

Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonlarının Dünü, Bugünü, Geleceği

Emin TEKELİ*, İffet PALABIYIKOĞLU**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Kontrol Komitesi, ANKARA

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde izlenen hastaların hastane infeksiyonlarına daha duyarlı oldukları bilinen bir gerçektir. YBÜ hastalarının infeksiyonlara olan bu yatkınlıkları altta yatan hastalıklar, immünsüpresyon ve/veya malnütrisyon varlığı gibi intrinsek; intravasküler kateter, endotrakeal tüp, üreter kateter ve cerrahi drenlerin uygulanması gibi ekstrinsek faktörlerden kaynaklanmaktadır. İşte bu faktörlerden dolayı, hastanedeki tüm yatakların en fazla %10'unu oluşturan YBÜ'ler, hastanede gelişen tüm hastane infeksiyonlarının %20-25'inin ortaya çıktığı birimlerdir. Hastane infeksiyonları, özellikle de antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı YBÜ infeksiyonları bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Kuruluş amaçları, hasta özellikleri ve çalışan sağlık personelinin yapısının önemli farklılıklar gösterdiği bu üniteler bugüne kadar giderek artan bir ilginin odağı olmuştur. Gelecekte de; hem YBÜ'de verilen sağlık hizmetinin kalitesinin yükseltilmesi hem de en zorlu hastane infeksiyonlarının kaynağı olması açısından bu üniteler önemini sürdürecektir. Hatta bugün gelinen noktanın gelecekte yoğun bakım hizmetlerinin planlanması açısından kritik bir dönemeç olduğu söylenebilir.

YBÜ İNFEKSİYONLARININ DÜNÜ ve BUGÜNÜ

YBÜ'de gelişen hastane infeksiyonlarının güncel durumunu değerlendirebilmek ve geleceğine bakabil-

mek için geçmiş yıllara hastane infeksiyonları pence-resinden göz atmakta yarar vardır. İmparator Konstantin, hristiyanlığın en insanlı din olarak yaşandığı M.S. 300'lü yıllarda, rahipler birliğini her katedral şehri için bir hastane yapılmasına ikna eder. O dönemde bu birlik yalnızca dini ve siyasi konularla ilgilendiği için bu çok önemli bir olaydır. Hasta bakımı için ilk kez oluşturulan bu kurumlar, o çağın şartlarında bile korkunç sayılabilecek yerlerdi. Hastaların tümü infeksiyöz olup olmamalarına aldırılmadan bir arada tutuluyordu. Tifo, su çiçeği, veba gibi hastalıklar bu şekilde koşullara girdiğinde, başka nedenlerle henüz ölmemiş hastaları öldürüyordu. Özellikle cerrahi hastalarının durumu çok kötüydü; yara infeksiyonu kaçınılmazdı. Ellerin ve gereçlerin dekontaminasyonu henüz bilinmiyordu^[1].

Avrupa'da organize ilk tıp okulu Güney İtalya'da Salerno'da kuruldu. Orada hekim olan Frugardi, abdominal yaraların tedavisini şöyle anlatır: "Eğer bağırsak karından dışarı çıkmak suretiyle sert ve soğuksa, yeni öldürülmüş hayvan üzerine konarak yumuşatılmalı ve sonra süngerle temizlenerek tekrar karına yerleştirilmelidir. Zedelenme gözle görünmez olana kadar yara açık bırakılmalı ve sonra dren konularak her gün pansuman yapılmalıdır".

Beklenen alarm sesi 1400'lü yıllarda İngiltere'den yükseldi. Bu aynı zamanda bir hastanede yapılmış ilk epidemiyolojik çalışma idi. Edinburgh Üniversitesi'nden James Young Simpson, amputasyon sürecinde hastanede yatan ve bu dönemi evlerinde geçiren 2000'er vakayı dokümanete etti. Hastanede

Intensive Care Unit Infections: Post, Present and Future

Key Words: Intensive care, Infection

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, İnfeksiyon

kalanlarda mortaliteyi daha yüksek bularak bazı riskler taşıyan hastane bakımına işaret eden hospitalizm kavramını kullandı^[1].

Oliver Wendell Holmes 1843 yılında yayınlanan “Puerperal Ateşin Bulaşıcılığı Hakkında” isimli yazısında, doğumun çok korkulan bu komplikasyonunun ortaya çıkışında hekimlerin farkında olmadan en önemli rolü oynadığını öne sürdü. Beş yıl sonra Ignaz Philipp Semmelweis titiz gözlem ve kayıtlara dayanarak, doğum yaptırmadan önce kalsiyum klorid solüsyonu ile el yıkamanın anne mortalitesini azalttığını ortaya koydu. Aynı yıllarda İngiltere’de hasta bakıcılık eğitimi görmüş olan Florence Nightingale 1854 Kırım Savaşı’nda yaralanan Türk ve İngiliz askerlerinin bakımı için Türkiye’ye geldi ve iki yıl çalıştı. İngiltere’ye döndüğünde hasta bakımı ile modern hemşirelik kavramlarının kökleşmesi ve gelişmesinde öncü rol oynadı.

Birkaç dekad sonra Louis Pasteur bakteriyoloji alanında değerli çalışmalar yaparken, Joseph Lister de “Cerrahi Uygulamalarında Antisepsi Esasları” adlı eseriyle modern cerrahi pratiğinin temellerini atıyordu.

Sağlanan bu belirgin ilerlemelerle hastane infeksiyonları ile ilgili sorunların çözüleceği düşünölmüştü. Ancak I. ve II. Dünya Savaşları bu güven hissini ve umutları dağıttı. Antibiyotik çağı ile birlikte yeni beklentiler oluştu ama biz hala antibiyotik direncini öğreniyoruz, öğreniyoruz, öğreniyoruz...

1971 yılında yapılan Birinci Nozokomiyal İnfeksiyonlar Uluslararası Konferansı’nda Sir Robert Williams “Hastane İnfeksiyonlarında Değişen Perspektifler” isimli konuşmasında; cerrahi infeksiyonları, hasta bakımı ile ilişkili epidemileri, gram-negatif basil ile stafilokoklar gibi patojenleri ve 1960 yılından sonra önemi anlaşılan sürveyansı birbiriyle devam eden vagonlar şeklinde tanımlıyordu. Bu konudaki sınırlı dokümantasyon varlığına ve antisepsi konusunda meslektaşlarının ikna edilemeyeşine üzöldüğünü belirtiyordu. Hastane infeksiyonlarının tarihçesinde dünden de öncesine böylece göz attıktan sonra, “dün”ü başlatan olay olarak kabul edebileceğimiz bu uluslararası toplantıdan sonra, yani 1970’li yılların başından itibaren hangi ilerlemeler sağlandı?

Öncelikle hastane infeksiyonlarının gelişiminde konağın belirleyici rolü giderek daha fazla dikkati çekti. İmmünkompetans ve immünsüpresyon kavramları daha açık olarak tanımlandı ve immünyetmezliklerdeki hastane infeksiyonları daha çok incelendi. Steril oldukları kabul edilerek invaziv diğnos-

tik ve terapötik işlemlerde kullanılan kontamine gereçlerden ve ürünlerden [intravenöz (IV) sıvılar gibi] kaynaklanan septisemi problemi vurgulandı. Aynı dönemde intravasküler basınç monitörizasyonu aygıtlarının yaygın kullanılmasıyla infeksiyon problemi de dikkatleri çekmeye başladı. Yine bu dönemde duvarlar, yerler, yatak takımları gibi ortamların rutin kültürleri yerine spesifik işlemlerle ilgili spesifik ortamların araştırılması ön plana geçti^[1-3].

Bu yıllarda hastane hizmetlerinde ve hasta bakımında birbirine paralel ve çok güçlü iki hareket ortaya çıktı. İlki, fizyolojik olarak stabil olmayan ve kritik hastalığı olan hastaların bakıldığı özelleşmiş üniteler yani YBÜ kurulması; diğeri birçok hastane tarafından hastane infeksiyonlarını önlemeye yönelik programlar hazırlanmaya başlanmasıdır^[4,5].

YBÜ kavramı çok hızlı gelişme gösterdi. Cerrahların geçmiş dönemlerdeki sorumluluğu yalnızca ameliyathane ve cerrahi servisindeyken, bu sorumluluk alanı önce “recovery room” sonra da YBÜ şeklinde genişledi. Başlangıçta daha çok erken postoperatif dönemdeki hastaların bakıldığı birimler olarak algılanan bu üniteler giderek sadece gerçekten kritik hastalığı olan hastaların izlendiği -çok özelleşmiş personelle bakım verilen- üniteler haline dönüşmüşlerdir^[6].

Kritik hastalığı olan hastaların bakımının merkezeleştirilmesinin getirdiği bazı avantajlar vardı: Daha sağlıklı sürveyans, her hastaya daha çok zaman ayırabilen, daha nitelikli hemşirelerle bakım verilebilmesi, özel gereçlerle destek ve resüsitasyon olanağı, çok özelleşmiş hekimlik. Daha sonraları doktor, hemşire, solunum terapisti, eczacı/farmakolog vb.’den oluşan bu yeni jenerasyon profesyonellere “intensivist” denilecektir.

1970’li yıllarda YBÜ’de izlenen hasta yapısı genellikle;

- Mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalar,
- Elektronik monitörizasyon yapılan kardiyak vakalar,
- Postoperatif dönemde özel bakım ve gereç gereksinimi gösteren hastalardan oluşmaktaydı.

O dönemin koşullarına göre modern bakım verilen YBÜ hastalarında hastane infeksiyonu insidansı (bugün olduğu gibi) yüksekti; diğeri birimlerdekini iki-beş katı idi. Yoğun bakım hastaları en fazla primer bakteremi (çoğu intravasküler gereçlerden kaynaklanan), pnömoni (çoğu entübasyon ve mekanik solunum desteği ile ilişkili) ve üriner infeksiyonlara

(üriner kateterizasyonla ilişkili) duyarlıydı. Yaşam kurtaran YBÜ teknolojisi özellikle de çok sayıda invaziv aygıt (endotrakeal tüp, üreter ve intravasküler kateter, cerrahi drenler vb.) nozokomiyal patojenlerle kolonize olarak iki yüzü keskin bıçak gibi davranmakta ve enfeksiyon riskini arttırmaktaydı. O yıllarda invaziv işlem olarak tanımlanan diğer işlemler;

- Kardiyak kateterizasyon,
- Bronkoskopi,
- İğne biyopsileri,
- Aspirasyonlardı^[4,7,8].

“Dün”ü oluşturan yıllarda YBÜ’de gelişen hastane enfeksiyonları sürveyans çalışmalarındaki durum ise şöyle özetlenebilir: Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” 1965 yılından sonra sürveyans ile ilgili alt yapıyı oluşturacak çalışmaları yürüttü. Ocak 1970 tarihinden itibaren “National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)”, CDC’ye ülke çapında ve devamlı bilgi ulaştırmaya başladı. Nitekim 1975 yılında CDC, hastane enfeksiyonlarında devamlı sürveyansın gerekliliğini vurguluyor ve hastane enfeksiyonlarının giderek artan önemine dikkat çekiyordu^[9]. 1980’li yılların başında ise; “The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC)”, hastane enfeksiyonlarının 1/3’ünün önlenilebilir olduğunu belirtiyordu. YBÜ’yü de içine alan sistemli sürveyans çalışmalarını yürüten ABD’ye karşın Avrupa’da bu yıllarda organize sistemler oluşmadı. 1972 yılında Avrupa Konseyi, üyelerine enfeksiyon kontro-

lüne yönelik ulusal programlarını oluşturmalarını tavsiye etti. Enfeksiyon kontrolünün önemi kabul edilmesine karşın, CDC’nin karşılığı olabilecek bir organizasyon oluşturulamadı. Bu nedenle de Avrupa’da yaygın kullanılan bir enfeksiyon kontrol politikası mevcut değildi^[10]. O yıllarda bu kıtadaki hastane enfeksiyonlarına ilişkin bilgilerimiz az sayıda çalışmayla (çoğu nozokomiyal pnömoni ile ilgili) sınırlıdır.

1970’li yıllarda YBÜ’ler nasıl birimlerdi? Northey ve arkadaşlarının 1974 yılında “Bir Cerrahi YBÜ’de Mikrobiyal Sürveyans” ismiyle yayınladıkları makalede, Oklahoma Üniversitesi’ndeki YBÜ koşulları şu şekilde tanımlanmaktaydı: Ünite 12 yatak içeren açık bir koğuş şeklindedir. Yataklar birbirine oldukça yakındır (yaklaşık 130 cm) ve kumaş perdelerle ayrılmıştır. Ünite genellikle fazla kalabalıktır. Havalandırmanın etkinliği istenilen düzeyde değildir. İkisi de hemşire deskinde olmak üzere toplam iki lavabo vardır. Bu üniteye hastalara bakım veren personelin sayısı belirtilmemekte ancak diğer servislerden fazla olduğu ifade edilmektedir^[11].

YBÜ enfeksiyonlarının dününü temsil eden 1970’li yılların başından 1980’li yılların ortalarına kadar olan dönemde, genellikle ABD kaynaklı yazılarda, YBÜ’de gelişen hastane enfeksiyonlarının oranının hastane özellikleri ve YBÜ hasta yapısı ile değiştiği; genellikle tüm hastane enfeksiyonlarının %20’sinden fazlasını oluşturduğu belirtilmiştir. Bu yıllarda gerçekleştirilmiş erişkin YBÜ’lerdeki hastane enfeksiyonlarına yönelik çalışmalar Tablo 1’de gösterilmiştir^[12-14].

Tablo 1. 1971-1984 yılları arasında erişkin YBÜ’lerinde gelişen hastane enfeksiyonları

Kaynak	Çalışma yılı	Merkez	YBÜ tipi	Hİ oranı (%)
• Schimpff ve arkadaşları	1971	Baltimore, ABD	Travma ünitesi	66.7
• Nothy ve arkadaşları	1973	Oklahoma, ABD	Cerrahi	27.3
• Thorp ve arkadaşları	1974-1975	Glasgow, İskoçya	Cerrahi	64.2
• Daschner ve arkadaşları	1976-1979	Freiburg, Almanya	Cerrahi	27.7
• Caplan	1977	Baltimore, ABD	Travma ünitesi	50.9
• Donowitz ve arkadaşları	1979-1980	Charlottesville, ABD	Dahili/cerrahi	18.0
• Munzinger ve arkadaşları	1981-1982	Zurich, İsviçre	Cerrahi	42.5
• Craven ve arkadaşları	1980-1983	Boston, ABD	Dahili	35.4
			Cerrahi	61.6
• Chandrasekar ve arkadaşları	1984	Detroit, ABD	Dahili	13.9
			Cerrahi	35.2

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Hİ: Hastane enfeksiyonu.

1970'li yılların başlarından 1980'li yılların ortalarına kadar geçen yaklaşık 15 yıllık dönemde, hem prospektif olarak veritabanı oluşturulması hem de multivaryant analiz olanağı sağlayan güçlü tekniklerin kullanılmasıyla YBÜ infeksiyonları gelişiminde rol oynayan risk faktörleri daha net olarak tanımlandı^[4,9,14]. Bu çalışmaların sonuçları irdelenerek -genellikle- risk oluşturduğu bildirilen başlıca faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Daha sonraki yıllarda giderek daha fazla özelleşme eğilimi olmakla birlikte; bu 15 yıllık süreçte YBÜ'leri esas olarak medikal ve cerrahi YBÜ'ler şeklinde incelemek mümkündür. O yıllarda yapılmış analizlerin ışığında medikal ve cerrahi YBÜ hastaları arasındaki farklılıklar şu şekilde yorumlanmıştır:

Cerrahi YBÜ hastalarında genellikle -medikal YBÜ hastalarına göre- kronik akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus gibi altta yatan kronik hastalıklar daha az görüldüğu halde YBÜ infeksiyonları en az iki kat daha fazladır.

1. Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), bakteremiler, yara infeksiyonları/abdominal infeksiyonlar ve santral sinir sistemi infeksiyonları cerrahi YBÜ hastalarında belirgin olarak daha fazladır. Bunun başlıca nedeni invaziv işlemlerin ve gereçlerin her türüne cerrahi hastaların çok daha fazla maruz kalmasıdır. Öte yandan nozokomiyal pnömoni gelişme oranı açısından medikal ve cerrahi YBÜ arasında fark yoktur. Mekanik ventilasyon uygulanan cerrahi ve medikal YBÜ hastalarında pnömoni ortaya çıkma süreleri de benzerdir.

2. Hastaların medikal ve cerrahi YBÜ'ye kabülünden hastane infeksiyonu gelişene kadar geçen sürelele bakıldığında; ilk beş günde fark olmaması, 5-25 gün arasında cerrahi YBÜ hastalarında anlam-

lı olarak daha fazla infeksiyon gelişmesi dikkati çekmektedir. Burada dikkati çeken diğer bir nokta hastaların mekanik ventilasyonda kalma süreleri arasında fark olmamasıdır (medikal YBÜ'de yaklaşık dört gün, cerrahi YBÜ'de yaklaşık 3.5 gün). Oysa üriner kateter cerrahi YBÜ hastalarında belirgin olarak daha fazla kalmaktadır (yaklaşık 5.3 güne karşılık yaklaşık 3.6 gün).

3. Medikal ve cerrahi YBÜ hastalarında gelişen YBÜ infeksiyonlarının mikrobiyolojik profili de farklıdır. Cerrahi YBÜ hastalarında enterokok türleri, Enterobacteriaceae üyeleri (*Escherichia coli*'den daha dirençli olan *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Serratia* türleri daha sık), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türleri ile infeksiyonlar (istatistiksel olarak fark oluşturmamakla birlikte) daha fazladır. Bu patojenler hemen daima antibiyotik baskısı ile seçilmişlerdir ve sıklıkla yüksek mortalite ile seyreden süperinfeksiyonlara yol açarlar (cerrahi YBÜ hastaları medikal YBÜ hastalarına göre daha çok antibiyotik uygulanmış hastalardır).

4. Özellikleri arasında önemli farklar olmasına karşın cerrahi YBÜ'de hastane infeksiyonlarından kaynaklanan mortalite oranları, genellikle medikal YBÜ'dekinden farklı değildir (muhtemelen altta yatan kronik hastalıkların cerrahi YBÜ'de daha az oluşu nedeniyle).

“YBÜ infeksiyonlarının dünü”nde gerçekleştirilen bütün bu araştırma ve analizlerin şu önemli sonuçları olmuştur:

- Hastane harcamalarının özellikle de (uygulanan yaşam desteği, tanıya yönelik işlemler ve çeşitli tedaviler nedeniyle) yoğun bakım hizmetinin maliyetinin büyük bir hızla arttığı fark edilmiştir.

Tablo 2. YBÜ infeksiyonları gelişiminde -dün- risk oluşturduğu bildirilen başlıca faktörler

- Yaş (> 70)
- Akut fizyolojik skorun yüksekliği
- YBÜ'ye kabul sırasında şok, koma varlığı
- Önceden antibiyotik kullanmış olma
- YBÜ'de üç-on günden fazla kalma
- Cerrahi işlemler
- Hastaların YBÜ'ye kabul sırasındaki tanıları*
- Alet yerleştirilmiş olması**

* Akciğer hastalıkları, kardiyopulmoner arrest, kafa travması, multipl travma, malignite, akut solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, intraabdominal apse/travma.

** Mekanik ventilasyon, arteryel kateter, santral venöz kateter, üriner kateter, intrakranial basınç monitörü.

• Hastanelerde özellikle de yoğun bakım hastalarında başta enfeksiyon kontrol önlemleri olmak üzere, dezenfektan/antiseptiklerin ve invaziv gereçlerin kullanımına yönelik stratejiler geliştirme çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Hepatit B ile ilgili olarak bu yıllarda kaydedilen gelişmeler bu süreci hızlandırmıştır.

• 1970'li yılların başından itibaren profilaktik antibiyotik uygulamaları daha ön plana çıkmış; yüksek riskli hastalardaki kemoprofilaksi ve *Pneumocystis carinii* açısından riskli hastalara yapılan kemoprofilaksiden sonra perioperatif profilaksi önem kazanmıştır.

YBÜ enfeksiyonlarının “dün”ünü temsil eden ve yaklaşık 15 yıl süren bu dönemden günümüze (1980'li yılların ortalarından bugüne kadar olan süreç) geldiğimizde; yukarıda sayılan gelişmelere ek olarak hangi faktörlerin dün ile bugün arasındaki farklılıklara yol açtığını irdelemek gerekmektedir.

Dün ve Bugün YBÜ'ye Bakış Açısı

YBÜ'ye bakış açısının dünü ve bugünü arasında fark var mıydı? JM Kinney'in 1966 yılında kaleme aldığı “Yoğun Bakım Üniteleri” adlı makalede bu konudaki değerlendirmeleri şu şekildedir[6]:

• Üst düzeyde yoğun bakım vermek için; donanımlı ve istekli bir YBÜ ekibine ek olarak, özel gereç ve malzemelerle bunların uygun kullanımı gereklidir. Hastane yönetimi bu konularda önemli destek sağlamalıdır.

• YBÜ'ler, hastanenin diğer bölümlerine göre hasta yükünün daha fazla olduğu ve önceden tahmin edilemeyen dalgalanmalar gösterdiği bölümlerdir.

• Toplam YBÜ yatak sayısının hastanedeki tüm yatakların %3-6'sı olması uygundur. Bir YBÜ en az dört, en çok 12 yataktan oluşmalıdır.

• YBÜ oluşturulma aşamasında planlayıcı bir ekip olmalı, bu kişiler YBÜ'nün kuruluş hedeflerini ve hangi tip hastaların kabul edileceğini belirlemeli, hastaların üniteye kalacakları ortalama süreleri öngörmelidir. Genellikle akut cerrahi problemler üç-beş gün, kalp ve solunumla ilgili medikal durumlar YBÜ'de bir hafta yatışı gerektirmektedir.

Kuşkusuz o yıllarda bütün YBÜ'ler bu şekilde tasarlanmış ve çalışmakta olan üniteler olmamakla birlikte (nitekim yukarıda sözü edilen Oklahoma'daki YBÜ'nün ideal olmaktan uzak koşulları hatırlanmalı) bu yazıda YBÜ ile ilgili yapılan saptamaların ve hedeflerin çoğu günümüzde de geçerlidir. Geçen yıllar boyunca YBÜ'nün mimari yapısı ve enfeksiyon riski

için çeşitli çalışmalar ve değişik yorumlar yapılmakla birlikte günümüzde; kalabalığın azalması, ventilasyon kontrolü ve daha ulaşılabilir el yıkama kolaylığının, oda yapısındaki değişiklikten daha önemli olduğu bildirilmektedir^[15].

Hasta Popülasyonu ve Yaşam Desteğinin Düzeyi

O yıllarla günümüz arasındaki en belirgin farklılıklar yoğun bakım hizmeti sunulan hasta popülasyonu ile verilen yaşam desteği alanlarındadır. Günümüzde YBÜ'de izlenen hasta popülasyonu, aşağıdaki endikasyonların eklenmesiyle oldukça genişlemiş durumdadır:

• Multipl travma ya da yaşamı tehdit eden diğer durumlarda oluşan reversibl akut organ yetmezlikleri,

• Komayla birlikte olan intrakranial hemoraji ve ya ensefalopati,

• Bağışık yetmezliği olan hastalarda sistemik sonuçlar (sepsis gibi) da oluşturabilen lokal enfeksiyonlar,

• Çoğu çok ağır klinik görünüme yol açabilen intraabdominal sorunlar,

• Böbrek yetmezliği,

• Çok çeşitli toksisiteler.

YBÜ'de verilen yaşam desteğine günümüzde eklenenler (high-tech medicine):

• Gelişmiş hemodinamik monitörizasyon,

• Sofistike mekanik ventilasyon desteği,

• Ayrıntılı metabolik monitörizasyon, sıvı ve elektrolit tedavileri, total parenteral nütrisyon,

• Hemodiyaliz, devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon,

• Farmakolojik ölçümlerin de yapıldığı intrakranial basınç monitörizasyonu, serebral ödemin önlenmesi ve tedavisi,

• Travma ve yanıkla ilişkili yeni cerrahi tekniklerdir.

Tanıda Kullanılan Testlerin Gelişimi

İnfeksiyon hastalıklarının tanısında yeri olan testlerin ve tekniklerin gelişmesi ve/veya artan kullanımı, YBÜ enfeksiyonlarının dünü ve bugünü olarak etkilemiştir. Haley ve arkadaşlarının ABD çapında 1970-1975 yıllarında yürüttükleri bir çalışmada, geleneksel tanı yöntemlerinin kullanılma sıklıklarının araştırılmış ve bu yöntemlerin giderek artan oranlarda kullanıldığı görülmüştür^[16]. Örneğin; semptomatik hastalarda idrar kültürü istenme oranı 1970 yılında %44 iken, 1975 yılında %56'ya çıkmıştır. Ol-

dukça geniş çaplı bu çalışmanın sonucunda araştır-
macıların vurguladığı ana noktalar şunlardır:

- İnfeksiyon hastalıklarının tanısında kültür isten-
me oranı hastaneler arasında son derece değişken-
dir. Bazı hastanelerde sadece semptom ve bulgularla
tanı konmakta, bazılarında ise kültür mutlaka isten-
mektedir. Bu noktada kültürlerin tanıya katkısı irdelendiğinde; nozokomiyal ÜSİ ve idrar kültürü kuvvetle ilişkili, nozokomiyal pnömoni ve uygun solunum yolu örneğinin kültürü (ve X-ray) orta derecede ilişkili iken, cerrahi yara infeksiyonu tanısında kültürün katkısı zayıf bulunmuştur. Genel olarak bir hastanede tanısı konulan hastane infeksiyonu oranı, özellikle semptom ve bulguları olan hastalardan kültür alınması ile yakından ilişkilidir.

- Bu yıllarda örneğin klinik olarak pnömoni düşünölen olgularda kültür alınma oranı büyük eğitim hastanelerinde %94 iken, daha küçük ve eğitim vermeyen hastanelerde %40-70 olarak bulunmuştur. Geleneksel tanısal testlerin kullanımında eğitim veren ve vermeyen hastaneler arasında görölen bu farklılığın, komplike testler için de geçerli olduğu belirlenmiştir. Komplike testlerin eğitim hastanelerinde kolay kabul gördüğu, eğitim vermeyen hastanelerde (büyük olsa bile) zor yerleştiği saptanmıştır.

- Akademik eğitim hastanelerinde yeni teknoloji yerleşe bile kültür ve X-ray gibi geleneksel teknikler yerini ve önemini korumaktadır (bunların düşük maliyetli testler olduğu hatırlanmalı).

- Yazarlar “Dergilerde yayınlanan makaleler, bilimsel toplantılarda ifade edilen görüşler, hekim ve diğer uzmanların mezuniyet sonrası eğitimleri kanıtlanmış teknolojilerin kullanımını arttıracak; geleneksel tekniklerin de hızla ve etkin kullanımı yönünde değişikliklere yol açacaktır” şeklinde günümüzde büyük ölçüde gerçekteşen bir öngörüde bulunmaktadır.

Epidemiyolojik Araştırmalar

1970’li yıllarda hastane infeksiyonlarında rol oynayan mikroorganizmaların epidemiyolojik olarak incelenmesi de zorluklar göstermekteydi. Bu dönemde uzun süre yalnızca *Staphylococcus aureus*’un faj tiplendirimi, *Klebsiella pneumoniae*’nın serolojik (kapsüler) tiplendirimi, *P. aeruginosa*’nın “pyocin” tiplendirimi yapılabilmemiştir. Benzer şekilde antibiyotik direncinin epidemiyolojisi ancak 1970’li yılların sonlarında, fenotipik yöntemlerle araştırılabildi (örneğin; gram-negatif ve pozitif bakterilerdeki antibiyotik direncinin hastane ortamındaki bir bakteri türünde ve türler/cinsler arasında yayılımının plazmid teknolojisi ile araştırılması)^[1,17].

NNIS de ancak 1974 yılından itibaren nozokomiyal patojenlerin antibiyotik duyarlılıklarını raporlandırmaya başladı^[5]. Antimikrobiyal duyarlılık testleri kullanımı kolay, ucuz ve bazı epidemiyolojik incelemelerde yararlı bulunmuş olan testlerdir. Ancak günümüzde, yani çoklu dirençli patojenler çağında duyarlılığı düşüktür ve epidemiyolojik çalışmalardaki yeri sınırlıdır.

Geleneksel olarak, epidemik bir suş cins, tür, biyotip, serotip, faj tip, bakteriyosin üretimi ve antibiyotik duyarlılık paterni gibi fenotipik yöntemlerle tanımlanmaktadır. Nadir görölen bir suş (örneğin; *E. coli* O157:H7 gibi) için belirlenen fenotip, hastalar arasındaki yayılımı gösterme konusunda ikna edici olabilmektedir. Ancak suş yaygın olarak ekspres edilen fenotipik karakteristikler gösteriyorsa ek subtipendirme yöntemleri gerekecektir. Bazen aynı fenotipik karakteri gösteren iki izolat genotipik olarak farklıdır; bu durum iki ayrı suş ve iki farklı kaynağı gösterir. Fenotipik yöntemlerde görölen bu ve benzeri sınırlamalar tiplendirmede genotipik yöntemlerin; yeni terminoloji ile moleküler epidemiyolojinin ağırlılığının artmasına yol açmıştır. Artık bakterilerin yanı sıra virüs ve serbest yaşayan mikroorganizma salgınları bile moleküler epidemiyolojik yöntemler ile araştırılabilmektedir^[17-20].

Epidemiyolojik araştırmaların çok önemli bir katkısı klonal yayılımın belirlenebilmesidir. Klon; farklı kaynaklardan, farklı lokalizasyonlardan (hatta farklı zamanlarda) birbirinden bağımsız olarak elde edilen suşların, aynı kaynaktan olduklarını kanıtlayacak şekilde eş fenotipik ve genotipik özellikleri gösterdiği izolatlar kümesidir. Klonal yayılım olup olmadığına karar vermek epidemiyolojik çalışmalarda önemli bir yer tutmakta, infeksiyon kontrolünde yönlendirici olmaktadır. Günümüzde kullanılan genotipik yöntemlerin başlıcaları Tablo 3’te gösterilmiştir.

