of the interventional procedures administered at hospital environment and cardiac insufficiency as an underlying condition were found to have a statistically signiricant relation with mortality. Low hemoglobin and high CRP levels were detected as risk factors predicting mortality. In 60 (84.5%) of Gram-negative bacteremia attacks, a story of previous antibiotic usage was noted. B-lactams were the most frequent used group of antibiotics previously (81%). In our study, previous quinolone usage was identified as an independent risk factor for mortality while ESBL production had no effect.

More than 50% of ESBL producing *K.pneumoniae* strains cultured were resistant to 3rd generation cephalosporins. The resistance of ESBL producing *K.pneumoniae* strains to piperacillin-tazobactam, meropenem and aminoglycosides were 30%, 20% and 15% respectively. For the strains of *K.pneumoniae* which did not have ESBL activity, the resistances to mentioned antibiotics were much less. For the second most isolated organism, *E.coli*, the resistance to 3rd generation cephalosporins, quinolones and aminoglycosides was no more than 15%. There was not any resistance to cephepim or carbapenems among *E.coli* strains. For ESBL producing *E.coli*, resistance to 3rd generation cephalosporins, cephepim and aminoglycosides, quinolones, and piperacillin-tazobactam were 30%, 15%, 50%, and 30% respectively. There was not carbapenem resistance among ESBL producing *E.coli* strains, too. For *A.baumannii*, the third most

encountered Gram-negative bacteria from bloodstream infections in our clinic, resistance to 3rd generation cephalosporins, cephepim, carbapenems, quinolones, piperacillin-tazobactam and amikacin were 70%, 50%, 75%, 50%, 65% respectively. All of the *A.baumannii* strains were sensitive to colistin. According to these antibiotic sensitivity spectrums, it is a reasonable approach to consider carbapenems or cephepim combined with aminoglycosides as the therapy of choice in empiric treatment of possible Gram-negative bacteremias in our clinic.

1. GİRİŞ

Modern mikrobiyoloji tarihi 17. Yüzyıl sonlarında Antonie van Leeuwenhoek'un gözlemleri ile başlamıştır. Edwin Klebs, bakteri varlığını lezyonlarda göstermiş ve daha sonra Robert Koch "Her enfeksiyon hastalığı özgül bir mikroptan gelir" diyerek *Bacillus anthracis*'in saf kültürünü yapmıştır. 19. Yüzyıldaki ilk antibiyotiklerin keşfini 20. yüzyılda bu alandaki devrim izlemiştir. Ancak mikroorganizmalar, antibiyotiklere direnç geliştirmekten geri kalmamışlardır (1).

Nozokomiyal enfeksiyonlar arasında, kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. İnvaziv girişimlerin fazla yapıldığı, büyük cerrahi girişimlerin uygulandığı ve geniş yoğun bakım birimlerinin bulunduğu referans hastanelerde, hastane enfeksiyonları önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanım politikaları da dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu hastane enfeksiyonlarının yayılmasına yol açmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlara paralel olarak nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının görülme sıklığı da artmaktadır (2).

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında, tıbbi teknoloji ve antimikrobik tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı halen yüksektir. Oldukça etkili antibiyotiklere, destek tedavideki son gelişmelere rağmen Gram-negatif çomakların (GNÇ) neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle hastane kökenli enfeksiyonların daha dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğu düşünülecek olursa, daha ağır seyirli bir klinik gidiş ve daha yüksek mortalite oranlarının varlığı anlamlandırılabilir.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının hastane içinde en sık görüldüğü yer yoğun bakım üniteleridir. Burada yatan hastalarda enfeksiyon riski, altta yatan hastalıklar ve birçok invaziv girişim nedeni ile diğer ünitelere göre 7-8 kat daha yüksektir. Nozokomiyal bakteriyemiler yoğun bakım birimlerinde görülen enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları hastaların hastanede yatış sürelerini uzatmakta, ek tedavi maliyeti getirmekte ve ölüm oranını artırmaktadır (2).

Nozokomiyal enfeksiyon oluşturan GNÇ'lerin genel bakteri grubuna oranları 1980 ve 1990'lı yıllarda azalmasına rağmen, özellikle yoğun bakım birimindeki hastalar başta olmak üzere bütün hastane genelinde halen ciddi tehdit oluşturmaktadırlar (3-5).

Hastane kaynaklı gram negatif çomak bakteriyemilerinde mortalite toplum kaynaklı olanlara göre daha yüksektir. Altta yatan ağır hastalığı olan kişilerde GNÇ enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu az sayıda mikroorganizma tarafından meydana getirilir. Uzun süreli hastanede yatış

öyküsü, mekanik ventilasyon gereksinimi ve önceden antibiyotik kullanımı Gram-negatif bakteriyemi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (6). Bunların dışında nadir risk faktörleri bir mikroorganizmanın seçilmesine yol açar, altta yatan ağır hastalığı olan hastalar yoğun bakım ünitelerinde yattıkları uzun süre boyunca çoğul dirençli GNÇ'ler ile birçok kez enfekte olurlar. Çoğul dirençli mikroorganizmaların insidansının geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (6).

Gram-negatif bakterilerin hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki yüzdesi azalmış olsa da, bu mikroorganizmaların zamanla artmış olan çoğul antibiyotik dirençleri nedeni ile terapötik problemler eskiye oranla çok daha fazla sorun teşkil etmektedir (7). Çocuklarda Gram-negatif bakteriyemiye bağlı ölüm oranları %10-20 olarak bildirilmiştir. Bu değer erişkinler için olan orandan (%15-40) daha azdır (8,9).

Biz de çalışmamızda, bir yıl süresince, pediatri kliniği servislerinde yatmakta olan hastaların kan örneklerinden izole edilen gram-negatif çomak bakterileri ve bu bakteriler ile meydana gelen nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının seyrini, hastaların klinik ve laboratuar verilerini, risk faktörlerini ve mortalite oranlarını, üreyen etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirdik.

Hastalarımızın demografik özelliklerini, bakteriyemi atağı öncesi hastanede yatışları sırasında almış oldukları antibiyoterapileri, bakteriyemi atağına neden olan GNÇ'leri ve antibiyotik duyarlılık spektrumlarını, hastalara hastane yatışları sırasında uygulanmış invaziv girişimleri, hastaların altta yatan risk faktörlerini, bakteriyemiye neden olan GNÇ'nin kan dolaşımı dışında vücudun herhangi bir yerinde daha üreyip üremediğini, her atakta kaç şişe hemokültür alındığını ve kaçında üreme olduğunu, hemokültüre ekilen kanın nereden alındığını (santral kateter, periferik damar), hastaların atak sırasında alınmış tam kan sayımlarını ve kısa biyokimyalarını, atak sırasında kullanılmış olan antibiyotikleri, GNÇ bakteriyemilerinin prognozunu kaydettik. Kliniğimizdeki baskın GNÇ'leri bilmek, yatan hastalarda GNÇ bakteriyemisi şüphesi olduğunda en uygun ampirik antibiyoterapiyi belirlemek, bakteriyemiye neden olabilecek hastane kaynaklı risk faktörlerini tanımladıktan sonra bunları en düşük seviyeye indirgemek ön plandaki hedeflerimizdi. Böylelikle kliniğimizdeki sağlık uygulamalarının planlanması ve geliştirilmesine temel oluşturacak gerekli sağlık verilerinin toplanmasına ve dolayısıyla kliniğimizdeki hastane enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasına katkıda bulunabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Normal koşullarda pek çok bakteri insanla birlikte yaşar. Deri, gastrointestinal sistem, üst solunum yolları, dış ürogenital sistem organları ve konjunktiva hastalık oluşturmayan normal flora bakterileri içerirler. Sindirim sistemi, *Escherichia coli* gibi barsağın fonksiyonuna katkıda bulunan milyonlarca bakteriyi barındırır. Benzer olarak, *Lactobacillus acidophilus* gibi bakteriler vajenin asidik ortamını sağlarken, *Staphylococcus epidermidis* gibi bakteriler de bakterisid maddeler üreterek deriyi istilacı mikroplara karşı korurlar. Organların içinde bakterilerin varlığı vücut için bir tehdit değildir, çünkü burun ve ağız boşluğu, solunum, sindirim ve ürogenital sistem organları dış ortama bağlıdır, ancak normal olarak steril olan iç ortamdan da ayrılmıştır (1). Patojenik ya da normal florada bulunan mikroorganizmalar ve ürünleri, iç ve dış ortam arasındaki bariyerleri geçer ise immün yanıt oluşturabilirler. Vücut, bakteri ve ürünlerini fark ettiği anda bakteriye karşı harekete geçer. Bu olaylar dizisi bakteriyi yok eder ancak vücuda bir zarar verilmez (1).

Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE) hastanede kalış sırasında kazanılan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardır (10). Bu enfeksiyonlar, hastaların yanı sıra sağlık personeli ve hasta ziyaretçilerini de etkiler. NE hasta taburcu olduktan sonra da ortaya çıkabilir. Bu durumda hasta, hastanede yatarken kolonize ya da enfekte olmakta, hastanede kalış süresinden daha uzun olan inkübasyon döneminin ardından enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanın bazı enfeksiyonları, annede meme apsesi ve hepatit B enfeksiyonu örnek olarak gösterilebilir. Hastanın hastaneye girişi sırasında inkübasyon döneminde olan enfeksiyonlar NE olarak değil, toplumdan kazanılmış enfeksiyon olarak değerlendirilir (10). NE'lara neden olan mikroorganizmalar endojen (otojen) ya da ekzojen kaynaklıdır. Endojen enfeksiyonlar hastanın kendi florasından kaynaklanırken ekzojen enfeksiyonlar hasta dışı kaynaklardan edinilir.

NE'lar çoğunlukla endemik, nadiren epidemik olabilir. Endemik enfeksiyonlar sporadiktir. Bu enfeksiyonlar aylar içinde dalgalanmalar göstermekle birlikte, hiçbir zaman hastalığın normal hızından daha yüksek oranlara erişmezler. NE'ların tamamına yakını endemik enfeksiyonlardır. Epidemik enfeksiyonlar ise normal enfeksiyon hızından daha yüksek hızda, beklenmeyen zamanda, alışılmamış ajanlar veya alışılmamış direnç paternleri ile ortaya çıkan enfeksiyonlardır.

Bakteriyemi, kan dolaşımında bakterinin bulunmasıdır. 1897'de Libman, streptokok hastalığı ve kanlı diyaresi olan iki çocuk vakada bakteriyemiyi tanımlamıştır ve 9 yıl sonra da 700'den fazla kan kültürü üzerinde çalışarak kan kültürlerinin nasıl alınması gerektiği konusunda bir klavuz geliştirmiştir (11,12). O zamandan beri dolaşım yolu enfeksiyonlarını tanımlama

yöntemleri, kan kültürü şişelerindeki besiyerlerinin zenginleştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmış, otomatize sistemler geliştirilmiş ve kan alınması ile ilgili standart protokoller oluşturulmuştur (13).

Çoğu normal flora bakterisi olan ve hastane çevresinde kolayca çoğalabilen Gram-negatif bakteriler hastane enfeksiyonlarının en önde gelen etkenleri arasındadır. GNÇ'lere bağlı gelişen enfeksiyonlar günümüzde sık olarak karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen, literatürde 1920'den önce GNÇ'ler ile ilgili bildirilmiş olguların sayısının 100'den az olması şaşırtıcıdır (14). GNÇ enfeksiyonlarının görülme sıklığının artmasına sürekli katkıda bulunan çok sayıda faktör vardır. Bu artıştan antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile GNÇ'lerin bu ajanlar tarafından seleksiyona uğraması özellikle sorumlu tutulmuştur (15).

GNÇ enfeksiyonlarında önceden antibiyotik kullanımı önemli bir predispozan faktör olarak bildirilmektedir (15,16). Altta yatan çeşitli hastalıklar, eşlik eden hastalıkların artan prevalansı ve ağırlık derecesi, malignite ve organ nakli sonrası immünsupresif durumlar diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (17). GNÇ sepsis sıklığındaki artışta modern yoğun bakım birimlerinin de rolü büyüktür. İnvaziv görüntüleme teknikleri, özellikle damar içi kateter, üriner ya da gastrointestinal sonda uygulamaları, endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon, uzun süreli hastane yatışı GNÇ'lerin etken olduğu nazokomiyal enfeksiyonlar için önemli risk faktörleridir (18-20). Bakteriyemiler, şok (%47-82 mortalite) veya akut solunumsal distres sendromuyla (ARDS) (%80-90 mortalite) ilişkili ise mortalite oranı yüksektir (16,21). Hastane kaynaklı GNÇ bakteriyemilerinde mortalite, altta yatan hastalıkların da etkisi ile toplumdan edinilien GNÇ bakteriyemilerine oranla daha yüksektir. Hızlı ve uygun antibiyotik tedavisinin mortaliteyi önemli oranda azalttığı bilinmektedir (21). İlk olarak 1944 yılında *Staphylococcus aureus*'ta penisilin inaktive edici enzimlerin gösterilmesi ile bakterilerin direnç geliştirme riski gündeme gelmiştir (22). 1950'ler ve 1960'larda GNÇ'lere karşı artan antibiyotik dirençleri bildirilmiştir (23,24). Almanya'da 1983 yılında *Klebsiella* ve *Serratia* türlerinde sefotaksim, sefuroksim ve sefoksitine dirençli ilk genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) bildirilmiş ve birkaç yıl içinde de GSBL üreten *E.coli*, *Citrobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. Avrupa'da yayılmıştır (25-27).

Son yıllarda *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram-negatif enterik çomaklara bağlı nozokomiyal enfeksiyonların sıklığında azalma olurken, *P.aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. gibi çoğul dirençli GNÇ'lerin izole edilme sıklığı artmıştır ve bu durumdan üçüncü kuşak sefalosporinlerin sıkça kullanımı sorumlu tutulmuştur (3,4).

Trouillet ve arkadaşları, GNÇ'lerde direnç gelişiminin önemli bir klinik sorun haline geldiği önemle vurgulamışlardır (6). Birbirini takip eden 135 ventilatör ilişkili pnömoni atağında yapılan hiçbir ampirik üçlü antibiyotik kombinasyon tedavisinin atakların %88'inden fazlasını doğru

olarak kapsamadığı saptanmıştır. Bu antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini, çoğul dirençli GNÇ'ler ve özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi bakteriler sınırlamaktadır (6).

2.I. PEDİATRİ SERVİSLERİNDE NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR

Erişkin ve pediatrik yaş grubu arasında NE'ların tipleri açısından önemli farklar mevcuttur. Erişkin servislerinde üriner sistem enfeksiyonlarına daha sık rastlanırken, pediatri servislerinde kan akımı, gastrointestinal ve solunum sistemi enfeksiyonlarına daha sık rastlanır. Pediatri servislerinde NE'larla yaş arasında ters ilişki vardır. İki yaşın altındaki çocuklarda %11.5 olan NE oranı, 2-4 yaş arasında %3.6, 5 yaş üzerindeki çocuklarda %2.6 olarak bulunmuştur (28). Hastanede yatış süresi uzadığında NE riski artmaktadır. İzole edilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus*, Gram-negatif basiller ve kandida türleri oluşturmaktadır.

2.II. PEDİATRİDE NOZOKOMİYAL KAN AKIMI ENFEKSİYONLARI

Nozokomiyal bakteriyemi (NB) hastaneye yatışın 48. saatinden sonra kan kültüründe bakteri üremesi olarak tanımlanır. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma ile hastanın klinik bulguları uyumlu değilse ve çok sayıda kan kültürü içinde sadece birinde üreme varsa, kontaminasyon olarak değerlendirilir (29). Nozokomiyal bakteriyemiler primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer bakteriyemi kan kültüründe üreyen mikroorganizmaya bağlı vücudun başka bir bölgesinde enfeksiyon odağı olmaması ile karakterizedir. Sekonder bakteriyemilerde ise vücudun başka bir bölgesinde kan kültüründe üreyen mikroorganizmanın kaynağı olan enfeksiyon odağı vardır. İntravenöz veya intraarteriyel kateterlere bağlı olarak gelişen bakteriyemiler ise primer olarak kabul edilir (29). Psödobakteriyemi veya kontaminasyon ise hastanın kan akımından kaynaklanmayan üremelerdir. Alınan kan kültürlerindeki üremelerin yarıya yakınının kontaminasyona bağlı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte psödobakteriyemi insidansı kesin olarak bilinmemektedir (29). Psödobakteriyemi nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Psödobakteriyeminin nedenleri

- Kan kültürü vasatının kontamine olması
- Kan kültürü alan sağlık personelinin elinden veya sekresyonlarından mikroorganizmanın kültür vasatına bulaşması
- Kan kültürü alınırken kullanılan eldivenlerden bulaşma
- Kan kültürü alınırken kullanılan deri antiseptik solüsyonlarından bulaşma
- Laboratuar ortamında kültür vasatının kontamine olması

Nozokomiyal bakteriyemiler tüm nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %30'unu oluşturur. Yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi ve fungemi görülme ihtimali hastanenin diğer servislerine göre en az sekiz kat daha fazladır (29). Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde NE oranları 1000 yatışta 60-110 arasında değişmektedir. Mortalite yaklaşık %10'dur. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %14-17 arasında seyretmektedir (29).

2.III. BAKTERİYEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Kanın mikroorganizmalar ile invazyonu genellikle iki mekanizmadan biri ile olmaktadır.

1) Birincil odağın lenfatik drenajı sırasında enfeksiyonun kan dolaşımı ile yayılması.

2) Enjektör, kateter, greft materyali gibi damar içi araçlar ile direkt giriş.

Bakteriyemi varlığı, konak savunmasının enfeksiyonu birincil bölgede sınırlamada başarısız olduğunu göstermektedir. Konak, savunmasını, öncelikli olarak mononükleer sistem hücreleri ile fagositoz yaparak gösterir. Bu da kandan mikroorganizmanın dakikalar veya saatler içinde temizlenmesini sağlar. Kapsüllü bakterilerin fagositozu yetersiz kalırken, antikor varlığında savunma kolaylaşmaktadır. Ancak kan dolaşımının temizlenmesi her zaman yeterli olmayabilir. Buna; damar içi bir odaktan kaynaklanan bakteriyemi, konağın savunma mekanizmalarının konjenital ya da edinsel olarak bozulduğu durumlar örnek olarak verilebilir (30).

2.IV. BAKTERİYEMİNİN KLİNİK ÖRNEKLERİ

Kavram olarak bakteriyemi geçici, intermittan veya devamlı olarak sınıflandırılabilir.

Geçici bakteriyemi: Apse ya da fronkül gibi enfekte dokuların manipülasyonu sırasında, diş, gastrointestinal sistem gibi kolonize mukozal yüzeylere yapılan girişimlerde veya pnömoni, menenjit, septik artrit, akut hematojen osteomyelit gibi akut bakteriyel enfeksiyonların

başlangıcında meydana gelir ve dakikalar ile saatler içinde son bulur. En sık rastlanan bakteriyemi tipidir (30).

İntermittan bakteriyemi: Aynı hastada, aynı mikroorganizma ile bakteriyemi olması, temizlenmesi ve bir süre sonra tekrarlamasıdır. Klasik olarak bu tip bakteriyemi, karın içi enfeksiyonlar gibi kapalı alan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Ancak pnömoni veya osteomyelit gibi fokal enfeksiyonlar sırasında da meydana gelebilir (30).

Devamlı bakteriyemi: Enfektif endokardit ile karakterizedir ancak süpüratif tromboflebit, enfekte mikotik anevrizmalar gibi endovasküler enfeksiyonların seyrinde, ayrıca tifo ve brıusellozun erken dönemlerinde de görülebilir (30).

Bakteriyemiler ayrıca tek etkenli (monomikrobik) veya çok etkenli (polimikrobik) olarak da sınıflanabilir (30).

2.V. BAKTERİYEMİNİN KAYNAĞI

Yapılan sistemik çalışmalarda, bakteriyemi ve fungeminin en sık kaynağının damar içi araçlar (özellikle kateterler), solunum sistemi, üriner sistem ve karın içi enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir (31-33). Ancak pek çok diğer çalışmada, hastaların 1/4 ile 1/3'ünde bakteriyemi ya da fungeminin kaynağı belirlenememiştir. Parenteral beslenme ve kemoterapi için uzun süreli santral veya periferik kateterlerin kullanımı bakteriyemi ve fungemi için bir risktir. Koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) gibi düşük virülanslı yapışkan mikroorganizmalar, kateter yüzeyine yapışarak bakteriyemiye neden olmaktadırlar.

2.VI. BAKTERİYEMİ İÇİN SAPTANAN RİSK FAKTÖRLERİ

Bireyin kan dolaşımı enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan faktörleri sadece yaş ve altta yatan hastalıklar ile sınırlı değildir. Hastanede yapılan girişimler ve kullanılan ilaçlar da enfeksiyona yatkınlık yaratır. Yaşın uç noktalarında artmış risk vardır, yenidoğanlar ve özellikle de prematüre bebekler henüz olgunlaşmamış immün sistemleri nedeni ile enfeksiyonlara diğer çocukluk çağı yaş gruplarına göre belirgin derecede artmış yatkınlık gösterirler. Deri kaybı ile giden yanık ve dekübit ülserleri, hematolojik ve hematoloji dışı maligniteler, diabetes mellitus, diyaliz gerektiren böbrek yetersizliği, immün yetersizlik sendromları, metabolik hastalıklarda kan dolaşımı enfeksiyonu riski belirgin artmıştır (30).

Damar içi kateterler, genitoüriner sistem ve barsak operasyonları veya bu bölgelere uygulanan endoskopik girişimler bakteriyemi riskini arttırır. Steroidler hücresel immüniteyi

değiştirerek hücre içi mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskini arttırırken, sitotoksik ilaçlar granulositopeni yaparak pyojenik bakteri ve mantara bağlı sepsis riskini arttırmaktadır (30).