Hastane İnfeksiyonlarında Risk Yaratın Faktörler

YBÜ’de hastane infeksiyonu gelişme riskini arttıran faktörler günümüzde geçmiş yıllara göre çok çeşitlilik gösterir hale gelmiştir. Bu faktörlerin sistemlere göre düzenlenmiş şekli Tablo 4’te gösterilmiştir^[21-27]. Bu faktörlerin “dün”ü temsil eden yıllardaki risklere göre çok çeşitlenmiş olması beklenen bir durumdur (Tablo 2).

Hastanede (ve YBÜ’de) gelişen infeksiyonlarda ilk üç sırada yer alan infeksiyonlar invaziv alet kullanımını ile ilişkilidir. Nozokomiyal pnömonilerin yaklaşık %83’ü mekanik ventilasyonla, primer kan dolaşı-

Tablo 3. Günümüzde kullanılan başlıca genotipik tiplendirme yöntemleri

- Plazmid "fingerprinting"
- "Pulsed field gel electrophoresis (PFGE)"
- "Restriction fragment-length polymorphism (RFLP)"
- "Fluorescent amplified fragment-length polymorphism (AFLP)" analizi
- "Restriction endonuclease analysis (REA)"
- DNA hibridizasyonu
- "Ribotyping" (rRNA "fingerprinting")
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
 - Konvansiyonel PCR
 - "Random amplified polymorphic DNA (RAPD)"
 - "Arbitrarily primed PCR (AP-PCR)"
- Protein analizleri
 - "Outer" membran protein analizi
 - "Multilocus enzyme typing (MLE)"

Tablo 4. YBÜ enfeksiyonlarında -günümüzde- risk oluşturduğu bildirilen başlıca faktörler

• Tüm enfeksiyonlar	leri yaş (> 70), prematürite, şok/koma varlığı, immünsüpresyon, nötropeni, > 3 gün YBÜ'de kalma, kafa travması/multipl travma, cerrahi YBÜ hastası olma (medikal YBÜ'ye göre risk daha fazla)
• Pnömoni	Kronik akciğer hastalığı, geçirilmiş göğüs/karın cerrahisi, endotrakeal entübasyon, akciğer hasarı (pulmoner kontüzyon, ARDS, pulmoner ödem gibi), mekanik ventilasyonun süresi, nazogastrik tüp, önceden antibiyotik kullanmış olma, supin pozisyon, reentübasyon, artmış gastrik pH, aspirasyon
• Kan dolaşımı enfeksiyonu	Vasküler kateterizasyon (sayı ve süresi), parenteral nütrasyon, steril olmayan kateter yerleştirme tekniği, femoral/internal juguler yerleşim), giriş yeri ya da hub kolonizasyonu, geçirgen olmayan kapama kullanımı, kapamanın gereğinden sık (48 saatten daha sık) değiştirilmesi
• Üriner sistem enfeksiyonu	Kadın cinsiyet, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, mesane kateteri/kondom kateter kullanımı ve süresi (> 10 gün)
• Cerrahi yara enfeksiyonu	Kötü beslenmiş olma, diabetes mellitus, kanser, operasyonun süresi, kötü cerrahi teknik, preoperatif dönemde hastanede uzun süre kalma, kolların operasyondan bir gece önce traş edilmesi, başka bir bölgede enfeksiyon (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi) varlığı

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu.

mı enfeksiyonlarının %87'si arteriyel/venöz kateterizasyonla ve ÜSİ'lerin %95'i üriner kateterizasyonla ilişkili bulunmuştur. Alet kullanımı ile birlikte olan hastane enfeksiyonu oranlarının hastanede kalış süresi, hastanenin büyüklüğü ve YBÜ'deki yatak sayısı ile ilişkili bulunduğu ve bulunmadığı bildirimler mevcuttur^[21-27]. Ayrıca sözü edilen her üç sisteme ait alet kullanımının ve bunlarla ilişkili hastane enfeksiyonu oranlarının büyük eğitim hastanelerinde diğer hastanelere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiş ve YBÜ'de aşırı invaziv alet uygulamalarına dikkat çekilmiştir^[21].

Günümüzde hastane enfeksiyonlarında rol oynayan risk faktörlerini gözden geçirdikten sonra, erişkin YBÜ'lerde gelişen enfeksiyonların sistemlere göre dağılımlarına yönelik ABD ve Avrupa oranları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Ülkemizde ise YBÜ enfeksiyonlarına ilişkin çalışmaların 1995 yılında başladığı, 1999 yılından itibaren hız kazandığı görülmektedir. Bazı merkezlerden bildirilen hastane enfeksiyonları oranlarının %5.3 ile %56.1 arasında çok geniş bir aralık gösterdiği dikkati çekmektedir^[28-35]. Bu kadar değişik oranlarda hastane enfeksiyonları ile karşılaşılması YBÜ'nün tipi ve

Tablo 5. ABD ve Avrupa'daki YBÜ'lerde hastane infeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı

Kaynak ^[no]	Çalışma yılları	YBÜ tipi	Hastane infeksiyonlarının dağılımı	%
• NNIS ^[21]	1990-1995	Tüm YBÜ'ler	Pnömoni	32
			Üriner sistem infeksiyonları	20
			Primer kan dolaşımı infeksiyonları	16
• NNIS ^[22]	1992-1997	Dahili	Üriner sistem infeksiyonları	31
			Pnömoni	27
			Primer kan dolaşımı infeksiyonları	19
• NNIS ^[24]	1992-1998	Dahili + cerrahi	Pnömoni	31
			Üriner sistem infeksiyonları	23
			Primer kan dolaşımı infeksiyonları	14
• EPIC ^[27]	1992	Dahili + cerrahi	Pnömoni	47
			Üriner sistem infeksiyonları	18
			Primer kan dolaşımı infeksiyonları	12

burada izlenen hastalara verilen yaşam desteğinin düzeyi ile ilişkilidir. Hastane infeksiyonlarının dağılımı açısından bakıldığında ise genel olarak ülkemizdeki YBÜ'lerde ilk üç sırada pnömoni, ÜSİ ve baktereminin yer aldığı görölmektedir (Tablo 6).

Antibiyotik Direnci

YBÜ infeksiyonlarının dünü ve bugünü ortaya koyarken hiç şüphesiz antibiyotik direnci en önemli konulardan birini oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci konusunda bugün gelinen noktanın 1970'li yıllardaki görünümünden çok farklı olduğu açıktır.

1970'li yılların başında İngiltere'de fekal mikroorganizmalarda antibiyotik direnci yaygın değildi; fakat direncin hastaneye yattıktan sonra arttığı bilinmekteydi. *E. coli* ampisiline doğal olarak duyarlıydı; ancak 1965 yılında plazmidle kodlanan TEM-1 beta-laktamazı bulundu ve bu direnç hızla dünyada yayıldı. *E. coli*'nin yine plazmid kaynaklı olarak kazandığı aminoglikozid direncinin sıklığı o yıllarda da ülkeden ülkeye değişmekteydi; ancak düşük oranlardaydı. Nitekim İngiltere'de hastane infeksiyonu etkenlerinde gentamisin direnci 1976 yılına kadar görölmemiş; 1986 yılına kadar da direnç oranı %6'yı geçmemiştir^[17,36]. Oysa 1970'li yıllarda gentamisin başta olmak üzere aminoglikozidlere dirençli *K. pneumoniae* salgınları ortaya çıkmıştır. O yıllarda *K. pneumoniae*'de gentamisin direnci %5-20, tobramisin direnci %6-8, amikasin direnci %2.5-4 arasında bildirilmiştir^[17,37-39].

Enterobacter türleri, 1970'li yıllarda ABD'de gentamisine %20 dirençli iken, İngiltere'de 1980'li yıllara kadar duyarlı kalmıştır^[17]. *Enterobacter* türleri birinci kuşak sefalosporinlere doğal olarak dirençlidir; ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere kromozomal olarak kodlanan direnç geliştirebilmektedirler. Ancak bu tür dirençli suşlarla gelişen hastane infeksiyonları (ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin özellikle profilakside- artan kullanımları ile birlikte) 1985 yılından sonra bildirilmeye başlanmıştır. *Serratia* türleri ise ampisilin ve aminoglikozidlere direnç geliştirebilmekle birlikte çoklu dirençli suşlar 1980'li yıllara kadar önemli bir sorun oluşturmamıştır^[17,40].

P. aeruginosa'da gentamisin direnci ise %6.6-13.1 arasında bildirilmiştir. Fakat o dönemde en az bir aminoglikozide duyarlı olmayan (yani tüm aminoglikozidlere dirençli) suş saptanmamıştır; mutlaka etkili bulunan aminoglikozid ise amikasindir. Aynı yıllarda hastane infeksiyonlarında ön planda rol oynamayan *Acinetobacter baumannii* yaygın kullanılan antibiyotiklerin çoğuna duyarlı bulunmuştur. *A. baumannii* ile gelişen infeksiyonların gentamisin, ampisilin, nalidiksik asit, karbenisilin gibi antibiyotikler ile (tek başına veya kombinasyon şeklinde) tedavi edilebildiği bildirilmiştir^[17,41,42].

Gram-pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*'taki antibiyotik direnci gözden geçirildiğinde, 1940'lı yılların sonunda %60 olan penisilin direncinin 1980'li yıllara gelindiğinde %85'e ulaştığı görölmektedir. Hastane stafilokoku olarak bilinen faj tip 80/81, penisilin yanı sıra tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole

Tablo 6. Türkiye’deki erişkin YBÜ’lerde saptanan hastane enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı

Merkez (kaynak no)	YBÜ tipi	Hastane enfeksiyonlarının dağılımı	%
• Akdeniz Üniversitesi ^[28]	Reanimasyon	Solunum sistemi enfeksiyonu	63
		Bakteremi + kateter enfeksiyonu	17
		Üriner sistem enfeksiyonu	15
• Dokuz Eylül Üniversitesi ^[29]	Dahili	Pnömoni	30
		Üriner sistem enfeksiyonu	24
		Sepsis	13
• Başkent Üniversitesi ^[30]	Dahili/cerrahi	Pnömoni	46
		Üriner sistem enfeksiyonu	19
		Bakteremi	16
• Atatürk Üniversitesi ^[31]	Reanimasyon	Üriner sistem enfeksiyonu	26
		Cerrahi yara enfeksiyonu	25
		Bakteremi	25
• Çukurova Üniversitesi ^[32]	Dahili/cerrahi	Solunum sistemi enfeksiyonu	27
		Üriner sistem enfeksiyonu	24
		Bakteremi	21
• Uludağ Üniversitesi ^[33]	Reanimasyon + cerrahi	Pnömoni	32
		Bakteremi	26
		Üriner sistem enfeksiyonu	20
• Erciyes Üniversitesi ^[34]	Dahili/cerrahi	Sepsis	33
		Cerrahi yara enfeksiyonu	27
		Üriner sistem enfeksiyonu	18
• Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi ^[35]	Reanimasyon	Bakteremi	39
		Pnömoni	35
		Üriner sistem enfeksiyonu	18

dirençliydi; 1950’li yıllarda genellikle tedavi edilemeyen ve yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlara yol açmaktaydı. Bu suşlarla gelişen hastane enfeksiyonları insidansında 1960’lı ve 1970’li yıllarda kesin nedeni tam olarak bilinmeyen yavaş bir azalma gözlemlendi. Bu azalmanın; 1960’lı yıllarda penisilinazlara dayanıklı semisentetik penisilinlerin (metisilin, nafsilin, oksasilin ve kloksasilin) kullanıma girmeleri, faj tip 80/81’in virülansında azalma ve hastane enfeksiyonları kontrol önlemlerindeki gelişmelerle birlikte olduğu kabul edildi. Aynı yıllarda gentamisin direnci yaygın değildi; ancak 1970’li yıllarda bazı hastanelerde gentamisin dirençli *S. aureus* salgınları meydana geldiği bildirilmiştir. Bu dönemde gentamisin direnci, potansiyel epidemik suşlar için önemli bir epidemiyolojik “marker” olarak kullanıldı^[17,43].

Klinik örneklerden en çok izole edilen koagülaz-negatif stafilokoklar o yıllarda önemli patojenler olarak değerlendirilmemekteydi.

Günümüzdeki antibiyotik direncine bakıldığında YBÜ’de hastane enfeksiyonu etkeni olan bakterilerin duyarlılıklarında özellikle 1980’li yıllardan sonra hızlanan azalma dikkati çekmektedir. Bu durum intensivistleri yoğun bakım hastalarının antibiyotik tedavilerini düzenlemede yeni strateji arayışına zorlamaktadır. Aslında YBÜ enfeksiyonlarının etkeni olan bakterilerin direnç kazanma mekanizmaları bilinen direnç mekanizmalarından farklı değildir. Direncin yayılımı ise bilindiği gibi yine bakteriler arasında plazmidler, transpozonlar ve benzer genetik elemanlar ile aktarılma şeklindedir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerde tek bir transfer olayı birkaç antibiyotikçe birden direnç determinantı kazanılması ile sonuçlanabilmektedir^[44,45].

Direncin ortaya çıkması ve yayılmasında rol oynayan mekanizmalar YBÜ’lerde farklılık göstermediği halde çok sayıda veri, YBÜ’lerin hastanelerde çoklu direncin üsleri durumunda olduğunu göstermektedir^[21,23,46-48]. Bunun başlıca nedenleri:

• YBÜ'ye alınan hastaların önemli bir kısmının dirençli patojenleri kazanmış olarak başka hastane ya da birimlerden gelmeleri,

• Hastalara önceden antibiyotik tedavileri uygulanmış olması,

• Yeni gelen hastanın YBÜ'deki diğer hastaların dirençli bakterileri ile karşılaşması,

• Giderek artan sayıda immünsüprese hastaya YBÜ'de bakım verilmesi,

• İnvaziv gereç ve işlemlerin YBÜ'de sık kullanılması,

• YBÜ'de yoğun antibiyotik uygulanması,

• Bazı YBÜ'lerdeki oral bağırsak dekontaminasyonu uygulamalarının direnç gelişimini tetikleyebilmesi,

• Aseptik tekniklerin uygulanmasında YBÜ'nün yoğun çalışma temposu içinde boşluklar oluşabilmesi,

• Stabilizasyonlarını takiben önemli sayıda hastanın evleri yerine hastanenin diğer bölümlerine transferi ile direncin yayılması.

ABD'de CDC'nin 1994 yılında uygulamaya başladığı "Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE)" projesi YBÜ'deki direnç soru-

nuna açıkça dikkat çekmiştir. Flaherty ve arkadaşları 1996 yılında özellikle YBÜ infeksiyonlarında dün ve bugün sorun oluşturan dirençli bakterileri irdelemişler ve geleceğe de projeksiyon yapmışlardır (Tablo 7)^[49].

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, önce günümüzde YBÜ infeksiyonlarında rol oynayan mikroorganizmaların hastane infeksiyonlarına göre dağılımı, ardından da antibiyotik direnci gözden geçirilecektir. Tablo 8'de ABD; Tablo 9'da Avrupa verileri [European Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC)] özetlenmiştir^[27,50].

ABD'de aynı yıllarda yapılan diğer bildirimlerde de infeksiyonların oranı, sıralaması ve ilk sıralardaki mikroorganizmalar benzer şekildedir^[21,22,24].

Avrupa çapında 17 ülkeden 1417 YBÜ'nün katıldığı, Nisan 1992 tarihinde (bir günlük nokta prevalans çalışması şeklinde) yapılan EPIC çalışmasında 10.038 YBÜ hastasının %44.8'inde infeksiyon saptanmıştır. Hastalarda belirlenen infeksiyonların;

• %13.7'sinin toplumdan kazanılmış,

• %9.7'sinin hastanede kazanılmış,

• %20.6'sının YBÜ'de kazanılmış infeksiyonlar olduğu bildirilmiştir.