2.VII. ETYOLOJİDE ROL ALAN MİKROORGANİZMALAR

Bakteriyemi etkeni gram negatif çomaklar içerisinde ön sıralarda *Enterobacteriaceae* ailesi gelmektedir. *Enterobacteriaceae* ailesi *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *E.coli*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens* ve *Citrobacter* spp.'den oluşur. Bu bakteriler nozokomiyal GNÇ'ler ile oluşan dolaşım yolu enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkenleridir. Geniş epidemiyolojik çalışmalarda stafilokoklardan sonra kan kültüründen izole edilen ikinci en sık bakteri grubu olarak belirlenmişlerdir (4,5). Nonenterik çomaklardan *P.aeruginosa*, tedavideki tüm ilerlemelere rağmen bakteriyemi etkeni olduğu vakaların %20'den fazlasında ölüme neden olmaktadır (2). Son yıllarda yapılmış, tüm yaş gruplarını içeren çok merkezli bir çalışmada, *P. aeruginosa*'a bağlı dolaşım sistemi enfeksiyonlarında, tüm hastalar değerlendirildiğinde %39, sadece yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar değerlendirildiğinde % 48 ölüm oranı saptanmıştır (6). *Acinetobacter* spp. fırsatçı bir patojendir ve antibiyotiklere karşı oldukça dirençlidir. Risk faktörleri ve mortalite oranları *P.aeruginosa*'ya benzemektedir (7,8). *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonu için risk faktörleri *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* spp. için geçerli olanlardan çok da farklı değildir. Bu etken daha çok, önceden antibiyotik kullanma öyküsü olan düşkün hastalarda karşımıza çıkmakta ve %10-60 arasında bir mortaliteye neden olmaktadır.

Altta yatan ağır hastalığı olan çocuklarda GNÇ enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu az sayıda mikroorganizma tarafından oluşturulur. Uzun süreli hastanede yatmış olma, mekanik ventilasyon gereksinimi ve önceden antibiyotik kullanımı Gram-negatif bakteriyemi için önemli risk faktörleridir (6). Bunların dışında nadir risk faktörleri bir mikroorganizmanın seçilmesine yol açar, altta yatan ağır hastalığı olan hastalar yoğun bakım ünitelerinde yattıkları uzun dönem boyunca çoğul dirençli bu mikroorganizmalarla birçok kez kolonize olurlar. Çoğul dirençli mikroorganizmaların insidansının, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (6).

2.VII.A. ENTEROBACTERIACEAE

Bu ailenin üyeleri aerop veya fakültatif anaerop üreyen, çoğu glikozu fermente eden, oksidaz negatif, Gram-negatif basillerdir. Toprak ve suda çoğalabilirler. İnsan ve hayvan gastrointestinal sisteminin normal florasında bulunurlar.

Hepsi Gram-negatif çomak olup, oldukça geniş ve heterojen bir grup bakteriden oluşmuş bir ailedir. Bu ailede yer alan mikroorganizmaların bazısı *Escherichia coli* gibi normal flora elemanı iken, *Salmonella* ve *Shigella* insan için kesin patojen bakterilerdir. Enterik Gram-negatif çomaklar, enterik bakteriler veya koliform bakteriler gibi isimler altında incelenebilirler. Bu bakteriler doğumdan sonraki birkaç gün içinde insan vücudunda bağırsak florasına yerleşir ve normal floranın birer elemanı olarak kalırlar. Klinik mikrobiyoloji laboratuarında elde edilen Gram-negatif izolatların %80'ini oluştururlar. *Enterobacteriaceae* ailesi içindeki cinsler sıklıkla ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olurlar, ancak *Shigella* intestinal sistem dışında nadiren enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Enterik bakteriler, 150'den fazla sayıda birbirinden farklı O somatik (lipopolisakkarit; LPS) antijeni, 100'den fazla kapsül (K), 50'den fazla kirpik (H) antijeni yapısına göre sınıflandırılırlar. O antijeni, LPS yapısındaki hücre duvar yapısının en dış kısmında yer alır ve IgM yapısında antikor oluşumuna neden olur. O antijeni türe özgüdür ancak çapraz reaksiyon verebilir. K antijeni her türde bulunmaz. Varlığında bakteri virülansı artar. H antijeni bakterinin hareket organeli olan flagella üzerinde yerleşim gösterir ve IgG yapısında antikor oluşumuna neden olur.

Bakteriye özel yapıda olan ve plasmid kontrolünde üretilen kolisin (bakteriyosin) adı verilen maddeler aynı zamanda organizmanın tiplendirilmesinde de kullanılmaktadır. LPS yapısında yer alan endotoksin bakterilerin virülansında önem taşıyan yapılardır. Egzotoksinler ise plasmid kontrolünde üretilirler ve bakteriye spesifik önemli klinik belirti ve bulgulara neden olurlar.

Enterik bakteriler hastane enfeksiyonlarında oldukça önem taşımaktadırlar. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde hastalık yaptıkları için "fırsatçı" olarak da tanımlanırlar. Sebep oldukları enfeksiyonların yayılmasında sağlık personeli, kullanılan tıbbi aletler ve parenteral tedavi rol oynamaktadır. Hastane enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında Gram-negatif bakterilerin oranının %52'den %29'a düşmekte olduğu, kan akımından izole edilen Gram-pozitif bakteriler ve fungusların ise artmakta olduğu gözlenmektedir. Bunun yanı sıra izole edilen etkenler içinde dirençli olanların sayısı artış göstermektedir (34).

25'den fazla cins ve 110'dan fazla tür içeren *Enterobacteriaceae* ailesinin klinik olarak anlamlı olanlarının sayısı 20-25 türden fazla değildir. Bu ailedeki hemen tüm bakteri türleri spor oluşturmayan, peritriş flagellası ile hareketli, bir kısmı ise hareketsiz bakterilerdir. D-glikoz ve

diğer şekerleri gaz oluşturarak fermente ederler. Katalaz-pozitif, oksidaz-negatif bakterilerdir. Bu ailede yer alan bakterilerin çoklu ilaç direnci çoğunlukla plazmid kontrolü altındadır. *Proteus, Providencia* ve *Serratia* ise taşımakta oldukları kromozomal bir genle beta-laktamaz oluşturmaktadırlar. Bu enzimin yapımı beta-laktam antibiyotiklerin bir kısmı ile indüklenebilme yeteneğinde olduğu için tedavi sırasında direnç gelişmesine neden olmaktadır. Kromozom yapısında meydana gelen mutasyonların da ilaca karşı gelişmekte olan dirençte rol oynadığı bilinmektedir. Antimikrobiyal ajanlara karşı giderek artmakta olan direnç, bu bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda olduğu kadar sağlıklı bireylerde meydana gelen kolonizasyonlarda da gözlenmektedir (34).

Başta *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* türleri ve *Proteus mirabilis* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesi hastane enfeksiyonlarının en önemli üyeleri arasındadır. Gram-negatif çomaklara bağlı bakteriyemilerin en sık rastlanan etkenleridirler. Geniş epidemiyolojik çalışmalarda, stafilokoklardan sonra kan kültürlerinden en sık izole edilen bakteri grubu oldukları gösterilmiştir (35). Wilke ve Gündeş, ülkemizde 21 hastanenin verilerine göre hastane enfeksiyonlarından *E.coli*'nin %7-25.9, *Klebsiella* türlerinin %0-20, *Enterobacter* türlerinin %2.1-24 ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinin %2.5-23 oranda izole edildiğini bildirmektedirler (36). Akalın, yoğun bakım enfeksiyonlarını irdelediği derlemesinde, ülkemizde *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinin ilk dört sırada izole edilen bakteriler içinde olduğunu belirtmektedir (37).

E.coli'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında toplum kökenlilerdeki gibi primer odak genellikle üriner sistemdir. İntravenöz kateterler ve endotrakeal tüpler diğer önemli odaklardır. Mortalite %20 civarında olup, üriner sistem dışındaki enfeksiyonlardan köken alan *E.coli* bakteriyemilerinin mortalitesi daha yüksektir (38).

Klebsiella türleri insanlarda bağırsak ve nazofarenkste saprofit olarak bulunurlar. Farklı çalışmalarda dışkı örneklerinde %5-38 ve nazofarenkste %1-6 taşıyıcılık oranı saptanmıştır (39). Deri kolonizasyon için uygun değildir. Derinin geçici florasında yer alabilir. Yatan hastalarda kolonizasyon oranı artar; dışkıda %77, farenkste %19 ve ellerde %42 oranında taşındığı gösterilmiştir. Daha önce antibiyotik kullanımı kolonizasyon için en önemli risk faktörüdür. En önemli kaynak gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık personelinin kontamine elleridir (39). *Klebsiella* türleri tüm nozokomiyal enfeksiyonların %8'inden sorumludur. Yoğun bakım ünitelerinde başta olmak üzere pediatri servislerinde artan oranlarda enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak en sık rastlanan *Klebsiella* türü *K.pneumoniae'*dır. Podschun nozokomiyal patojen olarak *Klebsiella* türlerinin epidemiyolojisini irdelediği makalesinde, bu tür bakterilerin üriner sistem enfeksiyonlarında %6-17, pnömonilerde

%7-14, sepsislerde %4-15, yara enfeksiyonlarında %2-4 etken olarak saptandığını belirtmektedir (39). Yenidoğan gram negatif çomak sepsislerinde %20-40 oranında *Klebsiella* türleri izole edilmektedir (40). Diğer yoğun bakım ünitelerinde saptanma oranı %4-17 olarak bildirilmiştir (39). *Klebsiella* enfeksiyonlarında en önemli sorun çoklu antibiyotik direncidir. 1970'li yıllrda aminoglikozidlere dirençli suşlar ve 1982 yılından beri başlıca GSBL üretimine bağlı olarak gelişen 3. kuşak sefalosporinlere dirençli suşlar sorun teşkil eden enfeksiyonlara yol açmaktadır (41). Günümüzde GSBL oluşturan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tedavisinde karbapenemlerin kullanımı önerilmektedir. Bu öneri primer olarak in vitro etkiye, hayvan deneylerine ve sınırlı klinik veriye dayanmaktadır (42,43).

Hastanelerde geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımının bir sonucu olarak çoklu dirençli *Enterobacter* türleri son yıllarda giderek önem kazanan bir nozokomiyal patojen haline gelmiş olup özellikle yoğun bakım ünitelerinde sorun olan etkenlerden biridir. Hastane enfeksiyonlarına en sık neden olan, *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae* türleridir. Diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri gibi insan normal gastrointestinal florasının bir üyesidir. Salgınlar dışında, *Enterobacter* enfeksiyonları genellikle endojen olup kolonizasyona ikincil olarak gelişir. Eşlik eden hastalık veya durum (uzun yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde bulunma, malignansi, diyabet, yanık, prematürite, düşük doğum ağırlığı, katater kullanımı) genel risk faktörleri olarak önemli olmakla birlikte, *Enterobacter* enfeksiyonlarına özgü en sık saptanan risk faktörü geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. Nozokomiyal *Enterobacter* bakteriyemisinin diğer Gram-negatif bakteriyemilerden farklı bir özelliği erkeklerde, yenidoğan ve yaşlılarda daha sık görülmesidir. Bakteriyemilerde, sıklık sırasına göre, *E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans* ve *E. sakazakii* izole edilmektedir. Çalışmalarda, *Enterobacter* türleri polimikrobiyal bakteriyemilerde %14-53 oranında saptanmış olup klinik tablo diğer Gram-negatif bakteriyemilere benzemekle birlikte metastatik enfeksiyonlar bu türde daha az görülür. Solunum sistemi ve santral venöz kataterler bakteriyeminin en sık rastlanan kaynaklarıdır. Farklı olarak, *E. sakazakii* yenidoğanda, santral sinir sistemi bulgularını da içeren ağır, ölümcül hastalık tablosu oluşturur (44).

Serratia'nın gastrointestinal kolonizasyonu yenidoğan dönemi dışında sık değildir. Hastanede yatan hastalarda solunum yolları ve üriner sistem kolonizasyonu daha sık görülür. Bakteriyemi, alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açar. *Serratia marcescens* en sık izole edilen türdür.

Kromozomal AmpC tipi beta-laktamazlar *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. gibi bakterilerde bulunur ve penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları inaktive ederler. Yüksek düzeyde AmpC tipi beta-laktamazların üretimi, karbapenem ve dördüncü kuşak

sefalosporinler hariç diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı dirence neden olmaktadır (45). Son yıllarda AmpC tipi enzimler, normal koşullarda bu enzimleri kendiliğinden eksprese edemeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* dahil pek çok bakteri türüne plasmidler aracılığı ile aktarılmıştır (45,46). *Enterobacteriaceae* ailesindeki florokinolon direnci DNA girazdaki kromozoma bağımlı değişikliklerle veya topoizomeraz IV aracılığı ile oluşur. Direnç aynı zamanda membran proteinlerinin değişimi ve atım pompa mekanizmaları ve sonuç olarak azalmış florokinolon birikimi ile kazanılabilir.

Enterobacteriaceae ailesinin etken olduğu hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde başta el yıkama, eldiven kullanımı gibi bariyer önlemlerin alınması, antibiyotik kullanımının kontrolü önemli rol oynar.

2.VII.B. NON-FERMENTATİF GRAM-NEGATİF BAKTERİLER

Hastane enfeksiyonlarının önemli bir bölümünden sorumlu olan nonfermentatif Gram-negatif bakteriler, başta *P.aeruginosa* olmak üzere *Pseudomonas* türleri, *Acinetobacter* türleri ve daha az sıklıkta görülen *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*'dır.

2.VII.B.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Non-fermentatif, aerop, oksidaz pozitif, mavi, yeşil, bazen kırmızı ve siyah pigment yapan basillerdir. En iyi 37 derecede ürerler, 42 derecede de üreyebilirler. Toprak, su ve bitkilerde yaşar, Suda 300 günden fazla, kuru filtre kağıdında 150 gün, kurumuş balgamda en az 5 gün yaşayabilirler. Antiseptik ve dezenfektan solüsyonlar içerisinde canlı kalabilirler. Sağlıklı insanlarda nadiren hastalığa neden olurlar. Yanık, malignite ve immün yetersizliği olanlarda ve preterm infantlarda daha sık sepsis etkenidirler (47). İnsanlarda perine, koltuk altı, kulak gibi nemli bölgelerde kolonize olurlar. Sağlıklı bireylerde kolonizasyon düşük oranda görülürken yanıklı hastalarda deri, ventilatör desteği verilen hastalarda solunum yolları ve kemoterapi verilen hastalarda gastrointestinal kolonizasyon sıktır. Antibiyotik altındaki hastalarda da farklı bölgelerde kolonizasyon saptanır. Hastanelerde de respiratörler, ilaç solüsyonları, dezenfektanlar, temizlik bezleri, lavabolar, bitkiler bu mikroorganizmanın kaynağı olabilir (38). *P.aeruginosa* bakteriyemisi en sık yanık ve onkoloji ünitelerinde görülür. Kaynak genellikle gastrointestinal sistemde kolonize olan bakterilerdir. Nötropenik hastada bağırsak kolonizasyonu %40'lara ulaşabilmektedir. *P.aeruginosa* bakteriyemisi üriner sistem ve alt solunum yolu enfeksiyonları sırasında da görülebilir. Kontamine infüzyon sıvıları ve damar kataterlerinden kaynaklanan primer kan dolaşımı enfeksiyonu daha nadirdir. Kontamine endoskoplardan, uygun dezenfekte

edilmemiş hemodiyaliz aygıtlarından kaynaklanan bakteriyemiler bildirilmiştir (48). *P. aeruginosa*'nın neden olduğu sepsis diğer non-fermentatif Gram-negatif bakterilere göre daha ağır seyirlidir. Ektima gangrenozum adı verilen hemorajik büllöz lezyonlar tanımlayıcı deri hipotansiyon ve şok bulgularıdır. Bu lezyonlar daha sonra nekrotik ülserlere dönüşür. Sistemik enfeksiyon sırasında sık olarak gelişir.

P. aeruginosa, antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlar gibi antibiyotiklere duyarlılık gösteren oldukça virülan bir bakteridir (49). Tedavideki son gelişmelere rağmen, *P. aeruginosa* bakteriyemisi halen vakaların %20'sinden fazlasında fataldir (50). Tüm yaş gruplarını içeren çok merkezli bir çalışmada *P. aeruginosa*'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında tüm hastalarda %39 mortalite, yoğun bakımda yatan hastalarda ise %48 mortalite oranları bildirilmiştir. (51). Çoğul dirençli *P. aeruginosa* bakteriyemisi için risk faktörleri ve mortalite sonuçlarını inceleyen pek çok çalışmanın varlığına rağmen, son yıllarda yapılmış, çocuklardaki *P. aeruginosa* bakteriyemisine yönelik çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (52,53).

Dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde çoğul dirençli *P.aeruginosa* türleri endemik bir sorun haline gelmiştir. *P.aeruginosa* intrensek olarak pek çok antibiyotik konsantrasyonuna in vivo dirençlidir. Seçici antibiyotik baskısında hem kromozoma bağlı hem de plasmidden edinilmiş mekanizmalarla antibiyotik direnci kazanmıştır. Beta-laktam antibiyotiklere karşı geliştirdiği direncin GSBL, geçirgenlik değişimi ve penisilin bağlayıcı protein modifikasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Tüm *P,aeruginosa*'lar indüklenebilir kromozomal beta-laktamazlara sahiptir ve bu nedenle sefalosporinlere kolaylıkla direnç oluşturabilirler.

Karbapenemlere karşı gelişen direnç ise *P.aeruginosa* izolatları için giderek artan bir sorun oluşturmaktadır ve bazı kurumlarda bu direnç insidansının %40'lara vardığı bildirilmiştir. Karbapenem direnci, plasmid bağımlı imipenemaz ile veya dış membran proteini (Opr D2) değişimi ile olup, yoğun imipenem kullanımı ile seçicilik göstermektedir (54).

Kinolonlara karşı gelişen direnç oranları da giderek artmaktadır. DNA giraz ve atım pompa mekanizmalarının her ikisi de bu dirençte rol oynamaktadır. Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç ise çoğunlıkla plasmide bağımlı düzenleyici enzimlerden oluşmaktadır; ancak düşük düzey aminoglikozid direnci, azalmış penetrasyon ve atım pompa mekanizmaları ile olmaktadır.

2.VII.B.2. *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter gram-negatif, non-fermentatif, oksidaz negatif bir kokobasildir. Fırsatçı bir patojen olup düşük virülansına rağmen, farklı ortamlara hızlı adaptasyon sağlayan ve antibiyotiklere karşı hızlı ve etkin direnç oluşumuna neden olan esnek genomik yapısı sayesinde

oldukça direçli ve tedavisi güç enfeksiyonlara neden olmaktadır (55). Sağlıklı kişilerde %25 oranında kolonize oldukları bilinmektedir (38). Hastanede yatan hastaların boğaz kültürlerinde %7-18, trakeostomi süüntülerinde %45 oranında *Acinetobacter* kolonizasyonu bildirilmiştir (38). Yoğun bakım yatışı, uzun süreli mekanik ventilasyon ve önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı enfeksiyon gelişimi için risk faktörleridir. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinin %80'i *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* kompleksidir. *Acinetobacter* nedenli bakteriyemiler en sık pnömoniye sekonder ve hastane yatışının ikinci haftasında gelişir (55). İntravenöz kataterler, üriner sistem, yara ve deri enfeksiyonları, abdominal enfeksiyonlar diğer bakteriyemi kaynaklarıdır. Malignite, travma ve yanık da önemli risk faktörleridir (55). *Acinetobacter* türleri yenidoğan sepsislerinde sıklığı giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon ve antibiyotik kullanımı başlıca risk faktörleridir. Bakteriyemi mortalitesi %17-46 olup, polimikrobiyal bakteriyemilerde mortalite artar. *A. baumanii* diğer türlere göre daha ağır hastalık tablosu oluşturur (38). Çoğunlukla invaziv işlemlere maruz kalan yoğun bakım hastalarında görülür. *A.baumannii* kolonizasyonu veya enfeksiyonu için bilinen risk faktörleri; uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, daha önce başka bir serviste yatmış olmak, enteral beslenme, önceden 3. kuşak sefalosporin kullanımı olarak sıralanabilir (38).

Normal insan mikroflorasından izole edilen *Acinetobacter* türlerinde, belirgin antibiyotik direnci görülmesi pek olası değildir ancak nozokomiyal *Acinetobacter* türlerinde karakteristik olarak çoğul ilaç direnci (sefalosporinler, penisilinler, aminoglikozidler) vardır (55). Bu direnç *P.aeruginosa*'dan bile fazla sayıda ilaca karşı olabilir. Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter* suşlarının %30 kadarının florokinolonlar ve karbapenemlerin de sıklıkla dahil olduğu en az üç sınıf antibiyotiğe dirençli oldukları gösterilmiştir (56). Çoğul dirençli suşlarda kolistin (polimiksin E) hayat kurtarıcı tedavi seçeneği olarak görülmekle birlikte son yıllarda kolistine dirençli suşlar sıkça izole dilmeye başlanmıştır (57-59). Bazı suşlar ise sadece kolistin ve tigesikline duyarlıdır.

Acinetobacter türleri, antibiyotik direncini çeşitli mekanizmalarla kazanır. AmpC tipi B-laktamaz ve OXA-51 serin tipi oksasilinaz doğal beta-laktamaz aktivitesinden sorumlu enzimlerdir (55). Beta-laktamazlar içerisinde karbapenemaz aktivitesi olanlar plazmid ve transpozonlar ile bakteriden bakteriye kolaylıkla aktarılabilen genetik materyalin ürünü olduklarından en fazla öneme sahiptir. İlk karbapenem dirençli suşlar 20 yıl önce gösterilmiştir (60,61). Karbapenem direncinden Ambler Sınf D OXA tipi serin oksasilinazlar ve Ambler Sınıf B tipi metallo-beta-laktamazlar (MBL) sorumludur (62). Karbapenem direnci ayrıca porin modifikasyonu veya penisilin bağlayıcı protein kaybı veya modifikasyonu ile de oluşabilir (62).