Tablo 7. Nozokomiyal bakterilerdeki antibiyotik direncinin dünü, bugünü, yarını

1950'lerden 1970'lere	1960'lardan 1980'lere	Bugün	Gelecekte
Penisilin dirençli stafilokoklar	Metisiline dirençli stafilokoklar	Metisiline dirençli stafilokoklar	Vankomisine dirençli stafilokoklar
	Aminoglikozid dirençli gram-negatif basiller	Çoklu dirençli gram-negatif basiller	Vankomisine dirençli enterokoklar
		Vankomisine dirençli enterokoklar	Herşeye dirençli gram-negatif basiller

Tablo 8. NNIS izlemindeki YBÜ'lerde 1986-1997 yılları arasında hastane infeksiyonlarında ilk dört sırada izole edilen mikroorganizmalar (hasta sayısı)

Pnömoni	%	Üriner sistem infeksiyonu	%	Kan dolaşımı infeksiyonu	%	Cerrahi yara infeksiyonu	%
• <i>P. aeruginosa</i>	17	<i>E. coli</i>	19	KNS	34	<i>Enterococcus</i> spp.	15
• <i>S. aureus</i>	17	<i>C. albicans</i>	14	<i>S. aureus</i>	13	KNS	13
• <i>Enterobacter</i> spp.	11	<i>Enterococcus</i> spp.	14	<i>Enterococcus</i> spp.	13	<i>S. aureus</i>	11
• <i>K. pneumoniae</i>	7	<i>P. aeruginosa</i>	11	<i>C. albicans</i>	6	<i>P. aeruginosa</i>	10

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok.

Tablo 9. EPIC çalışmasında en sık YBÜ infeksiyonu etkenleri

En sık izole edilen patojenler	%
• Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. ve <i>Enterobacter</i> spp. başta olmak üzere)	34.4
• <i>S. aureus</i>	30.1
• <i>P. aeruginosa</i>	28.7
• KNS	19.1
• Fungus	17.1

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok.

YBÜ'de gelişen infeksiyonların oranı ülkeden ülkeye değişmektedir. En düşük oranlar İskandinav ülkeleri ve İsviçre'de (%10'un altında); en yüksek oranlar ise %18.7-28.5 arasında olmak üzere Akdeniz ülkeleri ve İngiltere'de saptanmıştır. YBÜ'lerde %19.9 gibi yüksek oranda infeksiyon gelişen İngiltere'de bu durum; benzer büyüklükteki ülkelere göre daha az yatak sayısına sahip olması nedeniyle daha ağır hastaların YBÜ'lerde izlenmesi ile açıklanmıştır.

EPIC çalışmasında, YBÜ'de infeksiyon gelişen hastaların %25'inde iki veya daha fazla infeksiyon saptanmış ve tüm YBÜ infeksiyonlarının %55'inin polimikrobiyal olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık izole edilen patojenler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Bu çalışmada izole edilen bakterilerden başlıcalarının direnç durumları şu şekildedir: Tüm *S. aureus* suşlarının %60'ının metisiline dirençli (MRSA) olduğu, bu oranın İtalya ve Fransa'da en yüksek (sırasıyla %81 ve %78) bulunduğu belirtilmiştir. Koagülaz-negatif stafilokoklarda ise metisilin direnci %70, gentamisin direnci %66 olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa*'da ise gentamisin direnci %46, seftazidim direnci %28, siprofloksasin direnci %26 ve imipenem direnci %21 olarak bulunmuştur.

EPIC çalışmasının sonuçları irdelendiğinde, MRSA oranlarının fazla olması, koagülaz-negatif stafilokok ve *P. aeruginosa*'nın yüksek oranda saptanması ve fungal izolatların %17 gibi önemli bir oranda (kolonizasyon-infeksiyon ayrımının zorluğu rol oynamış olabilir) belirlenmesi dikkati çekmektedir.

Ülkemizde YBÜ infeksiyonları ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda en sık saptanan patojenler Tablo 10'da gösterilmiştir^[28,30-35].

Son yıllarda ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada YBÜ'de yatan hastalardan en sık izole edilen gram-negatif bakterilerin sırasıyla *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacter* spp. olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan iki yıl sonra yapılan benzer bir çalışmada ise sırasıyla *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. en sık izole edilen bakteriler olmuştur^[51,52].

Ülkemizde YBÜ infeksiyonlarına neden olan *S. aureus* suşlarında metisiline direnç oranı %62.5-100 arasında bildirilmiştir. Gram-negatif enterik bakterilerde genel olarak imipenemin en etkili antibiyotik olduğu, bunu amikasinin izlediği belirlenmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarının genellikle en duyarlı oldukları antibiyotikler sırasıyla imipenem, amikasin, netilmisin, seftazidim ve siprofloksasin olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter* türleri ise en fazla imipeneme ve netilmisine duyarlı, siprofloksasine daha az oranlarda duyarlı bulunmuştur^[28,30-32,35]. Arda ve arkadaşlarının bir çalışmasında, YBÜ'de izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının en fazla amikasin, imipenem ve seftazidime, *Acinetobacter* suşlarının ise en fazla imipeneme duyarlı oldukları; ancak direnç oranlarının 1999 yılında (1995 yılına göre) belirgin olarak arttığı belirtilmiştir^[53].

Bilindiği gibi; 1980'li yıllarda Avrupa ve ABD'de gram-negatif bakterilerde tanımlanan plazmid kontrolünde sentezlenen genişlemiş spektrumlu beta-lakta-

Tablo 10. Ülkemizde YBÜ infeksiyonlarında ilk beş sırada izole edilen mikroorganizmalar

Akdeniz Üniversitesi	Başkent Üniversitesi	Atatürk Üniversitesi	Çukurova Üniversitesi	Uludağ Üniversitesi	Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi
• <i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
• <i>Acinetobacter</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	Enterobacteriaceae
• <i>P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
• <i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>E. coli</i>	KNS	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
• <i>C. albicans</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	KNS	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok.

mazlar (GSBL) hastane ortamında özellikle de YBÜ'de giderek önem kazanmıştır. Türkiye'de ilk kez 1992 yılında GSBL sentezleyen *Klebsiella* türleri bildirilmiştir^[54]. Daha çok *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerinde görülen indüklenebilir türde -kromozomal olarak kodlanan- grup 1 beta-laktamazlar [indüklenebilir beta-laktamaz (İBL)] ise ülkemizde 1990'lı yılların ortalarından itibaren araştırılmıştır. Ülkemizde hastane infeksiyonu etkeni olan gram-negatif bakterilerle yapılan çalışmalarda her iki beta-laktamazın saptanma oranları Tablo 11'de gösterilmiştir^[55-64].

Över ve arkadaşları, nozokomiyal gram-negatif bakterilerde aminoglikozid direncindeki güncel durumu araştırmış ve direnç oranlarını gentamisine %91.5, tobramisine %93.2, netilmisine %62.1 ve amikasinine %48.2 olarak bildirmişlerdir. Türkiye'de daha önce belirlenen enzimatik (modifiye edici enzimler) direnç mekanizmalarının varlığını koruduğunu, bunlara iki yeni enzim daha eklendiğini, *P. aeruginosa*'daki yüksek düzeydeki aminoglikozid direncinden permeabilite değişikliklerinin sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. *Acinetobacter* türlerinde modifiye edici enzimlerin tümü gösterilmiştir^[65].

Buraya kadar olan kısımda, en sık karşılaşılan YBÜ infeksiyonları ile bunların başlıca etkenlerinin antibiyotik direnci irdelenmiştir. YBÜ'de daha sey-

rek görülen ama vurgulanması gereken diğer infeksiyonlar ve etkenleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

YBÜ'de nozokomiyal diyare çok büyük oranda *Clostridium difficile* tarafından oluşturulur. Hastaların bir kısmı YBÜ'ye geldiklerinde *C. difficile* ile kolonize durumdadır. Bu hastalara antibiyotik verildiğinde *C. difficile* ile ilişkili diyare ortaya çıkabilmektedir. Henüz kolonize olmayan hastalar ise antibiyotik aldıklarında bağırsakları *C. difficile* ile kolonizasyona daha duyarlı hale gelmektedir. İnfekte ya da kolonize hastalardan sağlık personelinin elleri aracılığı ile yayılma olmaktadır. *C. difficile*'nin çevre koşullarında (ünite ortamında) spor oluşturması, bu haliyle dezenfektanlara daha dirençli olduğundan ayrıca önem taşımaktadır. YBÜ'deki hastaların en az %60'ına antibiyotik uygulandığından çoğu YBÜ'de *C. difficile* endemik durumdadır. Kontrolünde genel infeksiyon kontrol önlemleri geçerlidir^[21].

Ülkemizde Beşirbellioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, bir ay veya daha fazla hastanede yatma sonucunda *C. difficile* kolonizasyonu gelişme riski %10.8 olarak saptanmıştır^[66]. Bu çalışmada, genel olarak *C. difficile*'nin hastanede kazanılma olasılığının %7-30 olduğu; bunların da %70'inde diyare geliştiği belirtilmiştir.

Tablo 11. Ülkemizde gram-negatif bakterilerde bildirilen beta-laktamaz oranları

Yazar, merkez ve çalışma yılı	<i>Klebsiella</i> spp./ GSBL oranı (%)	Yazar, merkez ve çalışma yılı	<i>P. aeruginosa</i> / İBL oranı (%)	<i>Enterobacter</i> spp./ İBL oranı (%)
• Yetkin, Gazi Tıp, 1997	19	Öztürkeri, GATA, 1996	35	-
• Evrensel, Erciyes Tıp, 1997	34	Çağatay, İÜTF, 1996	49	-
• Akata, Trakya Tıp, 1997	44	Akata, Trakya Tıp, 1996	41	22
• Çokça, Ankara Tıp, 1997	44	Okan, SSK Tepecik, 1997	70	-
• Tünger, Ege Tıp, 1997	49	Palabıykoğlu, Ankara Tıp, 1998	76	35
• Kuzucu, Ankara Hastanesi, 1997	62	Kuzucu, Ankara Hastanesi, 1999	94	77

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, İBL: İndüklenebilir beta-laktamaz.

Tablo 12. YBÜ'de seyrek görülen infeksiyonlar ve başlıca etkenleri

Sinüzit	Menenjit/ventrikülit	Endokardit	Gastroenterit
• <i>S. aureus</i>	KNS	<i>S. aureus</i>	<i>Clostridium difficile</i>
• <i>P. aeruginosa</i> , diğer GNB	<i>Enterobacter</i> spp.	KNS	Rotavirüs
• KNS	<i>Acinetobacter</i> spp.	GNB	<i>C. albicans</i>
• Fungus	<i>Enterococcus</i> spp.		<i>S. aureus</i>

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, GNB: Gram-negatif basiller.

Antibiyotik Kullanımı

YBÜ'de antibiyotik kullanımının dün ve bugün ne durumda olduğu da irdelenmesi gereken bir konudur.

ABD ve Avrupa'da 1970'li ve 1980'li yıllarda hastaneye yatan hastalarda sistemik antibiyotik kullanım oranlarının %20-40 arasında olduğu, bunun da yaklaşık %30-70'inin uygun olmayan kullanım olduğu (özellikle cerrahi birimlerde daha fazla olmak üzere) bildirilmiştir. Yine bu yıllarda intravenöz (IV) tedaviler ve profilaksi kullanımının sıklıkla gerekenden uzun ve profilaksinin zamanlamasının yanlış olduğu rapor edilmiştir^[17].

Daha sonraki yıllarda yürütülen çalışmalar, hastanelerde antibiyotik kullanımının düzelme yolunda olduğunu göstermiştir. 1990'lı yılların ikinci yarısında, hastanelerde akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması ve antibiyotik direncinin kontrolüne yönelik olarak yürütülen çalışmaların sonucunda beş hedef belirlenmiştir:

- Doğru cerrahi profilaksi,
- Ampirik tedavinin doğru antibiyotikler ile uygun süre yapılması,
- Eğitim ile antibiyotik kullanımının düzeltilmesi,
- Antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi ve hekimlere geri bildirim,

- Antibiyotik kullanımı ile ilgili protokoller oluşturulması (mümkünse antibiyotik kullanımının bilgisayar teknolojisi ile monitörizasyonu).

Yine aynı yıllarda YBÜ'de dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonları azaltmaya yönelik olmak üzere rotasyonel ampirik antibiyotik kullanım şemaları, diğer adı ile heterojen antibiyotik kullanımı önerisi ortaya atılmıştır. Böyle bir uygulamanın teorik olarak seçici baskıyı azaltarak direnci (ve mortaliteyi) azaltacağı öngörülmüş, ancak bütün bunları araştıran iyi planlanmış pek az çalışma yapılmıştır. Bunlardan en güncel ve kapsamlı olanı Raymond ve arkadaşlarının bir YBÜ'de bir yılda dört farklı şema uyguladıkları çalışmadır (Tablo 13)^[67].

Bu rotasyon uygulaması bittiğinde enfeksiyon oranları azalan ve değişmeyen etkenler Tablo 14'te belirtilmiştir.

Bu çalışmada gram-pozitif mikroorganizmalar hedeflenmediği halde, rotasyon sırasında MRSA, metisiline dirençli KNS ve gentamisine dirençli enterokok enfeksiyonlarının azalmasına bağlı olarak vankomisin kullanımı azalmıştır. Ayrıca, kompliyansı arttırmak ve toksisiteden korunmak için şemada aminoglikozidlere yer verilmediği halde ilginç olarak rotasyon uygulaması bittiğinde aminoglikozid kullanımı azalmıştır. Ancak rotasyon uygulaması ile YBÜ'de kalma süresinin kısalması beklenirken bu

Tablo 13. YBÜ'de rotasyonel antibiyotik kullanımı örnekleri^[67]

Pnömoni	Kaynağı bilinmeyen sepsis veya peritonit
• Siprofloksasin ± klindamisin	Karbapenem
• Piperasilin-tazobaktam	Sefepim ± metronidazol
• Karbapenem	Siprofloksasin ± klindamisin
• Sefepim ± klindamisin	Piperasilin-tazobaktam

Tablo 14. Rotasyonel antibiyotik kullanımının sonuçları^[67]

İnfeksiyon oranları azalan etkenler	İnfeksiyon oranları değişmeyen etkenler
• MRSA	VRE
• Metisiline dirençli KNS	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
• Gentamisine dirençli <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Burkholderia cepacia</i>
• <i>Pseudomonas</i> spp.	<i>E. coli</i>
• <i>Acinetobacter</i> spp.	

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

gerçekleşmemiştir. Altta yatan problemlerin çokluyundan dolayı infeksiyonlara bağlı ölümleri değerlendirmek zorluk göstermiş olmakla birlikte YBÜ'deki mortalite anlamlı düzeyde azalmıştır. Ancak antibiyotik harcamaları değişmemiştir. Bu konuda iyi planlanmış benzer çalışmalara gereksinim vardır.