OXA tipi karbapenemazlar vec MBL'lar klavulonik asit ve tazobaktam inhibisyonuna dirençlidir. MBL'lar en güçlü karbapenemler de dahil olmak üzere, aztreonam dışında, hemen hemen tüm beta-laktamları hidrolize etme kapasitesine sahiptirler. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri, duyarlı oldukları takdirde polimiksin-B sülfat, kolistin, tek başına sulbaktam, tigesiklin ile tedavi edilebilir (55). *Acinetobacter* izolatlarının %30-70'i en fazla amikasine olmak üzere aminoglikozidlere karşı dirençlidir. İzolatların %30-90'ınında da kinolon direnci mevcuttur (63).

Yapılan çalışmalarda, *Acinetobacter*'e bağlı kaba mortalite oranlarının yüksek olduğu, %17 ile %52 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kötü prognozla ilişkili bağımsız faktörlerin ise; altta yatan hastalığın ciddiyeti, pnömoninin bakteriyemi kaynağı olması, septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşma, mekanik ventilasyon ve uygunsuz antibiyotik kullanımı olduğu belirtilmiştir (64-66). Buna karşın vasküler kateterlerden köken alan *baumannii* dışı *Acinetobacter* bakteriyemileri daha düşük mortalite oranları ile ilişkilidir (64,67).

2.VII.B.3. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia son 10 yılda önemli bir nozokomiyal patojen olarak dikkat çeken non-fermentatif Gram-negatif çomak yapısında bir bakteridir. Özellikle immünsupresif ve yoğun bakım hastalarında yüksek mortaliteye sahiptir. Nemli ortamlarda daha iyi çoğalır. Vasküler kateterler gibi plastik yüzeylere tutunma yeteneği virülansını artıran önemli bir özelliktir. Parenteral nütrisyon ve intravenöz infüzyon sıvılarında çoğalabilir. Bu bakterinin karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta-laktamlara doğal dirençli olması önemli ve tedaviyi kısıtlayıcı bir özelliğidir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı (başta karbapenemler), malignite, santral venöz katater varlığı, steroid kullanımı, nötropeni, mekanik ventilasyon, hastanede uzun süre kalma gibi farklı risk faktörleri bildirilmiştir. Bakteriyemi en sık görülen *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonudur. Çoğu kez giriş kapısı saptanamamakla birlikte solunum yolları, üriner sistem, santral venöz kataterler ve gastrointestinal sistemden kaynaklandığı düşünülmektedir. Polimikrobiyal bakteriyemi ve relaps enfeksiyon bakterinin oluşturduğu diğer tablolardır.

Stenotrophomonas ile ilgili yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu erişkinler üzerinde gerçekleştirilmiş olup pediatrik hasta grubundaki veriler büyük oranda kistik fibroz tanılı hastalardan elde edilmiştir (68). Belirgin antibiyotik direnci nedeni ile *S.maltophilia* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri sınırlıdır. Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) seçilecek en uygun antibiyotiktir. Tikarsilin-klavulonat, doksisiklin, minosiklinin ve kloramfenikolün de etkinliği vardır (69,70).

2.VII.B.4. *Burkholderia cepacia*

Burkholderia cepacia özellikle yoğun bakım ve hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatmakta olan immünsupresif hastalar başta olmak üzere, kistik fibroz, diğer kronik akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetersizliği, diabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde, damar içi kateteri bulunan, uzun süreli hastane yatışı ve antibiyotik kullanma öyküsü olan ve son yıllarda artan oranda yoğun bakımda yatmakta olan yenidoğan ve preterm bebeklerde enfeksiyonlara yol açan non-fermentatif GNÇ yapısında fırsatçı bir mikroorganizmadır. Musluk suyu ve distile suda çoğalabilir, antiseptik ve dezenfektanları kontamine edebilir. Enfeksiyon oluşturabilmesi için yüksek inokülum düzeylerine ihtiyaç vardır. *B.cepacia* Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan pek çok antibiyotiğe dirençli olup TMP-SMZ ve bazı üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. In vitro duyarlı olduğu antibiyotiklerle bile kimi zaman bakteri eradikasyonunun başarılamadığı görülmektedir (38).

2.VIII. KAN KÜLTÜRLERİ İÇİN TANI STRATEJİLERİ

Basit bir işlem olmasına rağmen, kan kültürü alınması sırasında enfeksiyon kontrol kurallarına uyulmadığı zaman yalancı pozitif sonuçlar elde edilir. Bunların önlenmesinde kan kültürünün alınacağı yer, aseptik tekniklere uygun kan kültürü alınması, yeterli hacimde kan örneğinin alınması ve yeterli sayıda kan kültürü örneğinin alınması büyük önem taşır.

2.IX. KAN KÜLTÜRÜ ALINMASI

Kan kültürü arter veya venlerden alınabilir. Arter ve ven arasında pozitif kan kültürü açısından fark yoktur. Genelde daha kolay olduğu için kan kültürü periferik venlerden alınır. Bunun yanında örneğin alınacağı venin bulunduğu vücut bölgesi önemlidir. Femoral damarlar veya deri hastalığı olan bölgeden alınan kan kültürü örneklerinde kontaminasyon riski, antekübital venler ve üst ekstremite damarlarına göre daha fazladır. Son yıllarda, intravasküler santral kateterlerden kan kültürü alınmasında artış gözlenmektedir. Eğer santral kateterden kültür alınacaksa, diğer bir kültür örneği de periferik damardan alınmalıdır.

Yeterli miktarda kan alındıktan sonra iğne deriden çıkartılarak kültür şişesine veya transport tüpüne inokülasyon yapılmalıdır. Eğer transport tüpü kullanılıyorsa bu tüpler en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılarak kültür şişelerine ekimi yapılmalıdır. Bu tüpler hakkında mikroorganizmanın canlı kaldığı süreyi gösteren çalışmalar yapılamamıştır. Çoğu görüşe göre de kan alan sağlık personeli şişelere inokülasyon yapmadan önce iğneleri değiştirmemelidir, çünkü

bu şekilde iğne yaralanması riskinin arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda iğne ucu değişiminin kontaminasyon oranlarını değiştirmediği de bildirilmiştir (71,72). Pıhtılaşmayı önlemek için inoküle edilen şişeler birkaç defa altüst edilerek kan, besiyeri ve antikoagülanın karışması sağlanmalıdır. Kan alımından sonra alkollü pamuk ile hastanın derisi iyottan temizlenmelidir (30).

2.X. KAN KÜLTÜRÜ ALINMA ZAMANI

Ateşin en yüksek olduğu zamanı takip eden 30 dakika içinde bakteriyemi atağı gelişir. Kan kültürü alınması için en uygun zaman, ateşle birlikte titremenin başladığı zamandır. Fakat bu anın belirlenmesi zor olduğu için kan kültürünün ateşin olduğu dönemde alınması yeterlidir. Eğer kan kültürü alındıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanacak ise ayrı damarlardan iki kan kültürü örneği aynı anda alınmalıdır. Eğer ampirik antibiyotik tedavisi başlanılması söz konusu değil ise kan kültür örneklerinin arası açılabilir.

Yenidoğanlarda menenjit, pnömoni, üriner enfeksiyon, otit, septik artrit, osteomiyelit gibi lokal enfeksiyonların sepsis kaynağı olabileceği unutulmamalıdır. Yenidoğan ve küçük süt çocuğunda ateş her zaman bakteriyemiye eşlik etmeyebileceğinden klinik olarak şüphelenilen durumlarda kan kültürü alınmalıdır. Ampirik tedavi, kültürler alındıktan sonra yaşa uygun ve muhtemel etkeni kapsayacak şekilde başlanmalıdır. Ampirik tedavinin 48-72. saatinde hastanın kliniği ve/veya diğer kültür sonuçları değerlendirilmeli, kültürlerde anlamlı üreme varsa üreyen patojenin antibiyotik duyarlılığı göz önüne alınarak en dar spektrumlu antibiyotiğe geçilmelidir. Üreme yoksa antibiyotik tedavisinin türü ve süresine hastanın klinik bulgularına, risk faktörlerinin varlığına, servisdeki nozokomiyal etkenlerin türüne ve antibiyotik direnç oranlarına göre karar verilmelidir.

2.XI. DERİNİN TEMİZLENMESİ

Kan alınacak ven seçildikten sonra deri %70'lik izopropil alkol veya etil alkol ile temizlenip kısa bir süre kurumaya bırakılmalıdır. Daha sonra %1-2'lik iyotlu solüsyonlar veya %10'luk povidon-iyot solüsyonları ile tekrar temizlenmeli ve bir süre kuruması beklenmelidir. İyotlu çözeltiler 30 saniyede kurur. Povidon-iyot solüsyonları ise 1.5-2 dakikada kurur. Kan kültürü alınırken mümkünse steril eldiven giyilmeli, steril eldiven giyilmiyorsa deri temizliği yapıldıktan sonra tekrar kan alınacak olan damar palpe edilmemelidir.

2.XII. KAN HACMİ VE KAN KÜLTÜRÜ SAYISI

Alınan kanın hacmi ile kan kültürlerinde üreme oranı arasında doğrudan ilişki vardır. Erişkin hastalar için ideal olan hacim 20-30 mL'dir. Eğer bu miktar alınamıyorsa en az 10 mL alınmalıdır, daha az miktarda alınması yanlış negatif sonuç verebilir. Çocuklarda alınması gereken kan hacmi daha azdır. Yenidoğan ve çocuklarda kanın her mililitresinde bulunan mikroorganizma genellikle 1000 CFU/mL'den fazladır, bu nedenle yenidoğanlarda 1-2 mL, süt çocuklarında 2-3 mL, okul çağı çocuklarında 3-5 mL ve daha büyük çocuklarda 10-20 mL kan alınması yeterlidir (29). İki veya üç kan kültürü örneğinin alınması önerilmektedir. Kan kültürü sayısı arttıkça üreme olasılığı artar.

2.XIII. BESİYERİNE EKİLEN KANIN ORANI

Kan kültürü şişesi içine besiyeri miktarının 1/5'i oranında kanın inoküle edilmesi önerilir; çünkü bu şekilde kan içerisindeki doğal inhibe edici faktörler ve varsa antibiyotikler en düşük konsantrasyona getirilmiş olur (73). Bundan başka, kanın seyreltilmesi pıhtılaşmayı önler. Aslında bazı ticari kan kültürü şişelerinde yeterli miktarda (1/5 ile 1/10 oranında) kan/sıvı besiyeri olmaması nedeni ile bu besiyerlere mikroorganizma üremesini artırıcı maddeler eklenmiştir (74,75). Bu maddeler mikroorganizma üremesini yüksek olasılıkla lökosit lizisini uyararak sağlamaktadır.

2.XIV. BESİYERİ: MİKROORGANİZMA ÜRETİMİNE ELVERİŞLİ MADDE

Aerobik kan kültürü şişeleri için yaygın olarak kullanılan besiyeri triptik soya buyyonudur. Daha seçici ve zor üreyen mikroorganizmalar için kullanılan besiyerleri ise beyin-kalp infüzyonu ve zenginleştirilmiş peptonlu besiyerleridir. Anaerobik kan kültürü şişeleri için triptik soya buyyonu, Columbia ve peptonlu besiyeri gibi farklı besiyerleri kullanılabilir. Çoğu ticari besiyerleri çeşitli büyüme faktörleri ve besinler ile zenginleştirilmiştir.

Az sayıda kontrollü çalışmada, farklı besiyerlerinin mikrobik iyileşme ve hızlı tanıda üstünlüğü karşılaştırılmıştır. Diğer bir deyişle; karşılaştırma çalışmalarının çoğu farklı şişe tipleri ve/veya kan kültürü sistemleri arasında yapılmıştır. Sodyum polianetolsulfonat (SPS) konsantrasyonları, eklenen besinler, kan kültürü şişesi içindeki besiyerinin üstünde kalan hava boşluğu şişeler arasında farklılıklar gösterir. Genellikle triptik soya buyyonu, çoğu patojen

mikroorganizmayı saptamaya yardımcı olabilir. Beyin-kalp infüzyonu ise, mantar ve bazı bakterilerin üremesinde triptik soya buyyonu kadar veya ondan daha başarılıdır (76). Aynı şekilde Columbia ve diğer anaerobik besiyerleri, anaerobik bakterileri saptamada yeterlidir.

2.XV. ANTİKOAGÜLANLAR

Çoğu ticari kan kültürü sistemi antikoagülan olarak %0.025 ile %0.050 arasında değişen SPS içerir. SPS lizozimleri inhibe ederken, aminoglikozid ve polimiksin gibi antibiyotikleri, kompleman kaskadını ve fagositozu da inaktive eder. Genel bir kural olarak, yüksek SPS konsantrasyonları, Gram-pozitif mikroorganizmaların üremesini desteklerken, Gram-negatif mikroorganizmaların üremesini azaltmaktadır. Kan kültürüne %1.2 oranında jelatin ilavesi SPS'nin inhibitör etkisi ile zıt etkileşirken, antikomplementer etkisini de bozar (77,78). Benzer bir bileşim olan soyum aminosulfat (SAS), kan kültürü antikoagülanı olarak tanımlanmıştır ancak SPS ile mikrobik üreme daha hızlı olnmaktadır (79). Sık kullanılan heparin, EDTA, sodyum sitrat gibi antikoagülanlar kan kültürü besiyerinde ve kan kültürü alımı sırasında kullanılmamalıdır.

2.XVI. KAN KÜLTÜRÜ ŞİŞESİ İÇİNDEKİ BESİYERİNİN ÜZERİNDE KALAN HAVA BOŞLUĞU

Otomatize sistemler için, ticari kan kültürü şişeleri, şişenin baş kısmında dikkatlice kontrol edilmiş bir hava boşluğu ile beraber üretilir. Aerobik şişeler genellikle farklı miktarlarda karbondioksitin eklendiği hava boşluğu içerirler. Anaerobik şişeler ise tipik olarak karbondioksit ve nitrojenin eklendiği bir hava boşluğundan oluşur. Az sayıda modern ticari aerobik kan kültürü şişesinin delinerek inokülasyon veya inkübasyondan önce oda havası ile (oksijen içeriğini artırmak amaçlı) teması sağlanır.

Yaygın olan kanının aksine, anaerobik şişede anaerobik ortamın sağlanmasının aerobik şişede yeterli oksijen sağlamaktan daha önemsiz olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise; son 20 yılda anaerobik bakterilerin insidansında düşme ve aerobik mikroorganizmaların aerobik şişelerden çok, anaerobik kan kültürü şişelerinden üretilmesidir. Ayrıca *P.aeruginosa* ve mantarlar zorunlu aeropturlar ve yeterli miktarda oksijen içermeyen kan kültürü şişelerinde saptanabilir düzeyde üreyemezler (80).

El ile çalışılan ticari kan kültürü sistemleri, otomatize sistemlerdekine benzer hava boşluğu içerir. Buradaki önemli fark, aerobik şişelerin inkübasyon öncesi geçici olarak oda havası ile delinerek temas ettirilmesidir. Anaerobik şişeler için bu işlem hiçbir zaman yapılmaz.

2.XVII. ŞİŞE ÇALKALAMA İŞLEMİ

Çok sayıda klinik çalışmada şişe çalkalama işleminin, aerobik şişelerde mikrobik üremeyi artırdığı gösterilmiştir (81,82). Çalkalamanın sıvı besiyerinde oksijen konsantrasyonunu artırarak mikrobik üremeyi desteklediği düşünülmektedir. Aslında farklı yönlerde ve farklı hızda çalkalama (rotasyon, aşağı ve yukarı, sinüzoidal hareket) gibi yöntemlerin mikrobik üremeyi artırmada belirgin farkı bulunamamıştır (83).

Eğer şişe çalkalama işleminin, mikrobik üremeyi sıvı besiyerinde oksijen konsantrasyonunu artırarak yaptığı düşünülürse, zorunlu anaerob bakterilerin üremesinin azalması beklenir. Çoğu anaerobik kan kültür şişesi, besiyerinin üstünde kalan hava boşluğunda az veya hiç oksijen içermemesi nedeni ile "çalkalama" işlemi sırasında sıvı besiyerindeki oksijen konsantrasyonunu artırmamaktadır. Hareketli ve sürekli monitörize edilebilen anaerobik kan kültürü sistemlerinin, hareketli olmayan otomatize kan kültürü sistemlerindeki duyarlılıkta anaerobik mikroorganizmayı tespit ettiği klinik çalışmalarla desteklenmiştir (84,85).

2.XVIII. TEST VE İNKÜBASYON SÜRESİ

Elle yapılan kan kültürü sistemlerinde mikrobik üreme, şişelerin makroskopik incelemesi, kör ve/veya terminal pasajlarla yapılır. İnkübasyonun 2 ve 3. günlerinde makroskopik üremenin tespiti zorlaştığından elle yapılan kan kültürü sistemlerinde şişelerden pasajlar alınarak, 7 gün süreyle inkübe edilmelidir (30).

2.XIX. GERÇEK BAKTERİYEMİ VE KONTAMİNE KAN KÜLTÜRLERİ

<u>Gerçek bakteriyemiyi destekleyen durumlar</u>

1. Virülan mikroorganizmaların üremesi; *S.pneumoniae*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas* türleri, *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *Candida* türleri.
2. Predispoze edici risk faktörlerinin bulunması; immunosupresyon, damar içi araçlar, solunum yolu enstrümantasyonu, protez vb.
3. Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmanın farklı bölgelerden de izole edilmesi.

Kontaminasyonu destekleyen durumlar

1. Uzun inkübasyon süresi sonunda mikroorganizmanın üremesi.
2. Takip eden kültürlerde üreme olmaması.
3. Kültürde çok sayıda mikroorganizma üremesi (immünosupresyon, nötropenik hasta, karın içi enfeksiyon varlığı dışında kalan durumlar).
4. Hastada klinik olarak sepsisin düşünülmediği durumlar.
5. Deri florası bakterilerinin üremesi; örn: KNS'ler (KNS üremelerinin %15'i gerçek bakteriyemidir ve genellikle damar içi araç kullanımının olduğu durumlarda rastlanır), difteroidler, *Bacillus* türleri.

Yanlış pozitif kan kültürlerinde, genellikle uzun süreli inkübasyon sonrası mikroorganizma izole edilir (86). Kontaminan bakteriler genellikle ardışık kan kültürü setlerinde üremez. Kontaminasyon genellikle difteroidler ve *Bacillus* türleri gibi deri flora bakterilerine bağlıdır. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *S. Pneumoniae*, *S.aureus* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar ise nadiren kontaminandırlar. KNS üremelerinin büyük bir bölümü kontaminasyon ürünü olmasına rağmen, %6-15 kadarı gerçek patojene bağlı üremedir. Ek olarak KNS'ler kateter ile ilişkili enfeksiyonların en sık nedenidirler (87). KNS türlerinin önemi, hastanın klinik durumu ve laboratuar verilerine göre değerlendirilmelidir. Birden fazla mikroorganizmanın kan kültüründe üremesi, immunosupresif veya nötropenik hastalar, damar içi kateterleri ve altta yatan ağır hastalığı bulunan hastalar veya klinik bulguların karın içi enfeksiyonu gösterdiği durumlar dışında kontaminasyonu düşündürmelidir (88).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.01.2011-01.01.2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği servislerinde (yoğun bakım üniteleri dahil) en az 48 saat süreyle yatan ve kan kültürlerinde GNÇ üreyen hastaların klinik özellikleri, laboratuar bulguları, risk faktörleri, ek olarak üreyen etkenlerin antibiyotik duyarlılık spektrumları prospektif olarak değerlendirildi.

01.01.2011-01.01.2012 tarihleri arasında 284 hastada 305 bakteriyemi, 7 fungemi atağı saptandı. Bu bakteriyemi ataklarının 71'i GNÇ'lara aitti. Çalışmaya, kriterlere uygun olan 58 hasta dahil edildi ve hastalar üreme saptandıktan sonra önerilen tedavi süresi boyunca izlendiler.

Kan kültür pozitifliği saptanır saptanmaz hasta başında değerlendirme yapıldı. Hastaya ait bilgiler ve laboratuar sonuçları hasta dosyası ve/veya doktorundan elde edildi. Her hasta için hazırlanmış olan form (bakınız EK) bakteriyeminin saptandığı gün hasta başında dolduruldu.

3.I. HASTA BİLGİ FORMU İLE İLGİLİ DEĞİŞKENLER

Hastanın demografik bilgileri: Her hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, protokol numarası kaydedildi.

Hastanın daha önce yattığı servis: Hastaların bulundukları servise yatırılmadan önce kliniğimize ait başka bir servis ya da başka bir klinikte yatıp yatmadıkları kaydedildi.

Hastanın yattığı servis ve tanısı: Hastanın bakteriyemi esnasında yattığı servis, yatış tanısı, yatış tarihi belirtildi.

Hastanın yatış süresi: Bakteriyemi tespit edildiğinde hastanın kaç gündür hastanede yattığı kaydedildi.

Hastanın almış olduğu antibiyoterapiler: Hastaların varsa eğer o anda almakta oldukları antibiyoterapi, hastaneye yatışlarından üreme kaydedilene kadar olan süre zarfında almış oldukları tüm antibiyoterapiler süreleri ile birlikte not edildi. Mevcut bakteriyemi atağına uygun önerilmiş antibiyoterapi ve kullanım süresi, etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık spektrumu ile birlikte kaydedildi.

Hastanın altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri: İmmün yetersizlik (konjenital/ilaç veya enfektif nedenlere bağlı edinsel), lökopeni, prematüritelik, düşük doğum tartısı, malignite, diabet, böbrek, kalp, karaciğer yetersizliği, metabolik hastalık, anatomik anomaliler, kronik solunum yolu hastalıkları (astım, kistik fibroz gibi), konjenital kalp hastalığı, uzun süreli hastane

yatışı, TPN ile beslenme, yoğun bakım yatışı, operasyon öyküsü, önceden antibiyotik kullanıp kullanmadığı, myopati, hipotoni, psikososyal motor gerilik, transplantasyon, santral sinir sistemi kateterizasyonu varsa bunlar da kaydedildi.