YBÜ'nün hastanede en fazla antibiyotik kullanılan birimlerin başında geldiği bilinmektedir; ancak antibiyotik kullanımının (hem YBÜ'deki günlük kullanım dozlarının hem de kullanılan antibiyotik sınıflarının saptanmasıyla) monitörize edilerek hastane infeksiyonları etkenleri ile ilişkisinin ve direnç gelişimi ile paralelliğinin araştırıldığı sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. ABD'de bir YBÜ'de antibiyotiklerin kullanımının bir bilgisayar programı ile izlenmesi öncesinde ve sonrasında antibiyotik kullanımı sırasıyla 185 ve 162 "Defined Daily Doses (DDD)/1000 hastane günü olarak saptanmıştır [DDD, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "1000 hastane gününde uygulanan günlük doz" şeklindeki tanımdır][68]. Avrupa'daki üç YBÜ'de antibiyotik kullanımı; İsveç'te 243, Estonya'da 135, İspanya'da 106 DDD/1000 hastane günü olarak bildirilmiştir[69].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bir reanimasyon ünitesinde antibiyotik kullanımı 1998 yılında 260, 1999 yılında 244 DDD/1000 hastane günü olarak belirlenmiştir[70]. Aynı çalışmada bu YBÜ'de 1998 ve 1999 yıllarında en sık kullanılan beş antibiyotığın sefalosporinler, aminoglikozidler, glikopeptidler, karbapenemler ve kinolonlar olduğu; bu sıralamanın, ön plana geçen infeksiyon etkenlerindeki değişiklikler ve antibiyotik uygulamaları konusundaki eğitim çalışmaları ile değiştirdiği saptanmıştır. ICARE Projesi'nde yer alan 101 erişkin YBÜ'de ise en fazla kullanılan beş antibiyotik sefalosporinler, kinolonlar, vankomisin, aminopenisilin grubu ve karbapenemler olmuştur[71].

İnfeksiyon-Kolonizasyon İlişkisi

YBÜ infeksiyonlarının, bu hastalarda gram-negatif ve pozitif bakterilerle gelişen kolonizasyonla ilişkisi dün de bugün de üzerinde en çok çalışılmış konulardan biri olmuştur. Gram-negatif basillerle gelişen kolonizasyon ve infeksiyonun YBÜ hastalarında daha sık olduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle nozokomiyal pnömoni ile orofarengeal floranın etyolojik ilişkisi yıllar boyu en çok araştırılan konuların başında gelmiştir. Ayrıca üretral kateter, endotrakeal tüpler veya trakeostomi tüplerinin sıklıkla gram-negatif basillerle kolonize olduğu ve YBÜ infeksiyonlarının bir kısmından sorumlu olduğu bilin-

mektedir. Rose ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, bir cerrahi YBÜ'de gram-negatif basillerle farinks ve rektumları hem kolonize olarak gelen hem de üniteye kolonize olan hasta sayısının dahili YBÜ'den fazla olduğunu saptamışlardır. Cerrahi YBÜ'deki bu yüksek kolonizasyon oranının antibiyotik kullanımından çok alet kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Oysa daha az alet uygulanan dahili YBÜ hastalarındaki kolonizasyon antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur[72].

Caplan ve arkadaşlarının 1979 yılında yayınladıkları bir çalışmada, gram-negatif basillerle kolonizasyon ve infeksiyon (pnömoni) gelişen ağır travmatize yoğun bakım hastalarında önceden antibiyotik kullanım oranı %80 iken, gram-pozitif koklarla kolonizasyon/infeksiyon gelişenlerde bu oran %42 olarak bulunmuştur. İzole edilen gram-negatif basillerin ancak %20'sinin gentamisine dirençli olduğu dikkati çekmektedir[13].

1990'lı yıllara gelindiğinde de üniteye kalış süresinin uzamasına ve antibiyotik kullanımına paralel olarak dirençli gram-negatif basillerle kolonizasyonun arttığı görülmektedir[17]. Bu yıllarda, ağır infeksiyonlar ve nozokomiyal epidemilere yol açan *A. baumannii* özellikle YBÜ'lerde öne geçen patojen olmuştur. Bütün çalışmalar desteklememekle birlikte; çevresel kontaminasyon kaynaklarına (respiratör geçreleri, yatak takımları, eldivenler) dikkat çeken araştırmalar yayınlanmıştır[73]. Ancak özellikle YBÜ'de bağırsak kolonizasyonunun çok önemli olduğu bildirilmiştir[74]. Bu konuda yayınlanan güncel bir çalışmada; üniteye yatan hastaların %50'si *A. baumannii* ile kolonize bulunmuş, bunların %60'ında solunum yolları, %12'sinde kateter uçları, %12'sinde idrar, %8'inde yarada üreme saptanmıştır[75]. Hastaların üç ay izlendiği bu çalışmada, %71'inde ilk hafta sonunda kolonizasyonun gerçekleştiği, en geç olarak da yedi hafta sonra kolonizasyon olduğu belirlenmiştir. İlk panrezistan (sulbaktam dahil tüm antibiyotik sınıflarına dirençli) suşların 1996 yılında saptandığı bu birimde, söz konusu çalışmada izole edilen suşların %71'i duyarlı, %11'i çoklu dirençli, %18'i panrezistan suşlardan oluşmaktadır. Panrezistan suşlar üreyen hastaların 1/3'ü daha sonra kontrol edilemeyen pnömoni, mediastinit veya bakteremi ile kaybedilmiştir. Geriye kalan hastalar bir infeksiyon ortaya çıkmaksızın yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Bu çalışmada en çok dikkati çeken verilerden biri *A. baumannii* ile kolonize olan hastaların %98'inin antibiyotik kullanmış olmasıdır.

Ülkemizde 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada; bir reanimasyon ünitesinde yatan hastaların primer ve sekonder trakeobronşiyal kolonizasyonları değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 50 hastadan 23'ü YBÜ'ye kolonize olarak gelmiş, 20'si üniteye izlenirken kolonize olmuş, yedi hasta ise hiç kolonize olmamıştır. Çalışma sonuçları, üniteye alınan hastalarda gram-negatif basillerin; özellikle de *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun ön planda olduğunu göstermektedir. Üniteye izlenmekte iken kolonize olan hastaların %80'inde kolonizasyon ilk hafta sonuna kadar gerçekleşmiştir^[76].

Görüldüğü gibi günümüzde de gram-negatif basillerle kolonizasyon sorunu devam etmekte; 1970'li yıllarda olduğu gibi ağırlıklı olarak yine üniteye kabulden bir hafta sonra ortaya çıkmakta ve önceden antibiyotik kullanmak kolonizasyonu arttırmaktadır. Tek önemli fark ise artık daha dirençli bakterilerle kolonizasyon gelişmesidir.

Yine ülkemizde bir reanimasyon ünitesinde, nozokomiyal pnömoni etkenleri ve solunum yollarında kolonizasyona yol açan mikroorganizmaların incelendiği benzer bir çalışmada, 1999 yılında üç günün üzerinde izlenen 70 hastanın 37'sinin üniteye alındığında solunum yollarının en sık olarak MRSA, *A. baumannii* ve *Candida* türleri ile kolonize durumda olduğu, kolonize olarak gelmemiş 16 hastada da sırasıyla *A. baumannii*, *Candida* spp. ve MRSA ile kolonizasyon gerçekleştiği bildirilmiştir. Üniteye *Candida* türleri ortalama 10.8 günde kazanılırken, bakterilerle hastaların yarısı ilk hafta, diğer yarısı ikinci hafta sonuna kadar kolonize olmuşlardır. Üniteye gelişen pnömoni ataklarından sorumlu ilk üç etkenin ise sırasıyla *A. baumannii*, MRSA ve *P. aeruginosa* olduğu belirtilmiştir^[77].

Burun, farenks, rektum, yara ve kronik cilt lezyonları, MRSA ile kolonize hastalar, YBÜ'de çapraz enfeksiyonun diğer önemli kaynaklarını oluşturmaktadır. MRSA ile kolonizasyon ve enfeksiyon riski; üniteye/hastanede uzun süre hospitalizasyon, altta yatan hastalığın ağırlığı, operasyon ve manipülasyon sayısı, önceki antibiyotik (özellikle sefalosporin ve aminoglikozid) kullanımı ile artmaktadır. Bazı MRSA tipleri sporadik enfeksiyonlara yol açarak nadiren salgınlara neden olsa da çoğunluğu oluşturan epidemik suşlar hastanelerde hızla yayılmakta ve endemik hale gelmektedir^[17].

Vankomisine dirençli enterokok (VRE) ile kolonizasyon ise daha çok asemptomatik dışkı taşıyıcılığı

şeklinde görülmektedir. Bunların çoğu sadece kolonizasyon olarak kalmakta ya da minör enfeksiyonlara yol açmakta iken, yüksek mortalitesi olan ciddi seyirli invaziv enfeksiyonlar da ortaya çıkabilmektedir. YBÜ hastaları dışında; nefroloji, onkoloji, hematoloji gibi glikopeptidlerin sıkça kullanıldığı birimlerdeki hastalar da VRE ile kolonizasyona duyarlıdır. Vankomisin kullanımının yanı sıra üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, geçirilen girişimler, hastanede/YBÜ'de uzun süre yatma ve YBÜ dışındaki birimlerde VRE'nin yaygınlığı da YBÜ'de VRE kazanma riskini arttırmaktadır. VRE salgınları sırasında hem hasta hem de personelde yoğun bağırsak kolonizasyonu meydana geldiği ve aylarca sürebildiği bildirilmiştir. Bağırsak dışında, boğaz, mide ve vajina gibi mukoz membranlarda ve ciltte de (özellikle kasıklarda) kolonizasyon oluşabileceği, VRE'nin yerleştiği bu bölgelerde 30 dakika yaşayabildiği ve personelin elleri ile (gram-negatif nozokomiyal patojenler gibi) yayılabildiği rapor edilmiştir. Ellerle yayılımın enterokokal çapraz enfeksiyonlardaki en önemli yol olduğu vurgulanmaktadır^[17,78,79].

Aslında YBÜ enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü ile ilgili kısımda da değinilebilecek olan selektif digestif dekontaminasyona (SDD) kolonizasyon ile ilişkisinden dolayı burada yer vermek daha uygun olacaktır. Özellikle immünsüprese hastalarda yüksek mortalite ile seyreden hastane enfeksiyonlarının insidansı SDD ile azaltılmaya çalışılmıştır. Bu işlem; yüksek riskli hastalara (YBÜ'de mekanik olarak ventile edilen hastalar başta olmak üzere) potansiyel olarak patojen bakteri ve mantarlar ile gelişecek orofarenks ve bağırsak kolonizasyonunu önlemek üzere IV ve topikal antimikrobiyal uygulanmasıdır. SDD rejimleri normal anaerobik florayı koruyacak ve aerobik gram-negatif bakterileri (sıklıkla mantarları da) kapsayacak şekilde tasarlanmaktadır. Çoğu SDD rejimi, gram-pozitif aerob bakterilerin yerleşmesini teşvik edecek şekilde aerobik gram-negatif basillerle kolonizasyonu azaltmaktadır. Sonuçta da gram-negatif bakterilerle gelişen enfeksiyonların yerini çoğul dirençli suşlarla oluşan gram-pozitif bakteri enfeksiyonları almaktadır, bu nedenle de bazı yazarlar standart rejimlere vankomisin eklenmesini önermişlerdir. SDD'nin pnömonileri ve mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar ve meta-analizler olmasına rağmen, bazı çift-kör çalışmalar bunu desteklememektedir. Çoğu çalışmada SDD ile pnömoni ve intraabdominal enfeksiyonlar başta olmak üzere hastane enfeksiyonları azalabilmekle birlikte çoklu organ yetmezliği

ve mortalitede azalma gösterilememiştir^[17,25,80,81]. Kısacası bu konuda çok çeşitli SDD rejimlerinin kullanıldığı ve iyi planlanmamış çalışmalar yeterince aydınlatıcı olmamıştır. SDD'nin yaygın kullanımının YBÜ'de antibiyotik direncini önlemekten çok artmasına yol açacağı endişesi çok kuvvetlidir. Henüz SDD'nin yararlarını kanıtlayan yeterli veri olmadığı için günümüzde önerilmemektedir.

İnfeksiyonların Önlenmesi ve Kontrolü

YBÜ'de hastane infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolüne yönelik çalışmaların dünü ve bugünü de farklılıklar göstermektedir. Bunun için şu bilgilere gerek vardır:

- İnfeksiyon oranları,
- İnfeksiyonun kaynağı (toplumdan/hastaneden/YBÜ'den kazanılma),
- İnfeksiyonun yeri,
- Risk faktörleri,
- Etken mikroorganizmaların dağılımı ve direnç durumu.

Şimdiye kadar bu konulardaki mevcut bilgiler gözden geçirildi. Bu bilgilerin ışığında YBÜ infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde dün neredeydik? Bugün hangi noktadayız?

1970'li yıllarda YBÜ infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü konusunda çok az sayıda araştırmacı çalışıyordu ve net olarak kanıtlanmış çalışmalar yoktu. Bu durumun bir sonucu olarak da hastane infeksiyonlarının kontrolünde standartlar konamamaktaydı. Bu yıllardaki en büyük sıkıntı, kendini işine adanmış olan, hastaları için en iyisini yapmak isteyen sağlık çalışanlarına yol gösterecek yeterli sağlıklı verinin olmaması; hastane infeksiyonları ile mücadelede neyin yapılması, neyin yapılmaması gerektiğinin sorumlu kişiler tarafından ortaya konamamasıdır. Aynı dönemde yavaş yavaş; infeksiyon kontrol hemşireliğine olan şiddetli gereksinim, multidisipliner bir komite (infeksiyon kontrol komitesi) tarafından infeksiyon kontrol programı oluşturulmasının gerekliliği, sörveyans programlarının ortaya konmasının ve eğitimin önemi ortaya çıkmıştır^[1]. Yine bu yıllarda hastane infeksiyonlarının kontrolünde el yıkamanın önemi açık şekilde vurgulanmış; CDC ile "American Hospital Association" sağlık personeline hasta bakımından önce ve sonra ellerini yıkamalarını önermiştir^[7]. Aynı dönemde personelin el yıkama uyumunun düşüklüğünden yakınılmaktaydı; ayrıca da kullanılacak antiseptik ajanların karşılaştırıldığı çalışmalar

hız kazanmıştı^[4,82]. Ancak "en iyi"nin hangisi olduğunu söylemek mümkün değildi; çeşitli çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştı. Bunun nedenlerinden biri çalışma yöntemlerinin standart olmaması, diğeri aslında aynı olan maddelerin değişik ülkelerde farklı formüllerle piyasaya sürülebilmesidir. Kısacası bu yıllarda ajan seçimine yönelik karmaşanın haklı sebepleri vardı. Ancak el yıkama tekniğine ilişkin öneriler günümüzden farklı değildi. YBÜ'de izlenen hastaların hastane infeksiyonlarına daha duyarlı olduğuna ve bu ünitelerde el yıkama gereksiniminin daha fazla olacağına dikkat çekiliyor, el yıkamanın önemi vurgulanıyordu^[7,12]. Bunlardan Schimpff ve arkadaşlarının çalışmasında personelin ellerinde gram-negatif basil ve *S. aureus* gibi patojenlerin varlığı araştırılmış, doktorların yarısında, hemşirelerin 1/3'ünde mevcut olduğu gösterilmiştir. YBÜ'nün fiziksel çevre kültürlerinin daha temiz olduğu da gösterilen bu çalışmada YBÜ'de el yıkamanın önemi üzerinde durulmuştur^[12]. Albert ve arkadaşlarının 1981 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise bir üniversite hastanesi ile özel bir hastanenin YBÜ'lerinde el yıkama uyumu karşılaştırılmıştır^[83]. Uyum oranı üniversite hastanesi YBÜ'sündeki doktor ve hemşirelerde sırasıyla %28 ve %43 iken, özel hastane YBÜ'sünde %14 ve %28 olarak saptanmıştır. El yıkama uyumunun beklenenden çok daha düşük olduğunun, infeksiyon kontrolünde temel kavram olan el yıkamanın özellikle doktorlar tarafından göz ardı edildiğinin ortaya konulduğu bu çalışmada personelin ellerinde örneğin *Klebsiella*'nın 2.5 saat barınabildiği, sıklıkla uygulanan ve manipüle edilen vasküler, üriner kateterleri ve endotrakeal tüpleri nedeniyle YBÜ hastalarının infeksiyonlara ne kadar açık olduğu vurgulanmıştır.