Tedavi sırası ve sonrası klinik değerlendirme: Şifa ya da ölüm durumu belirlendi.

Hastanın laboratuvar bilgileri: Bakteriyemi atağı esnasında görülen lökosit, nötrofil, hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), trombosit (Plt), üre, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin düzeyleri kaydedildi.

Hastaya uygulanan invaziv girişimler: Yattığı süre içinde, varsa hastaya uygulanan santral ve periferik damar içi kateter, foley sonda, dren, nazogastrik sonda, solunum yolu enstrümantasyonu, diyaliz, trakeostomi, gastrostomi, endoskopi, biyopsi, ameliyat gibi invaziv girişimler belirtildi.

Yukarıdakilere ek olarak olası bakteriyemi kaynağı (kateter, solunum sistemi, GIS, üriner sistem vb.), kaç şişe hemokültür (HK) alındığı ve kaçında üreme olduğu, kan örneğinin periferik damardan mı yoksa santral kateterden mi alındığı, vücudun herhangi bir yerinde aynı etkene bağlı eş zamanlı bir üremenin olup olmadığı da (trakeal aspirat, idrar, bronkoalveoler lavaj sıvısı, doku örneği vb.) kaydedildi.

Çalışma dışı bırakılanlar: Gram-pozitif bakteriyemiler, fungemiler, hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 saat içerisinde kan kültüründe üremesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalar: Kan kültüründe GNÇ üremesi olan hastaların eş zamanlı alınan diğer kültür sonuçları da (idrar, trakeal aspirat, kateter ucu gibi) takip edildi. Eş zamanlı alınan bu kültürlerde üreme olan hastalarda identifikasyon ve antibiyogram duyarlılıklarına göre, hastaların primer ya da sekonder bakteriyemi atağı geçirip geçirmedikleri tespit edilerek, bakteriyemi kaynakları not edildi. Hastanede 48 saatten uzun süredir yatan veya kliniğimizdeki başka bir servisden yatmakta olduğu servise transfer olan hastalarda 48 saatten az bir süre içinde gelişen enfeksiyonlar hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak sistemik enfeksiyon bulguları gösteren hastaların ateşli oldukları ve/veya genel durumlarında ve klinik parametrelerinde bozulma olduğu dönemlerde kan kültürü alındı. Genellikle, ateş atağında varsa biri santral venöz kateterden olmak üzere bir santral ve bir periferik venden, en az 2 kan kültürü alındı ve en az iki şişede üreme olması anlamlı kabul edildi. Klinik ve laboratuar bulgular kuvvetle bakteriyemi düşündürdüğünde tek şişede üreme de anlamlı kabul edildi.

3.II. MİKROBİYOLOJİK TANIMLAMA

BacT/AlerT "Automated System" (BioMerieux, Durham, USA) kan kültür cihazı kullanılarak elde edilen bakteriler, çukulatamsı agara ekilerek 24 saat süre ile 35 derecede inkübe edildi. Üreyen bakteriler Gram yöntemi ile boyandıktan sonra GNÇ'ler hareket, dekstroz, laktoz, sükroz fermentasyonu, sitrat kullanımı, indol yapımı, üreaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi ve oksidaz reaksiyonu özelliklerine göre tanımlandı; ileri tiplendirme amacı ile *Enterobacter* spp. için API 20E (BioMerieux, Hazelwood, MO., USA) testi kullanıldı.

Elde edilen suşların antibiyotik duyarlılık testleri Mueller-Hinton agar kullanılarak standart antibiyotik diskleriyle Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M2-A8'de tanımlandığı biçimde disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (89). İzole edilen bakterinin duyarlı ya da dirençli tanımı NCCLS/CLSI ölçütlerine göre yapıldı (90).

3.III. BAKTERİYEMİ İLE İLGİLİ TANIMLAMALAR

Nozokomiyal enfeksiyon tanımları CDC (Centers for Disease Control) ölçütlerine göre yapıldı (91,92).

Nozokomiyal Bakteriyemi: Hastaneye yatışı takiben 48 saat veya daha fazla bir süre sonra kanda klinik olarak anlamlı bir üremenin olması olarak kabul edildi. Klinik içerisinde başka bir servisden transfer olan hastada 48 saatten az bir süre içinde gelişen enfeksiyonlar da NB tanımı içinde kabul edildi.

Bakteriyemi atağı: Aynı hastadan alınan bir veya daha fazla kan kültürünün en az bir veya daha fazlasında, en az bir veya daha fazla GNÇ'nin izolasyonu olarak kabul edildi (93). İlk üremeden 48 saat üzeri bir süre sonrasında devam eden aynı tür GNÇ üremesi için persistan bakteriyemi tanımı kullanıldı.

Polimikrobik atak: Alınan kan kültürü setinde iki veya daha fazla tür GNÇ üremesi olarak kabul edildi (93).

Primer bakteriyemi: Pozitif kan kültürü elde edildiği zaman hastada aynı bakterinin üretildiği başka bir anatomik yerin olmaması olarak tanımlandı (93).

Sekonder bakteriyemi: Vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemiler olarak tanımlandı. Laboratuar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı bakterinin üretilmesi ile tanı kondu (93).

Bakteriyemi kaynağı: Enfeksiyonun klinik olarak belirgin olduğu bölge veya kültür pozitif bölge olarak tanımlandı. Eğer kan kültürü tek pozitif kültür ise ve belirlenebilen bir enfeksiyon odağı yok ise bakteriyemi kaynağı belirsiz olarak tanımlandı (94).

Bakteriyemiye bağlı mortalite: Aktif enfeksiyona bağlı ölüm ve pozitif kan kültürü testi olarak tanımlandı (94).

Önceden antibiyotik kullanımı: Bakteriyemi öncesi yatış süresi boyunca en az 48 saat süre ile herhangi bir antibiyotiğin kullanımı olarak tanımlandı.

3.III. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME VE ETİK KURUL ONAYI

İstatistiki analizler SPSS 15.0 for windows programı kullanılarak yapıldı. Veriler ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Risk faktörü sayılan çeşitli etmenler "chi-square"(X^2) testi ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 olması durumunda anlamlı olarak kabul edildi. The student *t* testi sürekli değişkenleri kıyaslamak ve X^2 veya Fisher exact testi kategorik değişkenleri kıyaslamak amacıyla kullanıldı. Çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından 16.09.2011 tarihinde, 01 sayılı toplantıda 1449 proje numarası ile onaylandı.

4. BULGULAR

Bu çalışma 1 Ocak 2011 ile 1 Ocak 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma süresi boyunca İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde toplam 2915 hasta yatmış olup bu hastaların 387'si yenidoğan, 76'sı büyük çocuk olmak üzere toplam 463 tanesi (%15.9) yoğun bakım ünitelerinde, kalan 2452 (%84.1) tanesi servislerde takip edildi.

Çalışma süresi içinde 284 hastada 312 bakteriyemi/fungemi atağı saptandı. Bu 312 atağın 71'inde (%22,7) GNÇ'ler, 234'ünde (%75) Gram-pozitif koklar (GPK), 7'sinde (%2,2) mayalar etken olarak izole edildi. Bir yıl süresince gelişen GNÇ bakteriyemi hızı %2.4, NB hızı %10.7 olarak bulundu. Çalışmaya kan kültüründe sadece GNÇ üremesi olan hastalar (n=58) alındı. Hastaların 41'i (%70.6) erkek, 17'si (%29,3) kız idi. Hastaların yaş ortalaması 54.48±67.2 ay (0,13-228 ay) olarak bulundu. Hastaların 44'ünde (%75.9) ilk yattıkları servisde kan kültürü üremesi saptanırken, kalan 14 hastanın (%24.1) kan kültürü üremelerinin tespit edildiği servislerinden önce klinik içerisinde farklı bir servisde de yatışları olduğu görüldü. 71 GNÇ atağında 58 hastadan toplam 143 kan kültürü örneği alındı, bu kültürlerin 127'sinde üreme saptandı. 28 GNÇ bakteriyemisi atağı (%39.4) hastaların sadece periferik damarlarından alınan kanda, 22 atak (%31) sadece santral kateterden alınan kanda, 21 atak (%29.6) ise hastaların hem periferik damarları hem de santral venöz kateterlerinden eş zamanlı alınan kanlarda tespit edildi. Çalışma koşullarına uyan 58 hastadan 75 adet GNÇ kültürü elde edildi. GNÇ ataklarının 4'ü (% 5.6) polimikrobik, ilk üremeden minimum 3, maksimum 12 gün sonrasına kadar aynı GNÇ'nin üremeye devam ettiği 9 atak (%12.6) ise persistan olarak değerlendirildi. 58 hastanın 45'inde (%77.6) tek atak, 13'ünde (%22.4) 2 atak saptandı.

Çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) 1 yıl süresince yatmış olan 76 hastanın 64'ünde (%88.9) toplam 72 atak gelişmiş olup, bunların 19'u GNÇ (%26.4), 2 tanesi maya (%2.8), kalan 51'i (%70.8) ise Gram-pozitif koklara aitti. ÇYBÜ %25'lik oranı ile en yüksek GNÇ bakteriyemi hızına sahipti. Yine 1 yıl süresince birinci (perinatoloji), ikinci ve üçüncü düzey yenidoğan (yenidoğan yoğun bakım ünitesi; YDYBÜ) ünitelerinde sırasıyla toplam 208, 119 ve 60 hasta yatmış olup, bu hastaların ağırlıkla 2 ve 3. düzeyden olmak üzere 68'inde (%17,6) toplam 74 atak saptanırken, bunların 12 tanesinin (%16.2) GNÇ, 53 tanesinin (%71.6) GPK ve 3 tanesinin (%4) de mayalara ait olduğu tespit edildi. YDYBÜ'nde 1yıllık GNÇ bakteriyemi hızı %3.1 olarak bulundu. Yoğun bakımlar dışında kalan servislerde bir yıl süresince yatmış olan 2452 hastanın 152'sinde (%6.2) toplam 166 atak saptandı. Bu 166 atağın 40'ında GNÇ (%24), 3'ünde maya (%1.8), kalan 123'ünde ise (%74) GPK üredi. Servisler içerisinde en yoğun GNÇ üremesi

olan hematoloji servisinde 1 yıl süresince yatmış toplam 128 hastanın 65'inde 70 bakteriyemi/fungemi atağı saptandı. Bu atakların 20'sinde (%28.6) GNÇ, 1'inde maya (%1.4), 49'unda (%70) ise GPK izole edildi (Tablo 2). Hematoloji servisindeki 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı ise %15.6 olarak bulundu. Yoğun bakım üniteleri dışında kalan tüm servislerin ortalama 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı %1.6 idi. Allerji 1 yıl süresince hiç GNÇ bakteriyemisi görülmeyen tek servisti.

Klebsiella pneumoniae (n=22,%29.3), *E. coli* (n=14,%18.7), *Acinetobacter* türleri (n=13,%17.3; en sık *Acinetobacter baumannii*, n=9), *Pseudomonas* türleri (n=8,%10.7; en sık *Pseudomonas spp*, n=5) en sık saptanan bakteriler idi (Tablo 3). Üreyen Gram-negatif çomak tiplerinin yaşa göre fark göstermediği saptandı. Hastalardan izole edilen *E.coli, K.pneumoniae*, *K.oxytoca, Enterobacter spp, Serratia* GSBL pozitifliği açısından değerlendirildirildiğinde, GSBL pozitiflik oranı *E.coli*'de %50 (7/14), *K.pneumoniae*'de %68.2 (15/22), *K.oxytoca*'da %33.3 (1/3), *Enterobacter* grubunda %20 (1/5), *Serratia*'da %33.3 (1/3) olarak saptandı. Genel bir bakış atıldığında klinikteki 1 yıllık toplam GNÇ üremelerinin 1/3'ünde (%33.3) GSBL pozitifliği olduğu görüldü.

GNÇ bakteriyemilerinin %43.7'si (31/71) yoğun bakım birimlerinde (büyük çocuk ve yenidoğan), % 56.3'ü (40/71) diğer servislerde görüldü. Hematoloji servisi (n=20, %28.2), ÇYBÜ (n=19, %26.7) ve YDYBÜ (n=12,%16.9) en sık GNÇ bakteriyemisi saptanan servislerdi (Tablo 2). ÇYBÜ'de en sık görülen GNÇ bakteriyemi etkenleri *K.pneumoniae* (7/20;%35) ve *A. baumannii* (7/20;%35) iken, YDYBÜ'de en sık *K.pneumoniae* (3/13;%23), yoğun bakım üniteleri dışında kalan tüm diğer servislerde ise en sık yine *K.pneumoniae* (12/42;%28.6) idi. En sık üreyen etkenler açısından yoğun bakım üniteleri ve servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.276).

K.pneumoniae bakteriyemileri en sık hematoloji (n=8;%36.4) ve ÇYBÜ'sinde (n=7;%31.8), *Acinetobacter* bakteriyemileri en sık ÇYBÜ'sinde (n=7;%53.8), *E.coli* bakteriyemileri en fazla ÇYBÜ (n=6;%42.9) ve hematoloji servislerinde (n=3;%21.4), *Pseudomonas* bakteriyemileri ise en sık hematoloji (n=3;%37.5) ve YDYBÜ'sinde (%25), *Enterobacter* bakteriyemileri ise en fazla YDYBÜ'sinde (n=2;%40) saptandı (Tablo 4).

Hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde; GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın 14'ünde (%24.1) hematolojik malignite, 11'inde (%19) metabolik hastalık, 10'unda (%17.2) prematürite ve/veya SGA doğum öyküsü, 7'sinde (%12.1) Guillain Barre, epilepsi gibi nörolojik hastalıklar, 3'ünde (%5.2) konjenital kalp hastalığı, 3'ünde solid tümör (%5.2), 2'sinde (%3.4) post-sinüzoidal karaciğer hastalığı, 1'inde kistik fibroz (%1.7), 1'inde kronik ishal (%1.7), 1'inde opere özefagus atrezisi (%1.7), 1'inde juvenil romatoid artrite sekonder hemofagositoz (%1.7),

1'inde mantar endokarditi (%1.7), 1'inde pulmoner lenfanjiyomyomatöz (%1.7), 1'inde posterior uretral valv varlığı (%1.7), 1'inde de ailevi hemofagositik lenfohistiositoz saptandı.

Bakteriyemi kaynağı incelendiğinde 29 hastada (%40.8) herhangi bir odak belirlenemedi. 22 hastada (%31) SVK'in, 11 hastada (%15.5) solunum sisteminin, 5 hastada (%7) gastrointestinal sistemin, 4 hastada (%5.6) ise üriner sistemin GNÇ bakteriyemi atağından sorumlu olduğu görüldü (Tablo 5). Bakteriyemi kaynaklarının ÇYB, YDYB ve diğer servislerde yatan hastalar arasında dağılımına bakıldığında yoğun bakım birimleri dışında kalan servislerde en sık kaynak olarak SVK bulunurken, ÇYBÜ'de en sık nedenin solunum sistemi (pnömoni) olduğu, YDYBÜ'nde ise hastaların büyük çoğunluğunda nedenin tespit edilemediği saptandı (Tablo 4). Santral venöz katetere bağlı enfeksiyon açısından servislerin iki yoğun bakım ünitesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde riskli olduğu ortaya çıktı ($p<0.001$). 71 GNÇ bakteriyemisi atağının 22'sinde (%31), kan kültürü dışında vücudun farklı bir yerinden eş zamanlı alınan kültürlerde de bakteriyemiye neden olan aynı mikroorganizma izole edildi (Tablo 6).

Hastaların hastaneye yatışından itibaren kaçıncı günde kan kültürülerinde GNÇ üremesi olduğu incelendi. 71 atağın hepsi birlikte değerlendirildiğinde ortalama üreme süresinin yatıştan sonraki 34.6±37.2 (3-192) gün olduğu görüldü. ÇYBÜ'deki 19 GNÇ bakteriyemi atağı için ortalama geçen süre 31.7±24.3 (3-78) gün iken, bu üreme süresi 12 GNÇ atağının görüldüğü YDYBÜ ve 40 GNÇ atağının saptandığı diğer tüm servisler için sırasıyla 42.2±42.9 (4-136) gün ve 33.6±40.7 (3-192) gün olarak bulundu. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servislerdeki bu 3 ortalama üreme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.729$). ÇYBÜ, YDYBÜ ve servisler kendi içerisinde, yatıştan sonra kan kültüründe üreme saptanana kadar geçen süre açısından tek tek mikroorganizma bazında incelendi (Tablo 7). Servislere göre mikroorganizmaların üreme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.553$). En sık görülen etkenlerden *K.pneumoniae* için ortalama üreme süresi 43.1±45.3 (3-136) gün, GSBL (+) *K.pneumoniae* için 38.4±24.6 (3-81) gün, *A.baumannii* için 21.4±17.9 (3-63), *E.coli* için 15.8±20.9 (3-52), GSBL (+) *E.coli* için 50.8±41.7 (7-120) gün olarak saptandı.

GNÇ bakteriyemi atakları, öncesinde antibiyotik, antifungal, antiviral kullanımı ve kullanım süreleri açısından incelendi (Tablo 8). 71 GNÇ bakteriyemi atağının 60'ında (%84.5) önceden antibiyotik ve/veya antifungal ve/veya antiviral kullanım öyküsü mevcuttu. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin %81'lik bir oranla atak öncesi en çok kullanılmış olan antibiyotik sınıfı olduğu görüldü.

Bakteriyemi ataklarına predispozan olabilecek, hastalara hastanede uygulanan işlemlerin ve hastalara ait risk faktörlerinin servislere göre dağılımları incelendi (Tablo 9, Tablo 10). Periferik

vasküler kateter (PVK) tüm GNÇ bakteriyemi ataklarının %98.6'sında (70/71), SVK %83.1'inde (59/71), nazogastrik sonda (NG) %64.8'inde (46/71), solunum yolu enstrümantasyonu %45.1'inde (32/71), foley sonda %31'inde (22/71) mevcut olup hastanede en sık uygulanan işlemler olarak tespit edildiler. Atakların %11.3'ünde (8/71) minör ya da majör cerrahi, trakeostomi (8/71), %9.9'unda (7/71) intratekal tedavi, %8.5'inde (6/71) dren, %4.2'sinde (3/71) endoskopi, gastrostomi (3/71), %2.8'inde (2/71) kolostomi, %1.4'ünde (1/71) biyopsi, sistoskopi (1/71), periton diyalizi (1/71), plazmaferez (1/71) ve hemofiltrasyon (1/71) önceden uygulanmış girişimler olarak kaydedildiler. Altta yatan risk faktörleri incelendiğinde atakların %84.5'inde (60/71) önceden antibiyotik kullanım öyküsü, %66.2'sinde (47/71) hastanede uzun süreli yatış, %59.2'sinde (42/71) TPN kullanımı, %40.8'inde (29/71) YBÜ'nde yatış öyküsü, %36.6'sında (26/71) edinsel immün yetersizlik (HIV ya da ilaca bağlı), %29,6'sında (21/71) malignite (solid organ ya da hematolojik), %28.2'sinde (20/71) lökopeni, %21.1'inde (15/71) metabolik hastalık, %18.3'ünde (13/71) prematürite ve/veya SGA doğum öyküsü, %16.9'unda (12/71) RDS, astım, kistik fibroz gibi solunum yolu hastalığı, %15.5'inde (11/71) psikososyal motor gerilik (PSMG)/miyopati/hipotoni, %14.1'inde (10/71) konjenital immün yetersizlik, %12.7'sinde (9/71) bu yatışta geçirilmiş operasyon öyküsü, %11.3'ünde (8/71) anatomik anomali, %9.9'unda (7/71) konjenital kalp hastalığı, %8.5'inde (6/71) kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği (6/71), %5.6'sında (4/71) böbrek yetmezliği, üriner sistem hastalığı (4/71), %4.2'sinde (3/71) santral sinir sistemi (SSS) kateterizasyonu, %1.4'ünde (1/71) transplantasyon, konjenital ve edinsel immün yetersizlik (1/71) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde, solunum yolu enstrümantasyonu ve SVK'in ÇYBÜ ve YDYBÜ'nde, foley kateterin ve trakeostominin ÇYBÜ'de, kolostominin YDYBÜ'de daha fazla görüldüğü, NG sonda ve ameliyatın servislerde yoğun bakım ünitelerine göre daha az görüldüğü belirlendi ($p<0.05$). Yine istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde, lökopeni, malignite ve immün yetersizliklerin servislerde, kalp yetersizliği, PSMG, miyopati ve hipotonisitenin ÇYBÜ'de, RDS, kistik fibroz gibi solunum yolu hastalıklarının, TPN kullanımının YDYBÜ'de diğer servislere oranla daha fazla, önceden antibiyotik kullanımı öyküsünün ise servislerde yoğun bakım ünitelerine göre daha az olduğu görüldü ($p<0.05$).

71 GNÇ bakteriyemisi atağının ortalama antibiyotik tedavi süresi 17.2±3.9 (5-24) gün olarak belirlendi. Atakların 19'unda (%26.8) geniş spektrumlu penisilin ya da sefalosporinler gibi beta-laktam grubu antibiyotikler, 40'ında (%56.3) karbapenemler (meropenem, imipenem), 31'inde (%43.7) aminoglikozidler, 7'sinde kinolonlar (%9.9), 6'sında (%8.5) kolistin, 2'sinde (%2.8) trimetoprim-sulfometoksazol kullanıldı (Tablo 11). Çok değişkenli analiz kullanılarak 71 bakteriyemi atağında bakılan ortalama laboratuar parametreleri yoğun bakım üniteleri ve

servislere göre kaydedildi (Tablo 12). Buna göre, YDYBÜ'de ortalama Hb ve Htc değerleri ÇYBÜ ve diğer servis ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.001, p=0.002). Yine YDYBÜ'de ortalama kreatinin değeri, ÇYBÜ ve diğer servis ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0.004).

Çalışmaya alınan GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın 8'i öldü (ÇYBÜ'nden 4 hasta, YDYBÜ'nden 1 hasta, hematoloji servisinden 2, gastroenteroloji servisinden 1 hasta). GNÇ bakteriyemisi olan hastalar için yıllık kaba mortalite hızı %7.2 iken, fatalite hızı %13.8 olarak saptandı. Servislerde görülen toplam 40 GNÇ bakteriyemi atağının 3'ü, YDYBÜ'de görülen 12 GNÇ atağınının 1'i, ÇYBÜ'de görülen 19 GNÇ atağının 4'ü ölümle sonuçlandı (Toplam 8/71, %11.3). ÇYBÜ, YDYBÜ ve servisler arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,240). Ölüm ile sonuçlanan 8 GNÇ bakteriyemi atağının 1'i *Serratia*, 2'si *Klebsiella pneumoniae* (1'i GSBL(+)), 1'i GSBL(+) E.coli, 1'i *Acinetobacter baumannii*, 1 diğeri *Enterobacter spp*., 2'si de *Pseudomonas spp*. ile oluştu. Ölen hastaların sadece 1 tanesinde GNÇ bakteriyemi atağı öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Çok değişkenli analiz ile, ÇYBÜ, YDYBÜ ve servislere göre, GNÇ bakteriyemisi olan hastalara hastanede uygulanan işlemlerin, altta yatan risk faktörlerinin ve laboratuar değerlerinin mortalite için risk oluşturup oluşturmadığı incelendi (Tablo 13,14,15). Hastanede uygulanan işlemlerden renal replasman tedavisinin ve altta yatan risk faktörlerinden kalp yetersizliğinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde ilişkili olduğu görüldü. 3 renal replasman tedavisi alan hastadan hemofiltrasyon uygulanan 1'i ve 6 kalp yetersizliği olan hastadan 3'ünün GNÇ bakteriyemisi sonrası öldüğü saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.042 ve 0.002). Mortalite ile sonlanan vakalarda, laboratuar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük (p değerleri sırasıyla; 0.032 ve 0.042), CRP değerinin ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (p=0.001).

Atak öncesindeki yatış sırasında, mortalite ile sonlanan 8 bakteriyemi atağının 7'sinde, beta-laktam grubu antibiyotiklerin, 6'sında aminoglikozidlerin, 4'ünde karbapenemlerin, 4'ünde kinolon grubu antibiyotiklerin, 6'sında glikopeptidlerin, 3'ünde azol grubu antifungallerin ve 1'inde nükleozid analoğu antiviralin kullanıldığı tespit edildi. Sadece 1 atakta önceden antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde, GNÇ atağı öncesi, sadece kinolon grubu antibiyotik kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu görüldü. Diğer bir deyişle; öncesinde kinolon grubu antibiyotik kullanılmış 9 ataktan 4'ünün ölümle sonuçlanmış olduğu tespit edildi (p=0.001). Diğer antibiyotiklerin önceden kullanımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.804).

Çalışmada, aynı zamanda, üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları da kültür antibiyogram sonuçları incelenerek değerlendirildi. Buna göre kliniğimizdeki yoğun bakımlar ve diğer servislerde görülen GNÇ bakteriyemilerinde en çok izole edilen mikroorganizma olan GSBL (+) *K.pneumoniae*'nin (14/75), sefotaksime %57.1, sefaperazon-sulbaktama %50, sefepime %85.7, siprofloksasine %50, piperasilin-tazobaktama %28.6, amikasine %7.1, gentamisine %28.6 oranında dirençli, meropeneme %78.6 duyarlı (% 21.4 dirençli), imipeneme %85.7 duyarlı (%7.1 dirençli, %7.1 orta duyarlı) olduğu görüldü. GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* (7/75) için sefaperazon-sulbaktam direnci %16.7, kinolon direnci %16.7 olarak bulundu. GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında sefepim, aminoglikozid ve karbapenem direncine rastlanmadı.

İkinci sıklıkta izole edilen *E.coli* (7/75) suşları için sefaperazon-sulbaktam, kinolon ve aminoglikozid direnci %14.3 iken sefepim ve karbapenem direncine rastlanmadı. GSBL (+) *E.coli* (7/75) suşlarında ise sefotaksime %28.6, seftazidime %14.3, sefaperazon-sulbaktama %28.6, seftriaksona %57.1, sefepime %14.3, kinolonlara %42.9, amikasine %14.3, gentamisine %28.6, piperasilin-tazobaktama %28.6 oranında direnç saptandı. GSBL (+) *E.coli* suşlarında da karbapenem direnci yoktu.

Üçüncü sıklıkta izole edilen etken olan *A.baumannii*'nin (8/75), seftazidime %25, sefaperazon-sulbaktama %62.5, sefepime %50, meropeneme %75, imipeneme %62.5, siprofloksasine %50, levofloksasine %25, piperasilin-tazobaktama %62.5, amikasine %62.5, gentamisine %12.5, TMP-SMX'e %12.5 oranında direnç gösterdiği belirlendi. Tüm *A.baumannii* suşlarının kolistine duyarlı oldukları görüldü. Ayrıca tigesikline %12.5, doksisikline %37.5 ve minosikline %50 oranında duyarlı oldukları saptandı. Diğer *Acinetobacter* türlerinin seftazidim, sefaperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktama %25 oranında dirençli oldukları, meropenem, imipenem, siprofloksasin, TMP-SMX'e %50 oranında, gentamisine %75, piperasilin-tazobaktam, levofloksasin, minosiklin, doksisiklin, netilmisin ve amikasine %25 oranında duyarlı oldukları belirlendi.

Pseudomonas suşlarının (8/75), seftazidim, sefaperazon-sulbaktam, sefepim, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve meropeneme %12.5, imipeneme %25 oranında dirençli oldukları görüldü. *Pseudomonas* suşlarında amikasine %25 oranında direnç saptanırken gentamisin direnci olmadığı görüldü.

Enterobacter suşlarında ise (5/75) %60 oranında sefotaksim, %20 oranında seftazidim, sefaperazon-sulbaktam, sefepim, siprofloksasin ve amikasin, %40 oranında seftriakson, gentamisin, piperasilin-tazobaktam ve TMP-SMX direnci bulunurken, karbapenem duyarlılığının %100 olduğu tespit edildi.

Serratia suşlarında (4/75) sefaperazon-sulbaktam ve sefepim duyarlılığının %25 civarında olduğu, suşların sefaperazon-sulbaktama %50 oranında, seftazidime ise %25 oranında orta duyarlı oldukları görüldü. Karbapenem duyarlılığı %100 olarak saptanırken, aminoglikozid duyarlılığı %75, kinolon duyarlılığı %50 idi. Piperasilin-tazobaktam ve TMP-SMX için %25 oranında direnç mevcuttu.

Stenotrophomonas suşlarının (2/75), genellikle rastlandığı gibi, her ikisinin de karbapenemlere dirençli, birinin sefaperazon-sulbaktama, birinin siprofloksasine, birinin levofloksasine, her ikisinin de TMP-SMX'e, yine sadece birinin gentamisine duyarlı olduğu saptandı.

K.oxytoca (3/75) suşlarının sefaperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam direnci %33 iken, sefepim, karbapenem ve kinolon direncinin olmadığı görüldü. TMP-SMX ve amikasine %33 oranında direnç saptanırken, gentamisine tüm suşların duyarlı olduğu bulundu.

Tek bir vakada saptanan *Burkholderia cepacea*'nın tüm aminoglikozidlere dirençli, 3. kuşak sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve kinolonların hepsine duyarlı olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Servislerde 1 yıl boyunca yatan hasta ve görülen bakteriyemi/fungemi atak sayıları

Servis adı	**Yatan hasta**	**Atak olan hasta sayısı**	**Toplam Atak Sayısı (AS)**	**GNÇ AS (%)**
Gastroenteroloji	342	16	17	6 (%8.4)
Hematoloji	128	65	70	20 (%28.2)
Enfeksiyon	189	9	9	2 (%2.8)
Endokrinoloji*	216	4	6	1 (%1.4)
Alerji	354	4	4	-
Beslenme&Metabolizma*	367	19	20	4 (%5.6)
YDYBÜ*(2-3.düzey) Perinatoloji (1.düzey)	179 208	68	74	12 (%16.9)
ÇYBÜ*	76	64	72	19 (%26.8)
Acil Servis	150	13	14	2 (%2.8)
Kardiyoloji	346	10	12	2 (%2.8)
Nefroloji	210	8	9	2 (%2.8)
Nöroloji	150	4	5	1 (%1.4)
Toplam	**2915**	**284**	**312**	**71 (%100)**

*Fungemi atağı görülen servisler; Endokrinoloji (n=1), Beslenme&Metabolizma (n=1), YDYBÜ (n=3), YBÜ (n=2)

GNÇ: gram negatif çomak, YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, ÇYBÜ: çocuk yoğun bakım ünitesi

Tablo 3. Nozokomiyal GNÇ Bakteriyemisi Etkenleri

İzole Edilen Bakteri	**n (%)**	**GSBL (+) olanlar**	**IBL (+) olanlar**
Klebsiella pneumoniae	22 (%29.3)	15 (%20)	-
Klebsiella oxytoca	3 (%4)	1 (%1.3)	-
Escheria coli	14 (%18.7)	7 (%9.3)	-
Acinetobacter baumannii	9 (%12)	-	-
Acinetobacter lwoffi	2 (%2.7)	-	-
Acinetobacter spp.	2 (%2.7)	-	-
Enterobacter aerogenes	1 (%1.3)	-	-
Enterobacter cloacae	1 (%1.3)	-	-
Enterobacter spp.	3 (%4)	1 (%1.3)	-
Burkholderia cepacea	1 (%1.3)	-	-
Serratia	4 (%5.3)	1 (%1.3)	-
Pseudomonas aeruginosa	3 (%4)	-	1 (%1.3)
Pseudomonas spp.	5 (%6.7)	-	-
Salmonella enteritidis	1 (%1.3)	-	-
Stenotrofomonas maltophilia	2 (%2.7)	-	-
Vibrio algynolyticus	1 (%1.3)	-	-
Citrobacter	1 (%1.3)	-	-
Toplam	**75 (%100)**	**25 (%33.3)**	**1 (%1.3)**

GNÇ: Gram-negatif çomak

Tablo 4. Nozokomiyal GNÇ bakteriyemisi etkenleri ve servislere göre dağılımları

İzole Edilen Bakteri	ÇYBÜ	YDYBÜ	Hematoloji	Gastroent.	Kardiyoloji	Nefroloji	Nöroloji	Acil Servis	Beslenme ve metabolizma	Endokrinoloji	Enfeksiyon	Toplam
K.pneumoniae	-	2	4	1	-	-	-	-	-	-	-	7 (%9.3)
GSBL (+)	7	1	4	1	-	-	1	1	-	-	-	15 (%20)
K.oxytoca	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2 (%2.7)
GSBL (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1 (%1.3)
E. coli	2	2	2	-	-	1	-	-	-	-	-	7 (%9.3)
GSBL (+)	1	-	4	1	-	-	-	-	1	-	-	7 (%9.3)
Serratia	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	3 (%4)
GSBL (+)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Ps. aeruginosa	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (%2.7)
İBL (+)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Pseudomonas spp	1	1	2	-	-	-	-	1	-	-	-	5 (%6.7)
A.baumannii	7	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	9 (%12)
A.lwoffi	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2 (%2.7)
A. spp.	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2 (%2.7)
Entero. aerogenes	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Entero. cloacae	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Enterobacter spp.	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2 (%2.7)
GSBL (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (%1.3)
Burchol. cepacea	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Citrobacter	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
V. alginoliticus	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Salmonella enterit.	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 (%1.3)
Stenotrophomonas maltophilia	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2 (%2.7)
Toplam	**20**	**13**	**21**	**7**	**2**	**2**	**1**	**2**	**4**	**1**	**2**	**75 (%100)**

Tablo 5. Nozokomiyal GNÇ bakteriyemisine neden olan durumlar

	ÇYBÜ	**YDYBÜ**	**Servisler**	**Toplam**
Tespit edilemeyen	5 (%26.3)	7 (%58.3)	17 (%42.5)	29 (%40.8)
SVK enfeksiyonu	2 (%10.5)	-	20 (%50)	22 (%30.9)
Solunum sistemi hastalıkları	7 (%36.8)	4 (%33.3)	-	11 (%15.5)
GİS hastalıkları	3 (%15.8)	1 (%8.3)	1 (%2.5)	5 (%7)
Üriner sistem hastalıkları	2 (%10.5)	-	2 (%5)	4 (%5.6)
Toplam	**19 (%100)**	**12 (%100)**	**40 (%100)**	**71 (%100)**

ÇYBÜ: çocuk yoğun bakım ünitesi, YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SVK: santral venöz katater, GİS: gastrointestinal sistem

Tablo 6. Aynı GNÇ'nin izole edildiği, kan dolaşımı harici alınmış eş zamanlı kültür üremeleri ve sayıları

Eş zamanlı üreme	**Atak sayısı; n (%)**
Yok	49 (%69)
Trakeal aspirat kültürü (TAK)	10 (%14.1)
İdrar kültürü	3 (%4.2)
Santral venöz kateter (SVK) ucu kültürü	2 (%2.8)
İdrar sonda ucu kültürü	1 (%1.4)
Rektal süruntü kültürü	1 (%1.4)
PTK dren kültürü	1 (%1.4)
Beyin omurilik sıvısı kültürü (BOS)	1 (%1.4)
Mide aspirat sıvısı	1 (%1.4)
BOS + TAK kültürü	1 (%1.4)
TAK + yumuşak doku + SVK ucu + entübasyon tüp ucu kültürü	1 (%1.4)
Toplam	**71 (%100)**

Tablo 7. GNÇ bakteriyemisi etkenlerinin ortalama saptanma süreleri

İzole edilen bakteri	**Genel Üreme Süresi** gün	**ÇYBÜ (n=20)**	**YDYBÜ (n=13)**	**Servisler (n=42)**
K.pneumoniae	43.1±45.3 (3-136)	-	92.0±62.2	23.6±20.8
GSBL (+)	38.4±24.6 (3-81)	44.1±25.9	36	33.0±25.8
K.oxytoca	50.5±58.7 (9-92)	-	-	50.5±58.6
GSBL (+)	13	-	-	13
E. coli	15.8±20.9 (3-52)	4.0±1.4	22.0±25.5	19.6±28.0
GSBL (+)	50.8±41.7 (7-120)	7.0	-	58.2±40.2
Ps. Aeruginosa	156± 50.9 (120-192)	-	120.0	192
İBL (+)	49	-	-	49
Pseudomonas spp	29.0±24.7 (4-63)	63.0	45.0	12.3±9.7
Serratia	29.0±13.3 (10-40)	40.0	33.0±4.2	10
A.baumannii	21.4±17.9 (3-63)	24.4±18.9	-	11.0±11.3
A.lwoffi	4	-	4.0	-
A. spp.	10.6±11.5 (3-24)	-	-	10.6±11.5
Entero. Aerogenes	15.0	15.0	-	-
Entero. Cloacae	17.0	-	17.0	-
Enterobacter spp.	12.5±3.5 (10-15)	-	10.0	15.0
GSBL (+)	120	-	-	120
Burchol. cepacea	6.0	-	-	6.0
Citrobacter	17.0	-	-	17.0
V. alginoliticus	3.0	-	-	3
Salmonella enterit.	10.0	-	-	10.0
Stenotrophomonas Maltophilia	24.0±9.9 (17-31)	-	17.0	31.0

*İzole edilen bakterilerin üreme süreleri açısından anlamlı istatistiksel bir fark yoktu (p=0.553)

Tablo 8. GNÇ atağı öncesi uygulanan antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler ve kullanım süreleri

Antibiyotik	**Öncesinde Kullanım Hikayesi Olan Atak Sayısı** **n=60 (%84.5)**	**Atak Öncesi Ortalama Kullanım Süresi** **(gün)**
β-laktam grubu antibiyotikler	58 (%81)	11.0 ± 6.3 (2-28)
Karbapenemler	28 (%35)	12.1 ± 5.5 (4-22)
Kinolonlar	9 (%13)	12.2 ± 3.6 (9-20)
Aminoglikozidler	42 (%59)	11.1 ± 6.2 (2-32)
Kolistin	3 (%4)	9.0 ± 7.8 (4-18)
Trimetoprim-Sulfametoksazol	1 (%1)	14
Makrolidler	4 (%6)	7.3 ± 2.1 (5-10)
Glikopeptidler	36 (%51)	14.6 ± 5.1 (3-25)
Linkozamidler	1 (%1)	10
Azol grubu antifungaller	15 (%21)	17.7 ± 19.3 (3-74)
Polien grubu antifungaller	7 (%10)	17.4 ± 6.4 (6-24)
Ekinokandin grubu antifungaller	3 (%4)	9.3 ± 3.1 (6-12)
Asiklovir	8 (%11)	12.1 ± 4.9 (5-21)

Tablo 9. Hastanede uygulanan işlemlerin servislere göre dağılımı (n=atak sayısı)

	ÇYBÜ (n=19)	**YDYBÜ (n=12)**	**Servisler (n=40)**
PVK	19 (%100)	12 (%100)	39 (%97.5)
SVK	19 (%100)	11 (%91.7)	29 (%72.5)*
Foley katater	15 (%78.9)*	2 (%16.7)	5 (%12.5)
Dren	3 (%15.8)	1 (%8.3)	2 (%5)
Solunum Yolu Enstrümantasyonu	18 (%94.7)	11 (%91.7)	3 (%7.5)*
NG Sonda	18 (%94.7)	12 (%100)	16 (%40)*
Diyaliz	2 (%10.5)	-	1 (%2.5)
İntratekal tedavi	-	1 (%8.3)	6 (%15)
Trakeostomi	7 (%36.8)*	-	1 (%2.5)
Gastrostomi	2 (%10.5)	-	1 (%2.5)
Kolostomi	-	2 (%16.7)*	-
Endoskopi	1 (%5.3)	-	2 (%5)
Sistoskopi	-	-	1 (%2.5)
Biyopsi	-	-	1 (%2.5)
Ameliyat	4 (%21)	3 (%25)	1 (%2.5)*

*$p<0.05$

PVK: Periferik vasküler kateter; SVK: Santral venöz kateter

Tablo 10. Hastalara ait risk faktörlerinin servislere göre dağılımı

	ÇYBÜ (n=19)	**YDYBÜ (n=12)**	**Servisler (n=40)**
Lökopeni	1 (%5.3)	2 (%16.7)	17 (%42.5)*
İmmun yetersizlik	5 (%26.3)	4 (%33.3)	28 (%70)*
Prematürite/SGA	-	12 (%100)*	1 (%2.5)
Malignite	1 (%5.3)	-	20 (%50)*
Böbrek yetersizliği	1 (%5.3)	1 (%8.3)	2 (%5)
Diabetes Mellitus	-	-	-
Konjenital kalp hastalığı	4 (%21)	2 (%16.7)	1 (%2.5)
Kalp yetersizliği	5 (%26.3)*	1 (%8.3)	-
Karaciğer yetersizliği	1 (%5.3)	-	5 (%12.5)
Solunum yolu hastalığı**	3 (%15.8)	7 (%58.3)*	2 (%5)
Üriner sistem hastalığı	-	2 (%16.7)	2 (%5)
Transplantasyon	-	-	1 (%2.5)
PSMG/Miyopati/Hipotoni	7 (%36.7)*	-	4 (%10)
SSS kataterizasyonu	-	1 (%8.3)	2 (%5)
Önceden antibiyotik kullanımı	18 (%94.7)	12 (%100)	30 (%75)*
Operasyon öyküsü	4 (%21)	3 (%25)	2 (%5)
Hastanede uzun süreli yatış***	14 (%73.7)	9 (%75)	24 (%60)
TPN	13 (%68.4)	11 (%91.7)*	18 (%45)
Metabolik Hastalık	5 (%26.3)	-	10 (%25)
Anatomik anomali	3 (%15.8)	2 (%16.7)	3 (%7.5)
YBÜ'ne yatış	19 (%100)	12 (%100)	1 (%2.5)*

* $p<0.005$

** Kistik fibroz, astım, respiratuar distres sendromu

*** ≥ 14 gün

Tablo 11. GNÇ atağı sırasında kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	**Kullanılan Atak Sayısı** **n (n/71;%)**
β-laktam grubu	10 (%14)
β-laktam grubu +Aminoglikozidler	9 (%12.7)
Karbapenem grubu	24 (%33.8)
Karbapenem grubu +Aminoglikozidler	16 (%22.5)
Kinolon grubu	2 (%2.8)
Kinolon+Aminoglikozid	2 (%2.8)
Trimetoprim+Sulfometaksazol	2 (%2.8)
Kolistin	1 (%1.4)
Kolistin+Aminoglikozid	2 (%2.8)
Kinolon+Kolistin+Aminoglikozidler	3 (%4.2)

Tablo 12. GNÇ bakteriyemisi olan hastaların laboratuar özellikleri

Laboratuar Bulguları	**ÇYBÜ (n=20)**	**YDYBÜ (n=13)**	**Servisler (n=42)**	**P değeri**
Lökosit (/mm^3)	12927±5018 (6430-22000)	13135±9134 (5080-38500)	9007±10532 (100-49400)	0.196
Nötrofil (/mm^3)	9289±4796 (2930-19000)	6407±3645 (1200-12000)	6410±8997 (5-42100)	0.354
Lenfosit (/mm^3)	2337±1707 (344-5540)	3178±2271 (940-8750)	1821±2741 (0-13500)	0.234
Hemoglobin (g/dL)	**9.3±1.8 (5.0-12.2)**	**11.3±1.7 (10.4-15.3)**	**9.9±1.8 (6.0-14.0)**	**0.001**
Hematokrit (%)	**28.3±5.4 (16.0-38.0)**	**35.5±5.3 (30.0-47.0)**	**29.7±5.4 (19.2-41.0)**	**0.002**
Trombosit (/mm^3)	228142±163776 (12900-549000)	155500±127331 (10000-429000)	155770±151808 (8900-553000)	0.211
Üre (mg/dL)	31.0±29.7 (3.0-120.0)	35.3±51.0 (6.0-190.0)	22.5±17.8 (5.0-89.0)	0.319
Kreatinin (mg/dL)	**0.35±0.22 (0.20-1.06)**	**0.57±0.48 (0.20-2.00)**	**0.33±0.21 (0.10-1.27)**	**0.004**
AST (U/L)	92.7±159.5 (10.0-731.0)	37.7±22.2 (12.0-83.0)	115.2±390.7 (8.0-2508)	0.762
ALT (U/L)	67.1±64.1 (6.0-247.0)	22.4±12.3 (8.0-50.0)	71.5±121.5 (12.0-776.0)	0.340
CRP (mg/dL)	157.5±128.8 (2.8-486)	124.8±112.5 (0.9-312)	108.0±97.4 (0.9-380)	0.273
ESH (mm/saat)	82.0±28.3 (62.0-102.0)	- -	108.0±97.4 (39.0-76.0)	0.463
Prokalsitonin (mg/dL)	8.8±23.9 (0.1-91.0)	44.8±56.3 (4.9-84.6)	12.9±32.3 (0.12-99.0)	0.289