"El yıkama uyumunda yıllar içinde bir gelişme sağlandı mı?" 2000'li yıllara gelindiğinde uyumun hala %50'nin altında olduğu görülmektedir^[84]. Yalnızca personele sorarak yapılan araştırmalarda el yıkama uyumunun daha yüksek çıktığı unutulmamalıdır^[85,86]. El yıkama uyumunu azalttığı personel tarafından ifade edilen ve objektif çalışmalarla da desteklenen faktörler şunlardır:

- El yıkamada kullanılan ürünlerin ciltte iritasyon ve kuruluğa yol açması: Genellikle uyumu en çok azaltan faktör olarak ön plana çıkmaktadır.
- Aşırı iş yükü/yeterli personel olmayışı: İş yükü üç kat arttığında uyum %58'den %37'ye düşmektedir.
- Personelin patojenlerin ellerle taşınma riskine ilişkin bilgilerinin olmaması.

- El yıkama ile ilgili rehberler bulunmaması ya da çalışanların bundan habersiz olması.

- Model yokluğu: Üstlerin ya da yaşıt meslektaşların kötü el yıkama uyumu^[87].

- Doktor olmak: Hemşirelerde uyum genellikle daha yüksektir.

- Eldiven giyme: Bunun gereklerinin yerine getirilmemesi ve eldiven giymenin el yıkamaya alternatif olmadığı göz ardı edilmesi.

Objektif olarak kanıtlanmayan ancak personelin ısrarla öne sürdüğü gerekçelere göz atıldığında; en sık olarak el yıkama olanaklarına (lavabo, sabun, antiseptik, deterjan gibi) ulaşamamanın ileri sürüldüğü görülmektedir. Ancak bu gerekçe gözleme dayalı/analitik çalışmalarla desteklenmemiştir (sözü geçen olanaklar artırıldığında el yıkama uyumunun arttığı gösterilememiştir). Yine de bu olanakların karışılmasının gerekliliği tartışılmaz.

El yıkama uyumunun artırılmasına katkıda bulunması beklenen faktörler şunlardır:

- Enfeksiyon kontrol komitesi ile yakın iş birliği,
- Rutin gözlem ya da profesyonel bir elemanın değişik zamanlardaki vizitleri,
- El yıkama uyumunun çalışanlara geri bildirimini,
- El yıkama olanaklarına kolay ulaşım,
- Aşırı iş yükünün düzenlenmesi (özellikle YBÜ'de çok önemli),
- Hasta eğitimi,
- Birey, ünite, kurum düzeyinde enfeksiyon kontrolüne aktif katılımın organizasyonu,
- Her meslek grubunda örnek pozisyonunda olan kişilerin etkinliğinden yararlanılması.

Diğer (el yıkama dışında kalan) enfeksiyon kontrol önlemleri: İzolasyon, kohorting ve bariyer önlemleri.

YBÜ'de MRSA açısından "kirli" ve "temiz" postoperatif vakaların ayrı tutulması ya da kirli olanların bir arada tutulmasının klinik olarak önemli oranda MRSA izolasyonunu azalttığı gösterilmiştir^[23,88].

Avrupa'da çeşitli ülkelerden rastgele seçilen 10 hastanede yürütülen bir araştırmada bu tür önlemlerin uygulanma farklılıkları şu şekilde belirtilmiştir: Danimarka ve Hollanda'da son bir ay içinde başka bir hastanede yatan hasta izolasyonunda tutulur ve MRSA ile diğer dirençli bakteriler açısından taranır. Fransa'da YBÜ'ye alınan tüm hastalar MRSA ve

çoklu dirençli gram-negatif bakteriler açısından taranır. Almanya, İtalya ve Portekiz'de hastalar MRSA açısından taranmaz. Avrupa'daki tüm hastanelerde MRSA izole edilen hastanın özel odada izole edilmesi kuraldır ancak örneğin İtalya ve Portekiz'de yeterli izolasyon odası yoktur. Avrupa genelinde MRSA'ya yönelik tek bir uygulama yoktur; bazı hastanelerde izolasyon önlemleri olarak tek kişilik oda ve maske sağlanması, diğer bazı hastanelerde ise sadece eldiven ve önlük giyilmesi yeterli kabul edilmektedir^[10].

MRSA ile kolonize hastalarla birlikte bunlara bakım veren personele de kohorting uygulanması bir MRSA salgını sonlandırmada etkili bulunmuştur ama, günümüz koşullarında yüksek personel "turn-over" hızı ve part-time çalışan elemanlar nedeniyle bunu uygulamak zordur^[89]. Ancak YBÜ'de aşırı trafiği azaltmanın ve personel açığını düzeltmenin yararları açıktır^[21]. YBÜ'ye gelip giden ünite dışı elemanlar (konsültasyon için gelen hekimler, anesteziyologlar, radyoloji elemanları, diyetisyenler, eczacılar ve fizyoterapistler gibi) hem hastanenin diğer bölümlerinde hem de YBÜ içinde çapraz enfeksiyon riskini arttırmaktadır. YBÜ ile ilişkisi olan bu personele mutlaka enfeksiyon kontrol eğitimi verilmelidir.

YBÜ İNFEKSİYONLARININ GELECEĞİ

YBÜ'de verilen sağlık hizmeti gelecekte çok zorlu bir süreçle yüzyüze gelecektir. Şu anda bulunduğumuz konum bu açıdan çok kritik bir noktadır. Olağan seyirinde gidiyormuş gibi görünen süreç, bu noktadan sonra hızlı ve köklü değişikliklerle ayrı bir seyir kazanabilecektir. Buna yol açması muhtemel olan faktörlerden ilki; YBÜ'lerin sayıları/yatak kapasitelerinin artmakta oluşudur. NNIS verilerine göre; 1995 yılında 1985 yılına göre toplam hastane yatak kapasitesi hafifçe azalırken, YBÜ yataklarının kapasitesi %17 artmıştır^[47,90].

İkincisi; intensivistlere olan gereksinimin hızla artmakta oluşudur^[91]. Bu konuda hemen birşeyler yapılmazsa 2010 yılından sonra doktor, hemşire, solunum terapistleri ve yoğun bakım ekibinin diğer profesyonel üyelerine olan talep artışı karşılanamayacaktır. Daha az maliyetle daha üstün yoğun bakım hizmetinin; iyi organize olmuş, multidisipliner, multiprofesyonel bir YBÜ ekibi ile sağlanabileceği unutulmamalıdır.

Üçüncü olarak; hastanede yatan ve yoğun bakım gereksinimi olan hastalar arasında ciddi seyirli hastalığı olanların oranı daha önceki dekadlara göre artış göstermektedir.

Dördüncüsü; YBÜ hastaları pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu başta olmak üzere hastane enfeksiyonları açısından hala ciddi tehdit altındadır.

Beşinci olarak da; antimikrobiyallere dirençli patojenlerle gelişen hastane enfeksiyonlarının tedavisi çok zorlaşacak hatta bazen imkansız olacaktır.

Son olarak; YBÜ'nün günümüzdeki başarısı tatminkar düzeyde olduğu halde halk hala YBÜ denince ölümü düşünmektedir. Hastaları ve ailelerini YBÜ'nün ölüme gidilen yerler değil umut ve iyileşme vadeden yerler olduğuna inandırmak gerekmektedir^[91]. YBÜ ekibi potansiyelinin farkında olmalı ve kendilerinden beklenenin arttığını takdir etmelidir. YBÜ ekibinin alanında yetkin ve güvenilir olduğu açıktır. Uygulamalarda neyin nasıl yapılacağı kanıt dayalı tıp tarafından ortaya konmuştur. Hasta bakımında profesyonel otonomi ve tarz farklılıkları olmamalıdır. Sadece hastaya ait değişkenlerden kaynaklanan farklar kabul edilebilir. Bu alanda öğrenilecek/yenilenecek bilgilerin çokluğuna dikkat çekilmektedir. Örneğin; sepsis, ventilasyon sırasındaki mekanik stres, bağışıklık fizyolojisi. Bilimdeki bu ilerlemelere ek olarak önemli ve can alıcı vurgu, seven-ensancıl bakım için yapılmalıdır. Yoğun bakım ekibi ne kadar çok şey bilirse bilsin, hastalar sadece şefkatli bakımı hissedeceklerdir. Hastalar ve aileleri ekibe güvenmelidir. Bunlar; YBÜ'de verilen sağlık hizmetinin çok önemli unsurlarıdır, ancak gerekli ağırlık ve otoriteyi de içinde taşımaktadır^[91].

Bugün gelinen noktada, YBÜ enfeksiyonlarının dünü ve bugünü irdelendikten sonra, YBÜ enfeksiyonlarının geleceğine projeksiyon yapıldığında şu hususların ön plana çıktığı görülmektedir:

1. YBÜ'de bilgisayar teknolojisinin kullanımı,
2. YBÜ'de gelecekteki sürveyans çalışmaları,
3. YBÜ'de viral ve fungal enfeksiyonlar,
4. Kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) ve YBÜ,
5. Bakteriyel enfeksiyonların ve antibiyotik tedavisinin geleceği,
6. Gelecekte enfeksiyon kontrol önlemleri.

YBÜ ve Bilgisayar Teknolojisi

Hekimler ABD'de bilgisayarla 1970'li yıllarda tanıştı. O yıllarda lokal olarak ve ancak sınırlı sayıda hastada kullanılabildi^[92]. Geçen yıllar içinde kompüterize klinik desteğin çok önemli olduğu daha iyi fark edildi. Yine de yeni milenyumun başlarında pek de fazla ol-

mayan sayıda hastane, hekim ve hasta bilgi sistemleri teknolojisinin büyük potansiyelinin farkındadır. Bu sistemler en fazla hasta başında ve özellikle de zamanın kritik önem taşıdığı YBÜ'de, karar verme uygulaması sürecinde düzelme ve hatayı önlemede katkı sağlamaktadır. Örneğin; özellikle YBÜ'de sıkça karşılaşılan önlenebilir ilaç yan etkileri hastanede yatan hastaların %2'sinde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, YBÜ hastalarında uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortaliteyi direkt etkilemektedir. Bu hastaların %20-50'sinde hekimin belirlediği ampirik tedavinin spektrumu izole edilen patojeni kapsamaz. %15-25 vakada ise gerekenden fazla geniş spektrumludur. İşte YBÜ'de problem oluşturabilen uygun olmayan antibiyotik seçimi ve dozlaması ya da uygun olmayan antibiyotik kombinasyonlarının seçimi bu sistemlerin kullanımı ile azaltılabilmektedir. Bu tür bir destek hekimin doğru antibiyotik seçimini kolaylaştırır, antibiyotik maliyetini kontrol eder ve direnç gelişimini azaltır. Bunların sonucunda da morbidite, mortalite ve maliyetin azalacağı açıktır^[90,92-94]. Bu sistemlerin sağlayacağı;

Üniteye spesifik

- Üniteye patojenlerin sıklığı ve duyarlılıkları.

Hastaya spesifik

- Daha önceki tedavi yetersizlikleri,
- Allerji öyküsü,
- Alttı yatan problemler (nötropeni gibi),
- Orak hücreli anemi, kistik fibrozis gibi potansiyel patojen havuzunu değiştirecek koşulların varlığına ait bilgiler karar destek sistemleri olarak fonksiyon görmektedir.

Gelişme sürecindeki heyecan ve umut yaratan bu sistemlere ulaşmak teknik olarak mümkün olmakla birlikte, ticari olarak sunulan seçeneklerin maliyetleri bir yana bırakılsa bile henüz yaygın kullanımları uzak görünmektedir. Sadece antibiyotik seçimi ele alındığında, standartlara uygun yapılan antibiyogram ile üniteye spesifik patojenlerle duyarlılıklarının bilinmesinin son derece yararlı bilgiler sağladığı unutulmamalıdır.

YBÜ ve Sürveyans

Son dekadda YBÜ'de hedefe yönelik sürveyans çalışmalarında artış olmuştur^[95]. Hem hastane kaynaklarının daha olumlu yönde kullanılmasını sağlayan hem de hastane genelindeki sürveyansa göre YBÜ'de daha fazla amaca yönelik bilgi veren bu eği-

limin gelecekte de süreceği öngörülebilir. Hedefe yönelik sürveyans YBÜ'de özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları için yapılmaktadır. Bu sürveyans yönteminin en önemli dezavantajı sürveyans dışında kalan enfeksiyonlardaki artışı (kümelenmeyi) yakalayamamasıdır. Üniteye spesifik sürveyans yapıldığında daha az zaman harcanır gibi bir beklenti olmakta, ancak YBÜ hastalarının hastanenin en ağır hastaları olmaları ve hastaya ait bilgi/dokümanların fazlalığı nedeniyle daha fazla zamana bile malolabilmektedir. YBÜ hastalarında alet kullanımının fazla olması hedefe yönelik sürveyansta ağırlıklı yer tutmaktadır. Alet günü toplam ventilasyon günü, santral venöz kateter günü ve üriner kateter gününü ifade etmektedir. Alet kullanım oranı (device utilities) ise alet günlerinin hasta günlerine bölünmesi ile elde edilir. Hastane enfeksiyonları gelişiminde ekstresek risk faktörlerinden birini oluşturan alet kullanımı aynı zamanda üniteye hastaların problemlerinin fazlalığını belirleyen bir gösterge olarak enfeksiyonlara intrensek yatkınlığa da işaret etmektedir. Gelecekte de alet kullanımı fazla olacağından ve yoğun bakım hastaları çok problemliler hastalar olma-ya devam edeceğinden bu sürveyansın ağırlığı devam edecektir.

YBÜ'nün sürveyansı aslında hasta YBÜ'den taburcu edildikten sonraki 48 saati de kapsar. Ancak pratikte bunun uygulanma oranı yüksek değildir. Nitekim Almanya'da bunun uygulanmadığını bildiren Geffers ve arkadaşları medikal ve cerrahi YBÜ'de izlenen 1857 hastada taburcu sonrası sürveyans yapılarak sonucu değerlendirmişlerdir. Taburcu sonrası sürveyans yapılmadığında ÜSİ'nin %15, nozokomiyal pnömonilerin %4, kan dolaşımı enfeksiyonlarının %4'ünün (toplam hastane enfeksiyonlarının %12'sinin) atlandığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu yöntemi çok zaman alıcı olması nedeniyle önermemekte, bu zamanın enfeksiyon kontrolü ile ilgili daha yararlı alanlarda kullanılmasını tavsiye etmektedirler^[96].