Tablo 13. Hastanede uygulanan işlemler ile mortalite arasındaki ilişki

	İyileşme ile Sonlanan Atak (n=63)	**Ölüm ile Sonlanan Atak (n=8)**	***P* değeri**
PVK	62 (%98.4)	8 (%100)	0.72
SVK	51 (%80.9)	8 (%100)	0.18
Foley katater	20 (%31.7)	2 (%25)	0.70
Dren	6 (%9.5)	0 (%0)	0.36
Solunum Yolu Enstrümantasyonu	27 (%42.8)	5 (%62.5)	0.29
NG Sonda	40 (%63.5)	6 (%75)	0.52
Diyaliz	**2 (%3.1)**	**1 (%12.5)**	**0.042**
Trakeostomi	7 (%11.1)	1 (%12.5)	0.91
Gastrostomi	3 (%4.7)	0 (%0)	0.53
Kolostomi	1 (%1.6)	1 (%12.5)	0.08
Endoskopi	3 (%4.7)	0 (%0)	0.52
Sistoskopi	1 (%1.6)	0 (%0)	0.72
Biyopsi	1 (%1.6)	0 (%0)	0.72
Ameliyat	7 (%11.1)	1 (%12.5)	0.90

Tablo 14. Eşlik eden risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki

	İyileşme ile Sonlanan Atak (n=63)	**Ölüm ile Sonlanan Atak (n=8)**	***p* değeri**
Lökopeni	18 (%28.6)	2 (%25)	0.83
İmmun yetersizlik			
Konjenital	8 (%12.7)	2 (%25)	0.78
Edinsel	23 (%36.5)	3 (%37.5)	
Konjenital + Edinsel	1 (%1.6)	0 (%0)	
Prematürite/SGA	12 (%19)	1 (%12.5)	0.65
Malignite	19 (%30.1)	2 (%25)	0.76
Böbrek yetersizliği	3 (%4.7)	1 (%12.5)	0.37
Diabetes Mellitus	0 (%0)	0 (%0)	-
Konjenital kalp hastalığı	5 (%7.9)	2 (%25)	0.13
Kalp yetersizliği	**3 (%4.7)**	**3 (%37.5)**	**0.002**
Karaciğer yetersizliği	6(%9.5)	0 (%0)	0.36
Solunum yolu hastalığı*	10 (%15.8)	2 (%25)	0.52
Üriner sistem hastalığı	4 (%6.3)	0 (%0)	0.46
Transplantasyon	1 (%1.6)	0 (%0)	0.72
PSMG/Miyopati/Hipotoni	10 (%15.8)	1 (%12.5)	0.80
SSS kataterizasyonu	3 (%4.7)	0 (%0)	0.53
Önceden antibiyotik kullanımı	52 (%82.5)	8 (%100)	0.20
Operasyon öyküsü	7 (%11.1)	2 (%25)	0.26
Hastanede uzun süreli yatış**	40 (%63.5)	7 (%87.5)	0.17
TPN	36 (%57.1)	6 (%75)	0.33
Metabolik Hastalık	13 (%20.6)	2 (%25)	0.77
Anatomik anomali	7 (%11.1)	1 (%12.5)	0.90
YBÜ'ne yatış	24 (%38)	5 (%62.5)	0.18

Tablo 15. GNÇ bakteriyemisi olan hastaların laboratuar özellikleri ve mortalite ilişkisi

Laboratuar Bulguları	**İyileşme ile Sonlanan Atak (n=63)**	**Ölüm ile Sonlanan Atak (n=8)**	**P değeri**
Lökosit (/mm^3)	10955±9566 (100-49400)	9174±6336 (100-19000)	0.611
Nötrofil (/mm^3)	7337±7681 (5-42100)	5948±4803 (10-12000)	0.620
Lenfosit (/mm^3)	2278±2565 (0-13500)	1485±1017 (80-3390)	0.392
Hemoglobin (g/dL)	**10.3±1.9 (5-6.0-15.3)**	**8.7±1.9 (5.0-10.7)**	**0.032**
Hematokrit (%)	**30.8±5.7 (19.2-47.0)**	**26.7±5.9 (16.0-33.0)**	**0.042**
Trombosit (/mm^3)	188408±153810 (10000-553000)	70225±97862 (8900-302000)	0.038
Üre (mg/dL)	25.1±26.9 (3.0-190.0)	41.4±41.7 (5.0-120.0)	0.137
Kreatinin (mg/dL)	0.39±0.30 (0.10-2.0)	0.34±0.21 (0.20-0.79)	0.662
AST (U/L)	101.6±324.9 (8.0-2508.0)	60.6±46.9 (24.0-169.0)	0.724
ALT (U/L)	66.0±103.4 (8.0-776.0)	35.8±34.8 (6.0-95.0)	0.419
CRP (mg/dL)	**109.7±96.7 (0.90-486.0)**	**237.3±143.8 (11.0-392)**	**0.001**
ESH (mm/saat)	69.8±26.4 (39.0-102.0)	- -	-
Prokalsitonin (mg/dL)	10.6±27.9 (0.1-99.0)	23.5±37.9 (3.4-91.0)	0.393

5. TARTIŞMA

Bakteriyemiler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık 13.üncü ölüm nedeni olarak bildirilmiş ve son 20 yılda bakteriyemiden ölüm oranları %78 oranında artış göstermiştir (95,96). Nozokomiyal bakteriyeminin gerçek insidansı bilinmemesine rağmen, ABD'de yılda yaklaşık 250 000 hastanın bakteriyemi atağı geçirdiği tahmin edilmektedir (51,97). Ülkemizde ise nozokomiyal enfeksiyon oranlarının %1 ila 8.6 arasında değiştiği, kan akımı enfeksiyonlarının nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde 2 ya da 3. sıralarda yer aldığı görülmektedir (98). Ülkemizde görülen NB'lerin %75'inden fazlası primer bakteriyemi olup bunların da yaklaşık %75'i kateter ilişkilidir (98). Özellikle üçüncü basamak hastanelerde NB'lerin daha ön sıralarda yer aldığı görülmektedir. Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde bakteriyemiler %7.6-30.2 arasında olup, Gram-pozitif bakterilerin Gram-negatif bakterilere göre daha sık izole edildiği bildirilmektedir. Buna göre; koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve *S. aureus* birinci sırada izole edilen etkenler iken, bunları enterokoklar ve *Klebsiella* spp izlemektedir (98).

Çalışmamızda 284 hastada 305 bakteriyemi, 7 fungemi atağı saptandı. Bu atakların 71 tanesi GNÇ'lere aitti. Bir hastanede görülen enfeksiyon hızları hastanenin büyüklüğü, hastanede kalış süreleri ve bakım kalitesi ile orantılıdır. Kliniğinmizdeki 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı %2.4 olarak bulundu. İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2006-2007 yılları arasında erişkin hastalarda yapılmış cerrahi ve dahili tüm klinikleri kapsayan bir çalışmada, 1 yıl süresince yatan 41 835 erişkin hastadaki GNÇ bakteriyemi hızı %0.6 olarak saptandı. Bu erişkin çalışmasında 411 hastada 520 bakteriyemi atağı kaydedildi ve bunların 239'u GNÇ'lere ait idi (99). Veriler kıyaslandığında çocuk klinğindeki nozokomiyal GNÇ bakteriyemi hızının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ancak erişkin hasta verileri 4 yıl önce yapılmış çalışma sonuçlarını verdiğinden şu anki mevcut durum ile ilgili bir fikir ortaya koyamamaktadır. Ayrıca 2006-2007 yıllarında yapılmış bu çalışmaya tüm kliniklerin müşehade yatışları da dahil edilmiştir. GNÇ bakteriyemisinin çok nadiren saptandığı müşehade yatışları enfeksiyon hızını düşüren bir faktör olarak etki etmektedir. Müşehade yatışları çalışmamız dışında kaldığından, kliniğimizdeki GNÇ bakteriyemisine ait enfeksiyon hızı hesaplanırken 1 yıl boyunca müşehademize gelen hasta sayısı genel yatan hasta toplamına dahil edilmemiştir.

1960-1970 yılları arasında GNÇ'ler NB'lerin en sık izole edilen etkenleriydi. Daha sonraki yıllarda Gram-pozitif koklarda (GPK) belirgin artış gözlendi (96,100,101). SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) çalışmasının mikrobiyolojik

verilerinde, 22 609 monomikrobik atağın (3432 tanesi≤16 yaş) %65'inin GPK'lara, %25'inin GNÇ'lere ait olduğu bildirilmiş ve bu oranların tüm çalışma dönemleri boyunca değişmediği eklenmiştir (51). Çalışmada, tüm NB'lerin üçte birinden KNS'ler sorumlu iken, *S.aureus*'un %20'sinden, *Enterococcus* spp.'nin %9'undan, *Candida* spp.'nin %9'undan, *E.coli*'nin %6'sından, *Klebsiella* spp.'nin ise %5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (51). Çalışmada ayrıca önceki yıllara oranla Gram-pozitif etkenlerin daha ön sıralara oturduğunu ve Gram-negatiflerin daha geri planda kalmaya başladığını bildirilmiş, ayrıca Gram-pozitiflerdeki direnç oranlarındaki artışa da dikkat çekilmiştir. 2007 yılında tamamlanmış olan, hastanemizdeki erişkin hastalarda yapılmış çalışmada ise kanda GPK üreme oranı %49.6, GNÇ üreme oranı ise %45.9 olarak bulunmuştur (99).

Pediatrik yaş grubunda, erişkin hastalardan farklı olarak, nozokomiyal bakteriyemiler en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar olarak ilk sırada yer almaktadır (102). Literatürde erişkin hastaları kapsayan, NB insidansı ve etkenleri üzerine yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen pediatrik yaş grubunda konu ile ilgili çok az sayıda araştırma yayınlanmıştır (102). En geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan, Wisplinghoff ve arkadaşlarının, 49 hastanede, pediatrik yaş grubunu kapsayan ve 6 yıl süren (1995-2001) araştırmasında, 3432 NB saptanmış, bunların %65'inin Gram-pozitif, %24'ünün Gram-negatif bakteriler, %11'inin ise mantarlar tarafından oluşturulduğu belirlenmiştir (102). Aynı çalışmada, KNS'lerin %43, *Enterococcus* spp.'lerin %9, *S.aureus*'un %9, *Candida* spp.'lerin %9, *Klebsiella* spp.'lerin %6, *E.coli* %5, *Enterobacter* spp.'lerin %5, *Pseudomonas* spp.'lerin %3,5, *Streptococcus* spp.'lerin ise %3 oranında etken oldukları gösterilmiştir. Daha çok, küçük yaştaki çocuklarda ya da kritik derecede hasta olan çocuklarda nozokomiyal bakteriyeminin görüldüğü sonucuna varmışlar, eski yıllara oranla Gram-pozitif etkenlerin daha ön sıralara oturduğunu ve Gram-negatiflerin daha geri planda kalmaya başladığını bildirmişler, ayrıca Gram-pozitif bakterilerdeki direnç oranlarındaki artışa da dikkat çekmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda ise 312 atağın 71 tanesi (%22,7) GNÇ'lere, 234'ü (%75) GPK'lara, 7'si (%2,2) mayalara aitti. Kliniğimizdeki nozokomiyal bakteriyemi atakları içerisinde GNÇ üreme oranının literatür verileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Kliniğimizde GNÇ bakteriyemilerinin %43.7'si (31/71) yoğun bakım birimlerinde (büyük çocuk ve yenidoğan), % 56.3'ü (40/71) diğer servislerde görüldü. ÇYBÜ'nde görülen bakteriyemi ataklarının %26.4'ü, YDYBÜ'de görülen bakteriyemi ataklarının %16.2'si, diğer tüm servislerde görülen bakteriyemi ataklarının %24'ü, bu servisler içinde hematoloji servisinde görülen bakteriyemi ataklarının %28.6'sı GNÇ'lere aitti. ÇYBÜ, klinikteki tüm GNÇ bakteriyemilerinin %26.8'inden (n=19), YDYBÜ %16.9'undan (n=12), hematoloji servisi ise %28.2'sinden sorumlu olup en sık GNÇ bakteriyemisi görülen bölümler olarak kaydedildiler.

Herhangi bir bölüme ait 1 yıllık GNÇ bakteriyemisi hızı, ilgili bölümde 1 yıl süresince görülen GNÇ atak sayısı yine aynı bölümde 1 yıl boyunca yatmış olan toplam hasta sayısına bölünerek bulunmaktadır. Buna göre 1 yıl süresince 19 GNÇ bakteriyemisi kaydedilmiş olan ve yine 1 yıl süresince toplam 76 hastanın yatmış olduğu ÇYBÜ %25'lik, 20 GNÇ bakteriyemi atağının görüldüğü ve 128 hastanın yatmış olduğu hematoloji servisi %15.6'lık, 12 GNÇ bakteriyemisi atağı olan ve 387 hastanın yatmış olduğu YDYBÜ ise %3.1'lik oranları ile en yüksek GNÇ enfeksiyon hızına sahip bölümler olarak belirlendiler. Yoğun bakım üniteleri dışında kalan tüm servislerin ortalama 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı %1.6 idi. Allerji 1 yıl süresince hiç GNÇ bakteriyemisi görülmeyen tek servisti. Literatüre bakıldığında, Toltzis ve Wisplinghoff'un çalışmalarında da benzer şekilde, pediatrik yaş grubunda, yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik derecede hasta olan ve özellikle 2 yaş altı hastalarda, onkoloji ünitelerinde GNÇ'lere bağlı bakteriyemilerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (9,102).

Çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae* (n=22,%29.3), *E. coli* (n=14,%18.7), *Acinetobacter* türleri (n=13,%17.3; en sık *Acinetobacter baumannii*, n=9), *Pseudomonas* türleri (n=8,%10.7; en sık *Pseudomonas spp*, n=5) en sık saptanan bakteriler idi (Tablo 3). ÇYBÜ'nde en sık görülen GNÇ bakteriyemisi etkenleri *K.pneumoniae* (7/20;%35) ve *A. baumannii* (7/20;%35) iken, YDYBÜ'nde en sık *K.pneumonia* (3/13;%23), yoğun bakım üniteleri dışında kalan tüm diğer servislerde ise en sık yine *K.pneumoniae* (12/42;%28.6) idi. En sık üreyen etkenler açısından yoğun bakım üniteleri ve servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.276). Levy ve arkadaşları, çocuklardaki 374 GNÇ bakteriyemi atağını inceledikleri 6 yıl süren çalışmalarında, en sık üreyen etkenlerin *K.pneumonia* (%26), *P.aeruginosa* (%20) ve *E.coli* olduğunu göstermişlerdir (103). Marchaim ve arkadaşları 18 yaş altı hastalarda saptadıkları 523 bakteriyemi atağında en sık izole edilen GNÇ'nin *K.pneumoniae* olduğunu, bunu *A.baumannii* ve *E.coli*'nin izlediğini göstermişlerdir (104). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık saptanan bakteri *K.pneumoniae* idi. *K.pneumoniae* bakteriyemileri en sık hematoloji (n=8;%36.4) ve ÇYBÜ'nde (n=7;%31.8), *Acinetobacter* bakteriyemileri en sık ÇYBÜ'nde (n=7;%53.8), *E.coli* bakteriyemileri en fazla ÇYBÜ (n=6;%42.9) ve hematoloji servislerinde (n=3;%21.4), *Pseudomonas* bakteriyemileri ise en sık hematoloji (n=3;%37.5) ve YDYBÜ'nde (%25), *Enterobacter* bakteriyemileri ise en fazla YDYBÜ'nde (n=2;%40) saptandı (Tablo 4). Alexis ve arkadaşları, 2006 yılında yayınlanmış, 2310 pediatrik yoğun bakım hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, ÇYBÜ'de en sık üreyen etkenler olarak ilk sırada GPK'lar, ikinci sırada enterik GNÇ'ler olduğunu belirtmişlerdir (105). Çalışmamızda, üreyen GNÇ tiplerinin yaşa göre farklılık göstermediği belirlendi. Wisplinghoff çalışmasında, Gram-negatiflerin genel oranında bir değişiklik olmamakla birlikte, 1 yaş altında, 5 yaş ve üzeri

çocuklara göre *Pseudomonas*'ın daha az (sırasıyla %2 ve %5), *E.coli*'nin ise daha fazla görüldüğüne dikkat çekmiştir (sırasıyla %5 ve %3) (102). Hastanemizde erişkin hasta popülasyonunda yapılmış olan çalışmada ise en fazla *E.coli* (%40.5), ikinci sıklıkta *K.pneumoniae* (%22.5) ve 3.sıklıkta ise *P.aeruginosa* (%24) ve *A.baumannii* (%24) izole edilmiştir (99).

Yoğun antibiyotik kullanımıyla yakından ilişkili olan, GSBL üretimine bağlı direnç oranları antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı hastane içindeki birimden birime değişiklik göstermektedir. Hastalarımızdan izole edilen *E.coli, K.pneumoniae*, *K.oxytoca, Enterobacter spp, Serratia* GSBL pozitifliği açısından değerlendirildirildiğinde, GSBL pozitiflik oranı *E.coli*'de %50 (7/14), *K.pneumoniae*'de %68.2 (15/22), *K.oxytoca*'da %33.3 (1/3), *Enterobacter* grubunda %20 (1/5), *Serratia*'da %33.3 (1/3) olarak belirlendi. Genel bir bakış atıldığında klinikteki 1 yıllık toplam GNÇ üremelerinin 1/3'ünde (%33.3) GSBL pozitifliği olduğu görüldü. Nozokomiyal bakteriyemi etkenlerinde GSBL pozitifliğini araştıran geniş çaplı bir çalışmada, Paterson ve arkadaşları, hastane genelindeki oranı %30.8, yoğun bakım birimlerindeki oranı ise %43.5 olarak saptamışlardır (106). Bu oranlar çalışmamız sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarda *E.coli* suşlarındaki GSBL pozitiflik oranının %7-32 arasında değiştiği bildirilmektedir (107-110). Yine Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarındaki GSBL sıklığı %22.5-36.8 arasında rapor edilmiştir (111,112). Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli HİTİT-2 çalışmasında GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında % 42.0 olarak bulunmuştur (113). *E.coli* için GSBL varlığını Mumcuoğlu ve arkadaşları (114) % 20, Yetkin ve arkadaşları (115) % 34.5, Uyanık ve arkadaşları (116) % 44 olarak bulmuşlardır. GSBL prevalansı dünya çapında önemli bir problemdir. Latin Amerika'da % 45, batı pasifik bölgesinde % 25, Avrupa'da % 25 olduğu ve yıllar içerisinde dramatik olarak arttığı bildirilmiştir (117). Ko ve arkadaşları Kore'de bir üniversite hastanesinde, kan örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarındaki GSBL oranını % 14.8 bulmuşlardır (118). GSBL pozitifliği *Klebsiella* suşları için de oldukça önemlidir. Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarının %1'inden daha azı GSBL taşırken, Fransa'da bu oran %40'dır (119). Rusya'da Edelstein ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ise *K. pneumoniae* suşlarının %60.8'inde GSBL saptamışlardır (120). Japonya'dan 196 farklı merkezin katıldığı bir çalışmada ise *K. pneumoniae*'ların %0.003'ünden azında GSBL üretimi saptanmış olup, Asya ülkeleri; Kore, Tayvan ve Hong Kong için bu oran %4.8 ile %12 arasında değişmektedir (119). Türkiye'de hastane infeksiyonu etkeni olan *K. pneumoniae* kökenlerinde yapılan araştırmalarda Akata ve arkadaşları (121) %44, Kuzucu ve arkadaşları (122) %61.8,

Gültekin ve arkadaşları (123) %54 ve Kaçmaz ve arkadaşları (124) %77 oranında GSBL pozitifliği belirlemişlerdir. İzole edilen *K. ornithinolytica* ve *K. oxytoca* suşlarında GSBL üretimi sırasıyla % 47 ve %31.2 oranında bulunmuştur. Türkiye'de *K. pneumoniae* ait GSBL oranının diğer türlere göre daha yüksek olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır. Yapılan çalışmalarda Löker ve arkadaşları (125) *K. pneumoniae*'de %42.6 ve *K. oxytoca*'da %11.1, Bölüç ve arkadaşları (126) *K. pneumoniae*'de %48 ve *K. oxytoca*'da %40, Yıldız ve arkadaşları (127) *K. pneumoniae*'de %39 ve *K. oxytoca*'da %21.4 oranında GSBL bulduklarını bildirmişlerdir. *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranının diğer *Klebsiella* türlerine göre daha yüksek olmasının nedeni spontan mutasyonların daha sık olmasına bağlanabilir (124). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %68.2 olup *K.oxytoca* için olan orandan (%33) daha yüksektir. *E.coli* ve *Klebsiella* suşları için saptadığımız yüksek GSBL pozitifliğini, β-laktam grubu antibiyotiklerin kliniğimizde yoğun kullanımına bağlamak mümkündür.