YBÜ'de Viral ve Fungal Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar YBÜ hastalarında ön planda olan enfeksiyonlar değildir. Virüsler hastane enfeksiyonlarının çocuklarda %35, erişkinlerde ise yaklaşık olarak %5'inin nedenidir. EPIC çalışmasında nozokomiyal enfeksiyonların içinde viral enfeksiyonların oranı %0.2 olarak bulunmuştur^[27]. Viral enfeksiyonlar genellikle hafif seyirlidir. Fakat YBÜ hastalarında, altta yatan malignitesi olanlarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda,

immünyetmezlik durumlarında, diyabette ve infantlarda ağır seyretmekte ve mortalite nedeni olabilmektedirler^[97].

Nozokomiyal respiratuar viral enfeksiyonlardan respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüs ve adenovirüsler daha çok çocuklarda; influenza virüsler ve rinovirüsler her yaşta görülmektedir. RSV, kemik iliği transplant (KİT) alıcılarında özellikle transplantasyonun birinci ayından sonra, tedavi edilmediğinde %100 mortal olan pnömoniyeye yol açabilmektedir. Respiratuar virüsler içinde en çok morbidite ve mortalite nedeni olan influenza virüsüdür. Bu virüsten sıklıkla etkilenen hastalar, hastanede yatmakta olan uzun dönem bakım hastaları ve altta yatan kronik hastalığı olan hastalardır. İmmünsüpre hastalarda özellikle nötropeni varlığında hayatı tehdit eden pnömoni oluşturabilmektedir. Bu hastalarda sekonder bakteriyel pnömoni siktir. Adenovirüs, transplant hastalarında özellikle hepatitle seyreden enfeksiyonlar yapmaktadır. Hepatit eşlik etmesinin pnömoni diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerini izlemez. Genellikle bilateral ve interstisyeldir, %20 vakada plevral efüzyon gelişmektedir^[98].

Hepatit virüslerine gelince; yenidoğan ve çocuk YBÜ'sünde görülmekle birlikte hepatit A enfeksiyonunun nozokomiyal önemi azdır. Diğer hepatit virüsleri bilinenlerden öte YBÜ hastalarında özellikle vurulanmamıştır.

YBÜ'de özellik göstermeyen üstteki viral enfeksiyonlar kısaca gözden geçirildikten sonra; viral enfeksiyon-YBÜ birlikteliğini insan sitomegalovirüs (HCMV) enfeksiyonları üzerinde incelemek yerinde olacaktır. Belirgin immünsüpresyonu olmayan YBÜ hastalarında çoğu klinisyen interstisyel pnömoni, enterit ve ensefalit gibi değişik klinik görünümünün potansiyel nedeni olarak HCMV enfeksiyonunu düşünmemektedir^[99,100]. Bu tür hastalarda virolojik tetkikler istenmesi pek sıradan bir uygulama değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar immünsüpresyonu olmayan YBÜ hastalarında da HCMV enfeksiyonunun akla getirilmesi gerektiğini göstermiştir^[101,102].

Bilindiği gibi primer HCMV enfeksiyonu çocukluk çağında geçirilmektedir. Erişkinlerde aktif enfeksiyon, sıklıkla endojen reaktivasyon ya da yeni virüs suşuyla ekzojen reinfeksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. Aktif HCMV enfeksiyonu tanısı, seropozitif bireylerde virüs izolasyonu, pp65 antijenemi assay ya da HCMV DNA saptanması ile konmaktadır. Üze-

rinde en çok çalışılmış olan immünsüprese hastalarda (organ transplantasyonu yapılmış, hematolojik maligniteli veya AIDS'li hastalar) HCMV infeksiyonu yüksek mortaliteye yol açmaktadır^[103]. İmmünsüpresyonu olmayan YBÜ hastalarında HCMV hastalığı 1995 yılından sonra ve çok az sayıda bildirilmiştir^[104,105]. Son yayınlarda, HCMV'nin, yoğun bakım hastalarından sepsis kliniğinde olanlarda akla getirilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir^[106]. YBÜ hastalarında, özellikle de cerrahi yoğun bakım hastalarında yüksek sepsis insidansı olduğu bilinmektedir^[21,22,24,27].

Heininger ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları bir yıl süren bir araştırmada, çalışma kriterlerine sahip [aşıkâr immünyetmezliği olmayan, anti-HCMV immünglobulin (İg) G seropozitif, akut fizyolojik skoru belirlenen değerin üzerinde olan] 56 cerrahi YBÜ hastasından 20'sinde HCMV infeksiyonu saptanmıştır^[99]. Bu hastalardan ikisinde aktif HCMV infeksiyonunun, ağır gidişli HCMV hastalığı şeklinde; birinde pnömoni diğerinde ise ensefalit tablosunda seyrettiği ve ikisinin de öldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada yer alan aktif HCMV infeksiyonlu hastalardan %29'unun YBÜ'ye geldiklerinde bakteriyel sepsis tablosunda olmaları dikkat çekmiştir. Çalışmanın sonuçları, sepsisin mediatörlerin dengesini bozarak neden olduğu immünsüpresyon sonucunda HCMV reaktivasyonuna yol açtığını bildiren araştırmalarla uyumlu bulunmuştur.

Aşıkâr immünyetmezliği olmayan YBÜ hastalarında, cerrahi girişimler ve anestezi, kan transfüzyonu, şok tedavisinde norepinefrin gibi ajanların kullanılmasının, değişik immün fonksiyonları bozarak HCMV reaktivasyonunu arttırdığı yolunda bilgiler elde edilmiştir^[107].

İmmünyetmezliği olan YBÜ hastalarında ortaya çıkabilen diğer viral hastalıklar:

- Transplantasyon ve KİT alıcılarında pnömoni ile kendini gösteren "Human Herpes Virus-6 (HHV-6)" infeksiyonunun tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının kültürü ile yapılabilmektedir. Ancak asemptomatik geçiş ile gerçek infeksiyon ayrımı zorluklar göstermektedir. Klasik primer infeksiyon triadı olan ateş, cilt döküntüleri ve lenfadenopati bu hastalarda belirgin değildir. Miyelosüpresyon, ensefalit ve pnömonit varlığı tedavi gerektirmektedir.

- Bilindiği gibi bu hasta grubunda, HSV'nin hematogen yayılımı, ağır difüz interstisyel pnömonit oluşabilmektedir.

- Bu hastalarda akciğeri de tutan varisella zoster virüs (VZV) disseminasyonu oluşabilmekte, pnömonit çok hızlı ilerleyebilmektedir. Balgamın sitolojik incelemesinde intranükleer inklüzyonları olan multinükleer dev hücreler görülebilmektedir.

- HHV7 ve parvovirüs B₁₉, KİT'ten sonraki orta ve geç dönemlerde görülebilmektedir.

YBÜ'de fungal infeksiyonlar: Hastane infeksiyonları ve YBÜ infeksiyonlarına yol açan funguslar her geçen gün önem kazanmaktadır. NNIS verilerine göre, fungal infeksiyon oranı 1000 taburcu edilen hastada 1980 yılında 2'den 1990 yılında 3.8'e çıkmıştır. EPIC çalışmasında ise YBÜ infeksiyonlarına yol açan etkenler içinde fungusların oranı (çoğu *Candida* spp. olmak üzere) %17.1 olarak bulunmuştur. En yüksek fungal infeksiyon oranları, yanık-travma, kardiyak cerrahi, onkoloji ve genel cerrahi servislerinden bildirilmektedir. Son yıllarda özellikle YBÜ hastalarında *Candida* türlerine bağlı infeksiyonlarda artış dikkati çekmektedir.

***Candida* türleri:** Çoğu *Candida* infeksiyonu ve kolonizasyonunun endojen yerleşimden köken aldığı bilinmekle birlikte son zamanlarda nozokomiyal geçişe ait bildirimlerde artış olmuştur^[108-110]. Bunlardan Vrioni ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları, YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerini "Randomly Amplified Polymorphic DNA (RAPD)" analizi ile tiplendirdikleri çalışmada; 17 *C. albicans*, 16 *Candida tropicalis* ve 10 *Candida parapsilosis* tanımlanmıştır^[108]. *C. albicans* suşlarının hastalar dışında izole edilmemesi endojen orijini desteklemektedir. Ancak YBÜ'de sağlık personelinin ellerinden kaynaklanan çapraz infeksiyon ile sistemik *Candida* infeksiyonu salgınları bildirilmiştir^[111,112].

Tümü idrardan izole edilmiş olan *C. tropicalis* suşlarının altı farklı patern göstermiş olması hem endojen hem de nozokomiyal geçişi düşündürmüştür. Bilindiği gibi kandidüri kateterizasyona bağlıdır; insidansı kateterizasyon/hospitalizasyon süresi ve antibiyotik kullanımı ile direkt ilişkilidir.

Yedi klinik (kan, yara, idrar) ve üç ortam/çevre *C. parapsilosis* izolatının ise eş patern göstermesi söz konusu suşların nozokomiyal olduğunu göstermiştir. *C. parapsilosis*'in glikoz içeren solüsyonlarda çoğalabilmesi ve sıklıkla ciltte kolonize olması, kontamine solüsyonlar ve intravasküler kateterlerle oluşan salgınları açıklamaktadır. *C. parapsilosis*'in kateterle ilişkili infeksiyonlardan diğer *Candida* türleri

ne göre daha fazla sorumlu olmasının diğer bir nedeni de sentetik biyomateryallere afinitesidir. Ayrıca sağlıklı kişilerin tırnak yatağında en sık kolonize olan fungustur, YBÜ personeline el kültür pozitifliğinin %15-45'e çıkabildiği bildirilmiştir.

Ülkemizde, bir reanimasyon ünitesinde izlenen hastaların funguslar ile kolonizasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, mekanik olarak ventile edilen hastalardan %12'sinin üniteye *C. albicans* ile kolonize durumda geldikleri, %12'sinin üniteye izlenirken *C. albicans* ile kolonize oldukları, diğer hastaların ise üniteye yattıkları süre boyunca herhangi bir fungusla kolonize olmadıkları saptanmıştır. Hastalardan sadece birinin *Candida* pnömonisi ön tanısı (tanı histolojik olarak doğrulanamadığından) ile izlenmesi nedeniyle, endotrakeal aspirat kültürleriyle gösterilen solunum yolları kolonizasyonunun enfeksiyonun kuvvetli bir göstergesi olmadığı düşünülmüştür^[113].

Ülkemizde dahili ve cerrahi YBÜ'de yürütülen bir çalışmada maya izolasyon oranı %7.7 olarak bildirilmiştir. Bunların %64'ü *C. albicans*, %21'i *Candida krusei*, %11'i *Torulopsis glabrata*, %5'i *C. parapsilosis* olarak tanımlanmıştır. Kan kültüründe üreyen yedi mayanın üçü *C. krusei*, ikisi *C. albicans*, diğerleri *C. parapsilosis* ve *T. glabrata* olarak belirlenmiştir^[114].

ABD ve Avrupa'da yürütülen çalışmalarda fungal kan dolaşımı enfeksiyonlarında hızlı bir artış (%400'den fazla) olduğu gösterilmiştir^[27,115,116]. Petri ve arkadaşları tarafından nötropeni olmayan YBÜ hastalarında invaziv kandidiyazis oranı %2 olarak bulunmuştur^[117]. YBÜ'de gelişen kandidemilerin çoğu intravasküler kateter ve postoperatif peritonit ile ilişkili bulunmuştur^[116]. YBÜ'de kandidemi gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri Tablo 15'te gösterilmiştir^[103,118,119].

Kandidüri gelişimi için risk faktörleri ise Tablo 16'da gösterilmiştir^[120].

Uzun süre *C. albicans* kandidemik hastalardan en sık izole edilen türdü; fakat nonalbicans suşlar özellikle son beş yıldır artış göstermiştir. Bunun başlıca nedenleri:

- İmmünsüprese hasta sayısındaki artış,
- Antifungal ajanların profilaktik kullanılması,
- Preemptif tedavi (yüksek riskli hastalarda erken tedavi),
- Ampirik antifungal tedavidir.

Tablo 15. YBÜ'de kandidemi gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

- Nötropeni (nötrofil sayısının < 150 olması ve > 1 hafta sürmesi)
- Akut fizyolojik skorun yüksekliği (APACHE, SOFA gibi)
- Santral venöz kateter varlığı
- Geniş spektrumlu antibiyotikler kullanmış olma
- Total parenteral nütrisyon (TPN)
- *Candida* kolonizasyonu (ikiden fazla bölgede *Candida* izolasyonu)
- İmmünsüpresyon
- Abdominal/ürolojik büyük cerrahi girişim
- Ağır travma
- Uzun süre hospitalizasyon (> 20 gün)
- Uzun süre YBÜ'de yatma (> 7 gün)
- Neoplazm relapsı
- Geniş yanıklar
- Diabetes mellitus
- Radyasyon tedavisi
- KİT
- Hemodiyaliz

APACHE: "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation", SOFA: "Sequential Organ Failure Assessment", KİT: Kemik iliği transplantasyonu.

Tablo 16. Kandidüri gelişimi için risk faktörleri

- Birden fazla antibiyotiğin yedi günden uzun süre kullanımı
- Steroid tedavisi
- Üriner sistem dışında *Candida* enfeksiyonu/kolonizasyonu
- Üriner kateter
- Nefrostomi
- Nötropeni
- Üriner sistemde yapısal anomaliler
- Diabetes mellitus

Önceden flukonazol kullanan hastalarda, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*, amfoterisin B kullananlarda *T. glabrata* enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü; nonalbicans suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bil-

dirilmiştir^[118,121]. 1995 ve 1996 yıllarında ABD’de yürütölen “Surveillance of Nosocomial Blood Stream Infections (SCOPE)” çalışmasında 379 kandidemi atağının %48’inin nonalbicans suşlarıyla geliştiği belirlenmiştir^[122]. Bu suşların dağılımı şu şekildedir:

- *T. glabrata* %20,
- *C. tropicalis* %11,
- *C. parapsilosis* %8,
- *C. krusei* %5,
- Diğer %4.

Diğer nonalbicans türlerine gelince; *Candida lusitanae*, immünsüprese hastalarda *C. albicans*’a benzer invaziv infeksiyonlar yapmaktadır. Amfoterisin B’ye karşı doğal ya da kazanılmış direnci önem taşımaktadır. *Candida guilliermondii* IV ilaç bağımlıları (endokardit), postoperatif cerrahi hastaları ve immünsüprese hastalarda infeksiyonlara yol aılmaktadır. *Candida dublinensis*, *C. albicans* ile benzer fenotipik özellikleri (örneğin; “germ tube” yapımı) paylaşmaktadır. Diğer *Candida* türlerinden daha hızlı azol direnci geliştirebilmektedir.

Nonalbicans suşlar henüz YBÜ’de yaygın olmakla birlikte yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaları aısından son derece önem taşımaktadırlar. Nötropenik olmayan YBÜ hastalarında *C. albicans* ile gelişen infeksiyonların mortalitesi %38 iken, nonalbicans türlerle gelişen infeksiyonların mortalitesi %57 olarak bildirilmiştir^[118]. Bu nedenle YBÜ’de preempatif ya da ampirik antifungal tedavi uygulamalarının ancak; YBÜ’de uzun süre yatma, santral venöz kateter varlığı, uzun süren geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve açıklanamayan ateş söz konusu olduğunda gündeme getirilmesi önerilmektedir.