Çalışmamızda GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın hastaneye yatış nedenleri (altta yatan hastalık) incelendiğinde; en sık neden olarak hematolojik maligniteler (n=14;%24.1), ikinci sıklıkta metabolik hastalıklar (n=11;%19), üçüncü sıklıkta ise prematürite ve/veya SGA doğum öyküsü (n=10;%17.2) olduğu görüldü. Whisplinghoff'un çalışmasında pulmoner nedenler %24 oranında ilk sırada, malignite %8 ve gastrointestinal nedenler %7 oranında ikinci ve üçüncü sırada yer almakta idi (102). Çalışmamızda, bakteriyemi kaynağı incelendiğinde 29 hastada (%40.8) herhangi bir odak bulunamadı. 22 hastada (%31) SVK'in, 11 hastada (%15.5) solunum sisteminin, 5 hastada (%7) gastrointestinal sistemin, 4 hastada (%5.6) ise üriner sistemin GNÇ bakteriyemi atağından sorumlu olduğu tespit edildi (Tablo 5). Bakteriyemi kaynaklarının ÇYBÜ, YDYBÜ ve diğer servislerde yatan hastalar arasında dağılımına bakıldığında yoğun bakım birimleri dışında kalan servislerde en sık kaynak olarak SVK bulunurken, ÇYBÜ'nde en sık nedenin solunum sistemi olduğu, YDYBÜ'nde ise hastaların büyük çoğunluğunda nedenin tespit edilemediği ortaya çıktı (Tablo 4). Santral venöz katetere bağlı enfeksiyon açısından servislerin iki yoğun bakım ünitesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde riskli olduğu görüldü ($p<0.001$). Bu sonuca neden olarak; servisler içerisinde en fazla GNÇ bakteriyemisi olan hematoloji biriminin hasta sayısının ÇYBÜ'e göre 2 kat daha fazla olması ve hematolojinin tüm hastalarında mutlak suretle bir SVK bulunması, bu hastalarda yoğun bir şekilde uygulanmakta olan kemoterapi protokolleri nedeni ile bu santral venöz kateterlerin gün içinde çok sık manipüle ediliyor olması gösterilebilir. Bir diğer neden olarak SVK bakımının servislerde yoğun bakım ünitelerindeki kadar yeterli olmadığı ileri sürülebilir. ÇYBÜ'nde neredeyse tüm hastalara yapılmış olan solunum yolu enstrümantasyonu, üst ve alt solunum yollarında GNÇ

kolonizasyonuna yol açarak ÇYBÜ'nde en sık GNÇ bakteriyemisi kaynağı olarak solunum sisteminin öne çıkmasına neden olmaktadır. Hastanemizdeki erişkin verilerine bakıldığında hastaların yaklaşık yarısında (%44.6) herhangi bir odak bulunamadığı görülmektedir. Bu erişkin çalışmasında pnömoni %17.7, SVK %12.2, üriner sistem %10'luk oranları ile enfeksiyon kaynağı olarak en sık ikinci, üçüncü ve dördüncü neden olarak sıralamada yer almaktadır (99). Literatüre bakıldığında, Levy ve arkadaşlarının pediatrik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, en sık bakteriyemi kaynağı olarak, SVK, üriner sistem ve solunum sistemi bildirilmiş (103), yakın zamanda Minnesota'da yapılmış, pediatrik yaş grubunda GNÇ bakteriyemilerini inceleyen bir diğer çalışmada en sık neden olarak üriner sistem gösterilmiştir (128). SCOPE çalışmasında, tüm yaş gruplarında, hastaların %53'ünde primer bakteriyemi, %47'sinde sekonder bakteriyemi olduğu bildirilmiş ve bakteriyemilerin %24'ünün intravenöz kateterlerden, %6.5'inin idrar yollarından ve %6'sının alt solunum yollarından kaynaklandığı gösterilmiştir (51). Arvanitidou ve arkadaşlarının çalışmasında 153 GNÇ atağı incelenmiş, damar içi kateterler, deri/yumuşak doku, akciğer ve gastrointestinal sistemde gelişen enfeksiyonlar en sık bakteriyemi kaynağı olarak bulunmuştur (129). *Pseudomonas* bakteriyemilerine SVK enfeksiyonu, ventilatör ilişkili pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu (özellikle yanık sonrası) ve üriner sistem enfeksiyonu, *Acinetobacter* bakteriyemilerine özellikle ventilatör ilişkili pnömoni ve SVK enfeksiyonu, *Stenotrophomonas* bakteriyemilerine ise yine SVK enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömoni ön planda neden olmaktadır (130).

Çalışmamızda, hastaların hastaneye yatışından itibaren kaçıncı günde kan kültürülerinde GNÇ üremesi olduğu incelendi. 71 atağın hepsi birlikte değerlendirildiğinde ortalama üreme süresinin yatıştan sonraki 34.6±37.2 gün olduğu görüldü. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servislerdeki ortalama üreme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.729). Servislere göre mikroorganizmaların üreme süreleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.553). En sık görülen etkenlerden *K.pneumoniae* için ortalama üreme süresi 43.1±45.3 gün, GSBL (+) *K.pneumoniae* için 38.4±24.6 gün, *A.baumannii* için 21.4±17.9 gün, *E.coli* için 15.8±20.9 gün, GSBL (+) *E.coli* için 50.8±41.7 gün olarak saptandı. Hastanemizde 2007 yılında tamamlanmış, erişkin hastalardaki GNÇ bakteriyemilerini konu alan çalışmanın verilerine göre ortalama üreme süresi 26.1 ± 34.9 gün olup yoğun bakımlar ve yoğun bakımlar dışı servisler kendi içinde değerlendirildiğinde YBÜ'lerinde üreme süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kısa bulunmuştur (99). Yoğun bakım birimlerinde yatan hastaların yüksek riskli girişimlere maruz kalmaları, geniş spektrumlu ve/veya kombine antibiyotik tedavilerinin kullanılmış veya kullanılıyor olması, altta yatan hastalıkların ağır olması, solunum enstrümantasyonunun da sık olarak uygulanıyor olması bu farkın nedenini açıklayabilir.

Bakteriyemi ataklarına predispozan olabilecek, hastalara hastanede uygulanan işlemlerin ve hastalara ait risk faktörlerinin servislere göre dağılımları incelendi (Tablo 9, Tablo 10). Periferik vasküler kateter (PVK) tüm GNÇ bakteriyemi ataklarının %98.6'sında, SVK %83.1'inde, nazogastrik sonda (NG) %64.8'inde, solunum yolu enstrümantasyonu %45.1'inde, foley sonda %31'inde mevcut olup hastanede en sık uygulanan işlemler olarak tespit edildiler. Whisplinghoff'un SCOPE çalışmasının pediatrik ayağında da santral venöz, periferik venöz, arteriyel ve üriner kateterlerin, parenteral nütrüsyonun, diyaliz ve mekanik solunum desteğinin nozokomiyal bakteriyemiye yatkınlık oluşturan etkenler oldukları gösterilmiştir (102). Elward ve arkadaşlarının 1 Eylül 1999-1 Eylül 2001 yılları arasında yaptıkları, 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında, 28 yataklı ÇYBÜ'nde yatmış 2310 hastanın 87'sinde 124 primer NB atağının gelişmiş olduğu, en fazla üreyen etkenin ise koagülaz negatif stafilokoklar olduğu ve Gram-negatiflerin toplam bakteriyemi ataklarının %25'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Kullanılan kateter sayısı ve kateter kullanım süresi, ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation), dializ, TPN, mekanik ventilasyon NB ile doğrudan ilişkili bağımsız faktörler olarak belirtilmiştir (105). Ayrıca bazı mikroorganizmalar için daha spesifik olarak belirlenmiş, bakteriyemi atağını kolaylaştırıcı faktörler de belirtilmiştir. Örneğin *Acinetobacter* bakteriyemilerinde erkek cinsiyet, solid organ malignitesi, böbrek yetersizliği önemli ve bağımsız risk faktörleri olarak rol oynamaktadır (131).

Çalışmamızdaki 71 GNÇ bakteriyemi atağının 60'ında (%84.5) önceden antibiyotik ve/veya antifungal ve/veya antiviral kullanım öyküsü mevcuttu. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin %81'lik bir oranla atak öncesi en çok kullanılmış olan antibiyotik sınıfı olduğu görüldü. 71 GNÇ bakteriyemisi atağının ortalama antibiyotik tedavi süresi 17.2±3.9 (5-24) gün olarak belirlendi. Atakların 19'unda (%26.8) geniş spektrumlu penisilin ya da sefalosporinler gibi beta-laktam grubu antibiyotikler, 40'ında (%56.3) karbapenemler (meropenem, imipenem), 31'inde (%43.7) aminoglikozidler, 7'sinde kinolonlar (%9.9), 6'sında (%8.5) kolistin, 2'sinde (%2.8) trimetoprim-sulfametaksazol kullanılmıştı (Tablo 11).

GNÇ bakteriyemilerinde mortalite oranları yüksektir. Kaba mortalite oranlarının servislere göre %10-80 arasında değiştiğini gösteren yayınlar vardır (132,133). Tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde gelişen bakteriyemilerin hastanede yatış sürelerini 7.5-25 gün uzattığı saptanmıştır (132,134,135). İsviçre'de bir üniversite hastanesinde erişkin hasta popülasyonu üzerinde yapılmış bir çalışmada, GNÇ bakteriyemilerinin 7 kat daha yüksek ölüm hızına sahip olduğu bildirilmiştir (136). GNÇ bakteriyemilerinde GPK bakteriyemilerine kıyasla fatalite hızlarının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir (137). Toltzis çalışmasında, tüm yaş çocuklarda Gram-negatif bakteriyemiden ölüm oranını %10-20,

erişkinlerdeki oranı ise %15-40 olarak vermiştir (9). Bizim çalışmamızda ise GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın 8'i öldü. GNÇ bakteriyemisi olan hastalar için yıllık kaba mortalite hızı %7.2 iken fatalite hızı %13.8 olarak saptandı. Servislerde görülen toplam 40 GNÇ bakteriyemi atağının 3'ü, YDYBÜ'de görülen 12 GNÇ atağınının 1'i, ÇYBÜ'de görülen 19 GNÇ atağının 4'ü ölümle sonuçlandı (Toplam 8/71, %11.3). ÇYBÜ, YDYBÜ ve servisler arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,240). Kliniğimiz yoğun bakım üniteleri ve diğer servisler arasında prognoz açısından anlamlı bir fark bulunmayışı toplam GNÇ bakteriyemi atağı ve mortalite ile sonlanan atak sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Wisplinghoff'un çalışmasında, YBÜ'nde yatan çocuklarda mortalite, servislerde yatanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuş, çalışmanın tamamına ait kaba mortalite hızı %14 olarak bildirilmiştir (102). Aynı çalışmada çoğul dirençli bakteriler ile meydana gelen enfeksiyon sıklığında yıllar içinde artış olduğu, uzamış hastane yatışının maliyeti ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği de gösterilmiştir. Hastanemizdeki erişkin verilerine bakıldığında ise, GNÇ bakteriyemisine yönelik yıllık kaba mortalite hızının %4.9, fatalite hızının ise %41.6 olduğu görülmektedir. Kliniğimizde saptanan kaba mortalite hızı, literatürde belirtilen pediatrik hasta popülasyonunda görülen GNÇ bakteriyemi mortalite hızlarına göre (%10-20 arasında değişmekte) nisbeten düşüktür (9,102,103,128).

Çalışmamızda ölüm ile sonuçlanan 8 GNÇ bakteriyemi atağının 1'i *Serratia*, 2'si *Klebsiella pneumonia* (1'i GSBL(+)), 1'i *E.coli* (GSBL(+)), 1'i *Acinetobacter baumannii*, 1 diğeri *Enterobacter spp*., 2'si de *Pseudomonas spp*. ile oluştu. Mikroorganizma türünün prognoz üzerine etkisi, mortaliteye neden olan türlerdeki vaka sayısındaki azlık nedeni ile istatistiksel olarak yorumlanamadı. Ayrıca çalışmamızda, GSBL üretimi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Hastanemizde yapılmış olan erişkin çalışmasında da GSBL üretiminin mortalite üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmişti (99). Çok değişkenli analiz ile, hastalarımıza hastanede uygulanan işlemlerin, altta yatan risk faktörlerinin ve laboratuar değerlerinin mortalite için risk oluşturup oluşturmadığı incelendi (Tablo 13,14,15). Çalışmamızda, hastanede uygulanan işlemlerden sadece renal replasman tedavisinin ve altta yatan risk faktörlerinden kalp yetersizliğinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde ilişkili olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; 0.042 ve 0.002). Ayrıca, laboratuar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki düşüklüğün mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen ölçüde etkili olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; 0.032 ve 0.042). Bu sonuç, enfeksiyon ile mücadelede aneminin organizma aleyhine güçlü bir etken olarak çalıştığı görüşünü desteklemektedir. Hastanemizde yapılmış erişkin çalışmasında ise yoğun bakım birimlerinde yatıyor olmanın, önceden uzun süreli antibiyotik kullanımının,

solunum yolu enstrümantasyonunun mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (99). Nozokomiyal bakteriyemili hastalarda mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörlerini saptamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Buna göre; hematolojik malignite, nötropeni, önceden kortikosteroid gibi immün baskılanma yapan ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon ve diğer solunum yolu enstrümantasyonları, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastane yatışı, yoğun bakım ünitelerinde yatıyor olmak, 2 yaş altı ya da ileri yaşta olma, yüksek riskli bakteriyemi odağının olması (karın ve alt solunum yolu enfeksiyonu gibi), APACHE II skorunun yüksek olması, pnömoni varlığı, etkin antibiyotiklerin geç başlanması, cerrahi girişim varlığı, akut böbrek yetersizliğinin olması nozokomiyal bakteriyemide mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri olarak sıralanabilir (103,138-145). Çalışmamızda, öncesinde kinolon grubu antibiyotik kullanılmış 9 ataktan 4'ünün ölümle sonuçlanmış olduğu tespit edildi (p=0.001). Diğer bir deyişle; GNÇ atağı öncesi, sadece kinolon grubu antibiyotik kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde mortaliteyi arttırdığı gösterildi. Diğer antibiyotiklerin önceden kullanımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.804). Hastanemizde 2007 yılında tamamlanmış erişkin çalışmasında ise GNÇ bakteriyemisi öncesinde beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanımının ve yine bakteriyemi öncesinde kombine antibiyotik kullanımının tek antibiyotik kullanımına oranla daha fazla olmak kaydıyla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (99).

Son yıllarda yapılmış birçok sürveyans çalışmasında, bakterilerin artan antibiyotik dirençleri nedeni ile nozokomiyal enfeksiyonlarda mortalite ve morbiditenin daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır (146). Gram-negatif direncinin önemli nedenleri arasında *K.pneumoniae*, *E.coli* ve *Proteus mirabilis*'de görülen GSBL aktivitesi, *Enterobacter* türleri ve *Citrobacter*'de görülen yüksek düzeyde 3.kuşak sefalosporin direncine neden olan Amp-C tipi beta-laktamaz oluşumu, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *S.maltophilia*'da bulunan çoğul ilaç direncine neden olan genler sayılabilir (146). Pek çok dirençli GNÇ'e karşı, karbapenemler, piperasilin-tazobaktam ve sefepim halen iyi birer alternatif olarak gösterilebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarından elde edilen *K.pneumoniae* suşlarında seftazidim, seftriakson ve sefotaksime %6.6 oranında, *Enterobacter*'de seftazidime %21.6 oranında direnç olduğu gösterilmiştir (146). Ayrıca *Enterobacter* türlerinde sefepim ve karbapenem direncinin %0.5'i geçmediği de belirtilmiştir. Çalışmalar florokinolon direncinin GNÇ'ler arasında giderek yaygınlaştığına da işaret etmektedir; *E.coli*'de %2.1, *P.aeruginosa*'da %13.3, *Acinetobacter*'de %24.1, *S.maltophilia*'da %48.5'e varan oranlarda direnç bildirilmektedir (146). Wisplinghoff'un çalışmasında, muhtemelen pediatrik hastalarda sınırlı kullanımı nedeni ile, kinolon direncinin düşük, penisilinler ve 3.kuşak sefalosporin direncinin eskiye nazaran belirgin derecede artmış,

karbapenem ve aminoglikozidlere ise pek çok mikroorganizmanın halen duyarlı olduğu görülmüştür (102). Biz de çalışmamızda, kliniğimizde üreyen GNÇ'lerın antibiyotik duyarlılıklarını kültür antibiyogram sonuçlarını inceleyerek değerlendirdik. Buna göre kliniğimizdeki yoğun bakımlar ve diğer servislerde görülen GNÇ bakteriyemilerinde en çok saptanan mikroorganizma olan GSBL (+) *K.pneumoniae*'nin 3.kuşak sefalosporinlere %50 ve üzerinde direnç gösterdiği, piperasilin-tazobaktama %30, meropeneme %20, aminoglikozidlere %15 oranında dirençli olduğu görüldü. GSBL üretmeyen suşlar için direnç oranları çok daha düşüktü. İkinci sıklıkta karşılaşılan *E.coli* için 3.kuşak sefalosporin, kinolon ve aminoglikozid direnci %15'i geçmezken, sefepim ve karbapenem direncine rastlanmadı. GSBL (+) *E.coli* için ise 3.kuşak sefalosporin direnci %30 civarında seyrederken, sefepim ve aminoglikozid direnci %15, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam direnci %30 civarında idi. GSBL (+) *E.coli* suşlarında da karbapenem direncine rastlanmadı. Üçüncü sıklıkta izole edilen etken olan *A.baumannii*'nin 3.kuşak sefalosporin direnci %70, sefepim direnci %50, karbapenem direnci %75, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam ve amikasin direnci %65 oranında saptandı. Tüm *A.baumannii* suşlarının kolistine duyarlı oldukları görüldü. Çalışmamızda saptanan diğer GNÇ'lerin de duyarlılık spektrumları değerlendirildiğinde, kliniğimizde, karbapenemler ya da sefepimin, aminoglikozidler ile kombinasyonu, olası GNÇ bakteriyemisi için ampirik tedavide halen en uygun yaklaşım gibi görünmektedir.

Çalışmamız sonucunda; kliniğimizde saptanan tüm NB'ler içerisinde GNÇ bakteriyemilerinin oranlarının, etken mikroorganizmaların sıklık sırası, servisler içerisindeki dağılımları, mikrobiyolojik özellikleri ve antibiyotik duyarlılıklarının, bakteriyemi kaynaklarının, hastaların altta yatan risk faktörlerinin, hastanede uygulanan işlemler ve laboratuar bulgularının mortalite üzerine etkilerinin literatür verileri ile paralellik gösterdiği görülmüştür.

6. SONUÇ

Bakteriyemiler, nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. İnvaziv girişimlerin fazla yapıldığı, büyük cerrahi girişimlerin uygulandığı ve geniş yoğun bakım birimlerinin bulunduğu referans hastanelerde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanım politikaları dirençli mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonların yayılmasına yol açmaktadır.

Kliniğimizde 1 yıl süresince 284 hastada (41 erkek;%70.4, 17 kız;%29.3) saptanan 312 bakteriyemi ve fungemi atağının 234'ü (%75) GPK'lara, 71'i (%22.7) GNÇ'lara, 7'si (2.2) mayalara aitti. GNÇ'lere ait oranımızın literatür verileri ile benzer olduğu görüldü.

ÇYBÜ %25'lik oranı ile en yüksek GNÇ bakteriyemi hızına sahipti. YDYBÜ'nde GNÇ bakteriyemi hızı %3.1, yoğun bakımlar dışında kalan servislerde ise %1.6 idi. Servisler içerisinde en yoğun GNÇ üremesi olan hematoloji servisinde 1 yıllık GNÇ bakteriyemi hızı ise %15.6 olarak bulundu. Allerji 1 yıl süresince hiç GNÇ bakteriyemisi görülmeyen tek servisti. Verilerimiz yoğun bakımlar ve onkoloji ünitelerinde GNÇ bakteriyemilerinin daha sık görüldüğünü vurgulayan yayınlar ile paralellik göstermekteydi.

Klebsiella pneumoniae (n=22,%29.3), *E. coli* (n=14,%18.7), *Acinetobacter* türleri (n=13,%17.3; en sık *Acinetobacter baumannii*, n=9), *Pseudomonas* türleri (n=8,%10.7; en sık *Pseudomonas spp*, n=5) en sık saptanan bakteriler idi. Üreyen Gram-negatif çomak tiplerinin yaşa göre fark göstermediği saptandı. Kliniğimizde izole edilen GNÇ üremelerinin 1/3'ünde (%33.3) GSBL pozitifliği olduğu görüldü. Mikrobiyolojik sonuçlarımız Türkiye'de yapılmış diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi.

GNÇ bakteriyemilerinin %43.7'si (31/71) yoğun bakım birimlerinde (büyük çocuk ve yenidoğan), %56.3'ü (40/71) diğer servislerde görüldü. Hematoloji servisi (n=20, %28.2), ÇYBÜ (n=19, %26.7) ve YDYBÜ (n=12,%16.9) en sık GNÇ bakteriyemisi saptanan servislerdi. ÇYBÜ'nde en sık görülen GNÇ bakteriyemi etkenleri *K.pneumoniae* (7/20;%35) ve *A. baumannii* (7/20;%35) iken, YDYBÜ'nde en sık *K.pneumoniae* (3/13;%23), yoğun bakım üniteleri dışında kalan tüm diğer servislerde ise en sık yine *K.pneumoniae* (12/42;%28.6) idi. En sık üreyen etkenler açısından yoğun bakım üniteleri ve servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Üreyen etkenlerin türü ve servislere göre dağılımları da literatürdeki pek çok çalışmayı destekler nitelikteydi.

Bakteriyemi kaynağı incelendiğinde 29 hastada (%40.8) herhangi bir odak belirlenemedi. 22 hastada (%31) SVK'in, 11 hastada (%15.5) solunum sisteminin, 5 hastada (%7) gastrointestinal

sistemin, 4 hastada (%5.6) ise üriner sistemin GNÇ bakteriyemi atağından sorumlu olduğu görüldü. Kliniğimizde saptanan GNÇ bakteriyemi nedenlerinin diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü.

Hastaların hastaneye yatışından itibaren kaçıncı günde kan kültürülerinde GNÇ üremesi olduğu incelendi. 71 atağın hepsi birlikte değerlendirildiğinde ortalama üreme süresinin yatıştan sonraki 34.6±37.2 (3-192) gün olduğu görüldü. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servislerdeki ortalama üreme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

71 GNÇ bakteriyemisi atağının ortalama antibiyotik tedavi süresi 17.2±3.9 (5-24) gün olarak belirlendi. Atakların 19'unda (%26.8) geniş spektrumlu penisilin ya da sefalosporinler gibi beta-laktam grubu antibiyotikler, 40'ında (%56.3) karbapenemler (meropenem, imipenem), 31'inde (%43.7) aminoglikozidler, 7'sinde kinolonlar (%9.9), 6'sında (%8.5) kolistin, 2'sinde (%2.8) trimetoprim-sulfametoksazol kullanıldı.

Çalışmaya alınan, GNÇ bakteriyemisi olan 58 hastanın 8'i öldü. GNÇ bakteriyemisi olan hastalar için yıllık kaba mortalite hızı %7.2 iken fatalite hızı %13.8 olarak saptandı. Kaba mortalite hızımız literatür verilerine göre daha düşüktü. ÇYBÜ, YDYBÜ ve servisler arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı Hastanede uygulanan işlemlerden renal replasman tedavisinin ve altta yatan risk faktörlerinden kalp yetersizliğinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen sınırlar içerisinde ilişkili olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyinin düşük olmasının ve CRP düzeyinin artmış olmasının mortalite açısından risk oluşturduğu saptandı. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin %81'lik bir oranla atak öncesi en çok kullanılmış olan antibiyotik sınıfı olduğu görüldü. GNÇ atağı öncesi, kinolon grubu antibiyotik kullanımının mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu saptandı. GSBL üretiminin ise mortalite ile herhangi bir ilişkisi bulunmadı.

Kliniğimizdeki yoğun bakımlar ve diğer servislerde görülen GNÇ bakteriyemilerinde en çok saptanan mikroorganizma olan GSBL (+) *K.pneumoniae*'nin 3.kuşak sefalosporinlere %50 ve üzerinde direnç gösterdiği, piperasilin-tazobaktama %30, meropeneme %20, aminoglikozidlere %15 oranında dirençli olduğu görüldü. GSBL üretmeyen suşlar için direnç oranları çok daha düşüktü. İkinci sıklıkta karşılaşılan *E.coli* için 3.kuşak sefalosporin, kinolon ve aminoglikozid direnci %15'i geçmezken, sefepim ve karbapenem direncine rastlanmadı. GSBL (+) *E.coli* için ise 3.kuşak sefalosporin direnci %30 civarında seyrederken, sefepim ve aminoglikozid direnci %15, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam direnci %30 civarında idi. GSBL (+) *E.coli* suşlarında da karbapenem direnci saptanmadı. Üçüncü sıklıkta izole edilen etken olan *A.baumannii*'nin 3.kuşak sefalosporin direnci %70, sefepim direnci %50, karbapenem direnci %75, kinolon direnci %50, piperasilin-tazobaktam ve amikasin direnci %65 oranında saptandı.

Tüm *A.baumannii* suşlarının kolitsine duyarlı oldukları görüldü. Sonuçlar değerlendirildiğinde, karbapenemler ya da sefepimin, aminoglikozidler ile kombinasyonunun, kliniğimizdeki olası GNÇ bakteriyemileri için ampirik tedavide halen en uygun yaklaşım olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(3):379-414.
2. Doğanay M. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları. In:Doğanay M, Ünal S, eds. Hastane İnfeksiyonları Derneği yayını No:1 Hastane İnfeksiyonları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 2003;473-488.
3. Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-42.
4. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91 (Suppl 3B):72-5.
5. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. Critical Care Med 2001;9(4):75-81.
6. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-9.
7. Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3:915.
8. Wisplinghoff H, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiolgy, clinical features and susceptibilities. Pediatr Infect Dis J 2003;22(8):686-91.
9. Toltzis P. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in hospitalized children. Clinics in Laboratory Medicine 2004;24(2):363-80.
10. Bakır M., Soysal A. Pediatride nozokomiyal infeksiyonlar, Ankara, 2003:s.7-8.
11. Libman E. Weitere Mitteilungen über die Streptokokken-enteritis bei Sauglingen. Zentralbl Bakteriol 1897; XXII: 376.
12. Libman E. On some experiences with blood-cultures in the study of bacterial infections. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1906;17:215-28.
13. Peters RP, Van Agtmael MA, Simoons-Smit AM, Danner SA, Vandenbroucke-Grauls CM, Sevelkoul PH. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4:751-60.

14. Felty AR, Keefer CS. Bacillus coli sepsis. A clinical study of twenty-eight cases of bloodstream infection by the colon bacillus. *JAMA* 1924;82:1430-33.
15. Finland M. Changing ecology of bacteriel infections as related to antibacterial therapy. JInfect Dis 1970;122:419-31.
16. DuPont HL, SpinkWW. Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-66. Medicine 1969;48:307-32.
17. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease: A study of 364 cases. *Am J Med* 1977;62:731-2.
18. Maki DG. Nosocomial bacteremia: An epidemiological overview. *Am J Med* 1981;70:719-32.
19. Bryan CS, ReynoldsKL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome. *J Urol* 1984;132:494-8.
20. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:887-94.
21. Kreger BE, Craven D, Mc Cabe WR. Gram negative bacteremia IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:344-55.
22. Kirby WMM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin-resistant Staphylococci. *Science*1944;99:452-3.
23. Sabath LD. Current concepts: Drug resistance of bacteria. *N Engl J Med* 1968;280:91-94.
24. Roe E, Lowbury EJL. Changes in antibiotic sensitivity patterns of gram-negative bacilli in burns. *J Clin Pathol* 1972;25:176-8.
25. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal H, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole, and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-7.
26. Petit A, Sirot DL, Chanal CM, Sirot JL, Labia R, Gerbaud G, Cluzel RA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* more resistant to ceftazidime than to other broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:626-30.
27. Bure A, Legrand P, Arlet G, Jarlier V, Paul G, Philippon A. Dissemination in five French hospitals of *Klebsiella pneumoniae* serotype K25 harbouring a new transferable

enzymatic resistance to third generation cephalosporins and aztreonam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:780-2.

28. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 1987;6:344-51
29. Bakır M, Soysal A. Pediatride Nozokomiyal infeksiyonlar, Ankara, 2003:s.47-56.
30. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection on bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997;10(3):444-65.
31. Towns ML, Quartey SM, Weinstein MP, Reimer LG, Reler LB. 1993. The clinical significance of positive blood cultures: a prospective, multicenter evaluation, abstr. C-232. In Abstracts of the 93rd General Meeting of the American Society for Microbiology 1993. American Society for Microbiology, Washington, DC.
32. Weinstein MP, Reler LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
33. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reler LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
34. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları, Ankara, 2004:s.12-16.
35. Rosenthal D. Epidemiology of microorganisms causing septicemia. Dtsch Med Wschr 1993;118:1270-3.
36. Wilke A, Gündeş SG. Türkiye'de infeksiyon kontrol programları ve uygulamaları. *Aktüel Tıp Dergisi* 2001;6:1-6.
37. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde P. aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:202-11.
38. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları, Ankara, 2004:s.188-203.
39. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998;11: 589-603.
40. Baş AY, Demirel N, Zenciroglu A, Göl N, Tanir G. Nosocomial blood stream infections in a neonatal intensive care unit in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2010;52(5):464-70.

41. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş I, Mamıkoğlu L. Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:515-20.
42. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Casellas JM et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum B-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
43. Wong Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, Quinn JB et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *E.coli* and *K.pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002;34:135-46).
44. Sanders WE, Sanders CC. *Enterobacter* spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:220-41.
45. Pitout J, Sanders C, Sanders WJ. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. Am J Med 1997;103:51-9.
46. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. N Eng J Med 1996;335: 1445-53
47. Pier GB, Ramphal R. Pseudomonas aeruginosa. In: Mandell GL, Bnnett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. pp. 2587–2615.)
48. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2000:2310-35.
49. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Infect. 2004;57:112–118.
50. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:701–708.
51. 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.

52. Huang YC, Lin TY, Wang CH. Community-acquired Pseudomonas aeruginosa sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1049–1052.
53. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E. Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) Multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95:1612–1615.
54. Calandra GB, Hesney M, Brown KR. Imipenem/cilastatin therapy of serious infections: A US multicenter noncomparative trial. *Clin Ther* 2000;7:225-38.
55. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact ant therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2011 Nov 21 (Epub ahead of print).
56. Lockhart S.R, Abramson M.A, Beekmann S.E, Gallagher G, Riedel S, Dielema D.J et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007;451:3352-59.
57. Lopez-Rojas R et al. Impaired virulence and in vivo fitness of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis* 2011;203:565-68.
58. Park Y.K et al. Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:43-51.
59. Rodriguez C.H et al. Selection of colistin-resistant *Acinetaobacter baumannii* isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:188-191.
60. Peleg A.Y, Seifert H, Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538-82.
61. Higgins P.G, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233-38.
62. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-836.
63. Berezin- Bergogne E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 2006; 9:148-65.

64. Cisneros CM, Reyes MJ, Pachon J et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1026-32.
65. Tilley PAG, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994;18:896-900.
66. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995;74:340-9.
67. Wisplinghoff H, Edmond MB Pfaller MA et al. Nosocomial bloodstream infections caused by A*cinetobacter* species in the United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000;31:690-7.
68. Sattler CA. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children. *Pediatr Infect Dis* J 2000;19:877-8.
69. Sattler CA. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children. *Pediatr Infect Dis* J. 2000;19:877-8.
70. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Kiwan EN et al. The clinical spectrum of *Stenotrophomonas maltophilia* respiratory infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(4)349-55.
71. Krumholz HM, Cummings S, York M. Blood culture phlebotomy: switching needles does not prevent contamination. *Ann Intern Med* 1990;113:290-2.
72. Leisure MK, Moore DM, Schwartzman JD, Hayden GF, Donowitz LG. Changing the needle when inoculating blood cultures. A no-benefit and high-risk procedure. *JAMA* 1990;264:2111-2.
73. Auckenthaler R, Ilstrup DM, Washington JA. Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10% (volume/volume) and 20% (volume/volume). *J Clin Microbiol* 1982;15:860-4.
74. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML et al. Controlled evaluation of BACTEC PLUS 26 and Roche Septi-Chek aerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1991;29:879-82.
75. Wilson ML, Harrell LJ, Mirrett S et al. Controlled evaluation of BACTEC PLUS 27 and Roche Septi-Chek anaerobic blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1992;30:63-66).
76. Wilson ML, Weinstein MP, Mirrett S et al. Controlled evaluation of BacT/Alert standard anaerobic and FAN anaerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1995;33:2265-70.
77. Eng J. Effect of sodium polyanethiol sulfonate in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1975;1:119-23.

78. Staneck JL, Vincent S. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by sodium polyanetholesulfonate. *J Clin Microbiol* 1981; 13:463-4).
79. Tenney JH, Reler LB, Wang W-LL et al. Comparative evaluation of supplemented peptone broth with sodium polyanetholesulfonate and Trypticase soy broth with sodium amylosulfate for detection of septicemia. *J Clin Microbiol* 1982;16.107-10.
80. Blazevic DJ, Stemper JE, Matsen JM. Effect of aerobic and anaerobic atmospheres on isolation of organisms from blood cultures. *J Clin Microbiol* 1975;1:154-6.
81. Prag J, Nir M, jensen J, Arpi M. Should aerobic blood cultures be shaken intermittently or continuously? *APMIS* 1991;99(12):1078-82.
82. Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Reler LB. Effect of agitation and terminal subcultures on yield and speed of detection of the Oxoid Signal blood cultura system versus the BACTEC radiometric system. *J Clin Microbiol* 1989;7:427-30.
83. Wilson ML, Weinstein MP, Reler LB. Automated blood culture systems. *Clin Lab Med* 1994;14:149-69).
84. Wilson ML, Weinstein MP. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. *Clin Lab Med* 1994;14:69-82.
85. Wilson ML, Mirrett S. Recovery of select rare and fastidious microorganisms from blood cultures. *Clin Lab Med* 1994;14:119-31).
86. Aronson M, Bor D. Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987;106:246-253.
87. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):Ç1249-72.
88. Rello J, Quintana E, Mirelis B et al. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993;19(1):22-5.
89. Standards Institute/CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests; Approved Standard-Eight Edition. CLSI/NCCLS document M2-A8. Clinical and Laboratory Standard Institute, 940 West Valley Road, suite 1400, Wayne, Pennsylvania, 2005.
90. Clinical and Laboratory Standards Institute /CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; fifteenth International Supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15 (ISBN 1-56238-556-9). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, 2005).
91. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.

92. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606-8).
93. Erbay A, Sayılır K, Çolpan A, Akıncı E, Balaban N, Bodur H. Kan kültüründe üreme saptanan 380 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2003;16(1):25-30.
94. Mrazova M, Spanik S, Trupl J, Kunova A, Botek R, Hupkova H, Grausova S et al. Bacteremia due to Enterobacter spp. in cancer patients-analysis of 51 episodes. *Intern Antimicrob Agents* 1997;8:277-85.
95. Freid VM, Prager K, MacKay AP, Xia H. Health, United States, Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2003.
96. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000. *Am J Infect Control*;28:429-48.
97. Pittet D, Li N, Woolson R. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.
98. Pullukçu H. Turkiye Klinikleri -Special Topics *J Inf Dis* 2010;3(1):28-39.
99. Karakoç Ç. Nozokomiyal Gram-negatif Çomak Bakteriyemisi Olan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri. Uzmanlık Tezi, 2007.
100. Edmond MB,Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
101. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:412-8.
102. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features, and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8):686-91.
103. Levy I, Leibovici L, Drucker M, Sarma Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(2):117-22.
104. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1045-51.

105. Elward Am, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2 year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(6):553-60.
106. Paterson D, Ko W, Gottberg AV et al. International Prospective Study of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia; Implications of Extended-Spectrum β-Lactamase Production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26-32.
107. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G: Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg* 2004;11(1):6-7
108. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C: Hastane kaynaklı Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeksiyon Derg* 2002;16(2):175-8.
109. Korten V, Söyletir G, Leblebicioğlu H, Usluer G, Dündar D: In vitro activity of tigecycline against pathogens from Turkey-TEST Program 2006. *Int J Antimicrob Agent* 2007;29(Suppl 2):S517.
110. Zer Y, Karaoğlan İ, Kılıç İH, Karagöz DI, Namıduru M: Kan kültürlerinden izole dilen *Salmonella* izolatlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi araştırılması. *ANKEM Derg* 2008;22(4):198-202.
111. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *ANKEM Derg* 2008;22(4): 175-82.
112. Çolakoğlu Ş, Turunç T, Alışkan H, Demiroğlu YZ, Timurkaynak F, Arslan H. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s.220-1, Türk Mikrobiyol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008)
113. Gür D, Hascelik G, Aydin N et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21(4):383-9.
114. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg* 2004;18(1):9-11
115. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2006;13(3):147-50.

116. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010;24(2):86-91.
117. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):94-103
118. Ko KS, Lee MY, Song JH et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated in Korean hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61(4):453-9.
119. Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51
120. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β- lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3724-32.
121. Akata F, Oktun M, Teker B, Karabay O, Öğütlü A, Tuğrul M, Dündar V. Nozokomiyal Gram-nagatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. *İnfek Derg* 1997; 11: 255-9.
122. Kuzucu Ç, Kabakçıoğlu M, Özışık A, Ezen F, Acar NS. Nozokomiyal Gram-nagatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal betalaktamaz saptanması (Özet). 8. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği 1997:732.
123. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşların genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfek Derg* 1999; 13: 515-20.
124. Kaçmaz B, Çakır FÖ, Aksoy A. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 125-9.
125. Löker K, Beşirbellioğlu B, Löker K, Beşirbellioğlu B, Kısa Ö, Aydoğan H, Dizer U, Pahsa A. Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia*

coli izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının saptanması ve izoelektrik fokuslama yöntemi ile tiplendirilmesi. *İnfek Derg* 2001; 15: 319-24.

126. Bölüç M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 31-4.
127. Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefodizim ve sefepim duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2000; 14: 373-7.
128. Al-Hasan MN. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. *Epidemiol Infect* 2011;139:791-6.
129. Arvanitidoua M, Katikaridoub E, Douboyasb J, Tsakrisc A. Prognostic factors for nosocomial bacteremia outcome: a prospective study in a Grek teaching hospital. *J Hosp Infect* 2005;61:219-24.
130. Woods CR, Bryant KA. Healthcare-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:453-4.
131. Segal SH, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS. Epidemiology of and Risk Factors for *Acinetobacter* Species Bloodstream Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:920-26.
132. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-601.
133. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:813-9.
134. Warren D, Zack J, Elward A. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1329-35.
135. 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;160:976-81.
136. Harbarth S, Rohner P, Auckenthaler R, Safran E, Sudre P, Pittet D. Impact and Patern of Gram-negative bacteremia during 6 years at a large university hospital. *Scand J Infect Dis* 1999;31:163-8.
137. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002;137:1353-9.

138. Kang CI, Kim SH, Park WB et al. Bloodstream infections caused by Enterobacter species: predictors of 30-day mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. *Clin Infect Dis* 2004;39:812-8.
139. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:745-51.
140. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, Samra Z et al. The significance of *Acinetobacter* baumannii bacteremia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: risk factors and outcomes. J Hosp Infect 2006;64:282-7.
141. Choi SH, Kim YS, Chung JW et al. *Serratia* bacteremia in a large university hospital: trends in antibiotic resistance during 10 years and implications for antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(12):740-7.
142. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RG et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalance. *BMC Infect Dis* 2006;6(1):24.
143. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Mainardi JL, Timsit JF, Misset B, Carlet J. A one-year prospective study of nosocomial bacteremia in ICU and non-ICU patients and the impact on patient outcome. *J Hosp Infect* 2000;44:206-13.
144. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:127-36.
145. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic resistant Gram-negative bacteremia in critically ill patients. Clinical outcome and length of hospitalisation. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600-6.
146. Jones RN. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens: Trends Over the Past Few Years. *Chest* 2001;119:397-404.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

- Ad-Soyad: Ayse Bahar Budan Çalışkan
- Doğum tarihi-yeri: 23.05.1978, Malatya
- Medeni hali: Evli
- Yabancı dili: İngilizce
- Ev adresi: Bestekar Osman Nihat Akın Sokak, Gulen Apt, 4/6, Yeşilköy, İstanbul

2. Şu anki durum

- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Çocuk Enfeksiyon Yan Dal uzmanlık öğrencisi
- Tel: 0 212 414 20 00 / 32387
- E-mail: drbaharbudan@gmail.com

3. Öğrenim Durumu

1988-1990	Özel Ortadoğu Lisesi
1990-1991	Özel Gökdil Lisesi
1991-1992	Özel kültür Lisesi
1992-1995	Özel Kültür Fen Lisesi
1995-2001	İstanbul Tıp Fakültesi

4. Akademik Durumu

2002-2003	Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisası
2003-2007	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisası
2008- 2012	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık ihtisası

9. EK

KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREME OLAN HASTALARIN TAKİP FORMU

Adı-Soyadı :

Protokol no:

Cinsiyeti :

Yaş :

Yattığı servis :

Yatış Tarihi :

Yatış süresi :

İlk yattığı servis (varsa) :

Yatış nedeni (primer hastalığı) :

Önceden antibiyotik kullandı mı ? (adı/süresi) :

Mevcut enfeksiyon etken(ler)i :

Antibiyogram :

Önerilen antibiyotik (ler) / süre :

Prognoz : a) iyileşme

b) ölüm

Hastanede uygulanan işlemler:

- Periferik vasküler katater
- Santral venöz kateter
- Foley sonda
- Dren
- Solunum yolu enstrümantasyonu
- NG sonda
- Diğer:
- Diyaliz (hemodiyaliz/periton diyalizi)
- Trakeostomi
- Gastrostomi
- Endoskopi
- Biyopsi
- Ameliyat

Eşlik eden risk faktörleri :

- Lökopeni
- İmmün yetmezlik durumları (konjenital/edinsel)
- Prematüritelik, düşük doğum tartısı
- Solunum yolu hastalıkları
- Üriner sistem patolojisi
- Transplantasyon (Kİ/KC/Böbrek)
- PSMG/myopati/hipotoni
- SSS kateterizasyonu
- Önceden antibiyotik kullanma öyküsü
- Operasyon öyküsü
- Hastanede uzun süreli yatış
- Diğer
- Malignite
- Böbrek yetersizliği
- Diabetes Mellitus
- Konjenital Kalp Hastalığı
- Kalp Yetmezliği
- Karaciğer yetersizliği
- Solunum yolu hastalıkları(astım/KF vb)
- TPN
- Metabolik hastalık
- Anatomik anomaliler
- Yoğun bakım yatışı

Kan sayımı /Biyokimya

WBC :	PNL :	Lenfosit :
Hb :	Htc :	Plt :
Üre :	Kreatinin :	
AST :	ALT :	
ESH :	CRP :	
Prokalsitonin :		

Olası bakteriyemi kaynağı :	**Kaç şişe HK alınmış? Kaçında üreme var?**
- Kateter - Deri/yara	**……../……**
- Solunum sistemi - Üriner sistem	**Kan örneği alınma yeri :**
- GİS - Baş boyun	- Perifer
-Tespit edilmeyen - Diğer :	- Santral kateter

Eş zamanlı mikrobiyolojik incelemeler

- Trakeal aspirat
- İdrar :
- BAL :
- Doku örneği :