Aspergillus türleri: İnvaziv aspergillozis YBÜ’de *Candida* türlerine göre daha az oranda görölmekle birlikte çok yüksek mortalite ile seyreden ağır infeksiyonlar yapması nedeniyle önem taşımaktadır. *Aspergillus* infeksiyonlarında son 20 yılda yavaş da olsa bir artış söz konusudur. NNIS verileri kan dolaşımı infeksiyonlarının %1.3’ünde izlendiğini göstermiştir fakat özelliği olan ünitelerde ve yine KİT alıcıları ve solid organ alıcıları gibi özelliği olan hasta gruplarında *Aspergillus* türlerine bağlı infeksiyon oranları daha yüksektir^[115,118]. *Aspergillus* infeksiyonlarının çoğu *Aspergillus fumigatus* ile oluşmaktadır. İmmünsüprese hastalardaki derin yerleşimli *Aspergillus* infeksiyonlarının özellikleri Tablo 17’de gösterilmiştir^[118,123].

Tablo 17. Derin yerleşimli *Aspergillus* infeksiyonlarının özellikleri

Risk faktörleri	Geçiş yolu	Sık tutulan organlar
• Nötropeni	Hava yolu	Akciğer
• Transplantasyon	Nozokomiyal	Beyin
• Steroid kullanımı		Sinüsler
• Yanıklar		Cilt
• Kronik granüloamatöz hastalık		Kemik
• Kronik akciğer hastalığı		

Diğer funguslar: *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Mucorales*, *Malassezia furfur*, *Rhodotorula*, *Trichosporon beigeli*, YBÜ’de giderek önem kazanmakta olan funguslardır.

a. *Fusarium*: Klinik görünümü, ciddi morbidite ve mortalitesi ile invaziv aspergillozise benzeyen infeksiyonlara yol aılmaktadır. Fusariozis, sıklıkla kan dolaşımı infeksiyonları ve cilt infeksiyonları ile seyretmektedir; vakaların %70’i fungemiktir. Miyalji ve ciltte eritema gangrenozuma benzer hassas, kırmızı/mor papüller de eşlik edebilmektedir.

b. *P. boydii*: Özefajit, pnömoni ve dissemine infeksiyonlara yol aılmaktadır. *P. boydii* ve *Fusarium* infeksiyonlarının YBÜ koşullarında akla getirilmesi gereken en önemli özellikleri *Aspergillus* gibi invaziv sinüzit yapabilmeleridir.

c. *Mucorales*: Nötropeni, diabetes mellitus, yanıklar ve IV ilaç bağımlılığı en önemli risk faktörleridir. Hava yolu ile kazanılan mukor infeksiyonları en sık olarak sinüsler, beyin, akciğer, gastrointestinal sistem, böbrek ve cildi tutmaktadır.

M. furfur ve *Rhodotorula* infeksiyonları sıklıkla intravasküler kateterlerle ilişkilidir^[103,118].

Fungal infeksiyonların epidemiyolojisi ve tedavi yaklaşımları (preemptif tedavi başta olmak üzere) gelecekte YBÜ hastalarında en çok çalışılacak konulardan olacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar fungal infeksiyonların seyrinde hem granülositlerin (yeterli sayı ve fonksiyonda) hem de hücrel immünitinin anahtar rolü üstlendiğini göstermiştir. İn vitro ve hayvanlardaki in vivo bu çalışmalar fungal infeksiyonlarda rekombinant sitokinler, özellikle gama interferon, koloni stimüle edici faktör (CSF)’ler, değişik interlökinler ve interlökin antagonistlerinin rolü-

nü oldukça aydınlatmıştır. Bugün için insanlarda bu ajanların kullanımı çok sınırlıdır. 1994 yılında “American Society of Clinical Oncology”, fungal infeksiyon geçirme şansı %40’ın üzerinde olan nötroopenik hastalarda G-CSF ve M-CSF’nin kullanımını önermiştir^[118].

AIDS ve YBÜ

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) epidemisi 1996 yılında ABD’de immünsüpresyonun en yaygın nedeni olarak kabul edildi. Aralık 2000 itibarıyla dünyada 36 milyon, ABD’de 650.000 HIV ile enfekte vaka olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir. Aralık 2000 tarihinde Türkiye’de 1141 HIV’le enfekte, 364 AIDS’li hasta olduğu bildirilmiştir^[124,125].

Bilindiği gibi; 1996 yılından sonra “Highly Active” Antiretroviral Tedaviler (HAART)’in başarısı, hospitalizasyon gerektiren oportünistik infeksiyonlar ve bakteriyel infeksiyonların insidansını azaltmış; nütrisyonel durum, sağkalım oranı ve yaşam kalitesi artmıştır. Ancak HAART’nin ulaşılabilir olmadığı ülkelerde/koşullarda, HIV tanısı konulamadığında ve HAART’ye yanıtı yetersiz olan hastalarda nozokomial infeksiyon riski devam etmektedir. Artık daha uzun yaşayan AIDS’li hastaların YBÜ’ye yatırılmalarına neden olan hastalıkların spektrumu da yıllar içinde değişiklik göstermektedir. Bu durum klinik, etik ve ekonomik bazı soru işaretlerine yol açmaktadır. Klinik olarak, örneğin; yoğun bakım verilen AIDS hastalarından beklenen prognoz nedir ve en iyi tedaviler nelerdir? Etik olarak, örneğin; AIDS’li hastaların her biri için hayat kurtarıcı uygulamaların yapılması kararı nasıl verilmeli? Ekonomik olarak, örneğin; sınırlı YBÜ kaynakları en iyi şekilde nasıl değerlendirilmeli? Sadece 1993 yılında 1 milyon ABD’li AIDS tanısı aldığına göre bu tür soruların gelecekte artan sıklıkta sorulacağı açıktır^[126].

Geçmiş yıllarda AIDS’li hastaların YBÜ’ye kabul edilme nedenlerinin başında 2/3 oranı ile solunum yetmezlikleri gelmekteydi; bunların %67-90’ını *P. carinii* pnömonisi (PCP) olan hastalar oluşturmaktaydı. PCP dışında kalan solunum yetmezliklerini ise sitomegalovirüs (CMV), toksoplazma, *Mycobacterium avium* intracellulare (MAİ), *Cryptococcus*, *Aspergillus*, gram-negatif basil pnömonileri gibi infeksiyöz, Kaposi sarkomu ve pulmoner lenfoma gibi tümöral durumlar oluşturmaktaydı. AIDS’li hastalar 1990’lı yılların ortalarından itibaren ise solunumla ilgili problemler dışındaki nedenlerle YBÜ’ye alınmışlardır^[126,127]. Wachter ve arkadaşlarına göre

AIDS’li hastaların YBÜ’ye alınma endikasyonlarından solunum yetmezliği tablosu dışında kalanlar Tablo 18’de gösterilmiştir.

1980’li yıllarda oportünistik infeksiyon varlığında gelişen solunum yetmezlikleri nedeniyle mekanik olarak ventile edilen AIDS’li yoğun bakım hastalarının prognozu çeşitli faktörlerden dolayı değişiklikler göstermekteydi. Bu yıllarda henüz klinisyenlerin elinde bu tür hastaların YBÜ’de izlenmesi kararını verdirtecek veriler yoktu, hastaların prognozu kötüydü ve sağkalım oranı %14’ü geçmemekteydi. 1987 yılına gelindiğinde, başarılı antiviral tedavi ve PCP profilaksisi nedeniyle solunum yetmezliği tablosundaki PCP’li hastaların azaldığı ancak bu tür hastaların YBÜ’de izlenme oranlarının arttığı görülmektedir. Sağkalım bu dönemde %38-55 gibi oranlara yükselmiştir. Bu düzelmeye adjuvan steroid kullanımının da katkıda bulunduğu belirtilmiştir^[126,128].

1980’li yıllarda AIDS’li hastaların PCP başta olmak üzere nadir oportünistik etkenlerle gelişen infeksiyonlar kadar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *S. aureus* gibi bakterilerle gelişen infeksiyonlar açısından da risk altında oldukları bilinmekteydi. Bu tür infeksiyonları olan hastaların prognozu genellikle PCP’li hastalarından daha iyi olsa da bakteriyel pnömoni veya sepsisli bu hastalar yoğun bakım desteğine gereksinim gösterebilmekteydiler^[126,127,129]. Son dekatta yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* başta olmak üzere gram-negatif basillerle gelişen bakteriyel infeksiyonlarda artış olduğu bildirilmiştir^[127,130].

Hospitalize AIDS’li hastalarda 1989-1995 yıllarında bildirilen alet ile ilişkili infeksiyon hızları Tablo 19’de gösterilmiştir^[131].

Tablo 18. AIDS’li hastaların -solunum yetmezliği dışında- YBÜ’ye alınma endikasyonları

- Girişimler (beyin biyopsisi, laparotomi gibi)
- Sepsis ve hipotansiyon
- Konvülsiyonlar
- Kardiyak aritmiler
- İlaç toksisiteleri (amfoterisin B gibi)
- “Suicide” girişimi
- Diğer (gastrointestinal kanama, koma, astım atağı gibi)

Tablo 19. AIDS'li hastalarda alet ile ilişkili infeksiyon hızları*

	YBÜ dışı hastalar	YBÜ hastaları
• Ventilatörle ilişkili pnömoni	5.1	9.9
• Kateterle ilişkili üriner infeksiyonlar**	11.1	5.6
• Santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları	5.9	12.1

* 1000 alet günü için alet ile ilişkili infeksiyon sayısı.

** Alet günü YBÜ hastalarında daha az.

Aynı yıllarda AIDS'li hastalarda bildirilen sistemlere göre hastane infeksiyonları etkenleri ise Tablo 20'de belirtilmiştir.

YBÜ'de izlenen AIDS'li hastaların önemini arttıran diğer bir nokta; HIV ile ilgili mesleki temasların %25'inin YBÜ'lerde gerçekleşmesidir^[126]. Bu tür hastaların çoğunda IV (çoğu zaman intraarteryel) kateterizasyon gerekmektedir; ancak hem hastanın iyatrojenik infeksiyon riskini hem de personelin HIV ile karşılaşma riskini en aza indirmek için gereksiz enstrümantasyondan kaçınılmalıdır.

YBÜ'de Antibiyotik Tedavisinin Geleceği

YBÜ'de antimikrobiyal direnç epidemiyolojisi projesi; ICARE ve diğer güncel çalışmalar doğrultusunda YBÜ'lerde günümüzde en sık sorun yaşanan üç bakteri grubu ile ilgili saptamalar ve gelecekteki muhtemel stratejiler şöyle özetlenebilir^[46,47,132-135]:

1. Gram-negatif basillerle gelişen infeksiyonlar: GSBL üreten suşlarla infeksiyon gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörlerinden biri YBÜ'de beş günden fazla kalmaz. Bu suşlara karşı en etkili ve en stabil antibiyotikler karbapenemlerdir. Bu noktada, yoğun bakım hastalarının pek çoğu GSBL açasından riskli hastalar olduğu için karbapenemler sadece ciddi infeksiyonlarda kullanılmalı, bu antibiyotiklerin aşını kullanımından kaçınılmalıdır.

P. aeruginosa ve *Enterobacter* türlerinde Tip I beta-laktamazlarla ortaya çıkan üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç ve *P. aeruginosa* suşlarında

membran permeabilitesindeki değişikliklere bağlı imipenem direnci (YBÜ'de hala daha sık olmakla birlikte) son dekada artış göstermemiş, stabil kalmıştır. Oysa *P. aeruginosa*'daki kinolon direnci son beş yılda YBÜ'de hastanelerin diğer birimlerine eşit oranda; %50 artmıştır. Bu artıştan büyük ölçüde kinolonların hastanede (YBÜ dışı bölümlerde) ve hastane dışında aşını kullanımı sorumludur.

2. Vankomisin-intermediate *S. aureus* suşları ve MRSA ile gelişen infeksiyonlar:

Vankomisin-intermediate *S. aureus* suşları son birkaç yılda Japonya, Hong Kong, İngiltere ve ABD'den bildirilmiştir^[133]. Çoklu dirençli bir MRSA klonunun Paris'te bir hastanede 1996 yılından bu yana endemik olduğu ve çevredeki hastanelere yayıldığı rapor edilmiştir^[136]. Bu tür suşların glikopeptid-intermediate *S. aureus* (GISA) olarak adlandırılması daha doğrudur; böyle bir durumda vankomisin sadece bakteriyostatik ve zayıf bakterisidaldir. CDC'ye bilgi veren laboratuvarların %16'sının GISA'yı tanımak konusunda yetersiz oldukları bildirilmiştir. İnfeksiyon kontrol önlemleri de bu özellikteki bakterileri kapsamak üzere gözden geçirilerek, bariyer izolasyon ve hijyen önlemleri daha katı bir şekilde vurgulanmıştır.

YBÜ infeksiyonlarına yol ačan *S. aureus* suşlarının en az %50'sinin MRSA olduğu bilinmektedir. Kolonize hastalar YBÜ'ye tekrar alınabildiği ya da YBÜ'ler arasında dolaşabildiği için MRSA eradikasyonunun zor olduğu bir gerçektir.

Tablo 20. AIDS'li hastalarda sistemlere göre hastane infeksiyonu etkenleri

Pnömoni	Kan dolaşımı infeksiyonu	Üriner sistem infeksiyonu
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
• <i>Staphylococcus aureus</i>	KNS	<i>Staphylococcus aureus</i>
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok.

3. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE): Tedavi edilemeyebilen VRE enfeksiyonları bugünkü verilerimize göre çok yüksek oranda olmakla birlikte artış göstermektedir. VRE'nin ortaya çıkışında vankomisin kadar, tikarsilin, seftazidim ve seftriakson gibi VRE'ye zayıf etkili antibiyotiklerin kullanımı da rol oynamıştır. Özellikle YBÜ ortamında sık kullanılan anaerobik bakterilere etkili antibiyotiklerde muhtemelen bağırsak florasını değiştirerek VRE kolonizasyon ve enfeksiyonunu arttırmaktadır. VRE enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri sınırlıdır. Derin yerleşimli enfeksiyonlarda yüksek doz ampisilin veya ampisilin-sulbaktam verilmeli; buna suş yüksek düzeyde dirençli olmadıkça gentamisin veya streptomisin eklenmelidir. Kinupristin-dalfopristin vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'da etkilidir; YBÜ'de özellikle komplike cilt enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, endokardit ve kateterle ilişkili bakteremilerde kullanımı söz konusudur. Direnç gelişebileceğinden kolonize hastalarda kullanılmamalıdır.

Vankomisin kullanımının azaltılması/akılcı antibiyotik kullanımı ve kişiden kişiye yayılmayı önleyen enfeksiyon kontrol önlemleri YBÜ'de VRE enfeksiyonlarını azaltacak en etkili stratejidir. VRE kontrolünün başlıca yararları, tedavi edilemeyen VRE bakteremilerinden ölümlerin azalması; diğer vücut bölgelerinde VRE enfeksiyonunun önlenmesi ve vankomisin direnç genlerinin yayılımının kontrolüdür.

Genel olarak YBÜ'de dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların;

- %30-40'ının personelin elleriyle çapraz enfeksiyon şeklinde,
- %20-25'inin antibiyotiklerin seçici baskısı sonucu,
- %20-25'inin üniteye dirençli yeni patojenlerin girmesi ile,
- %20'sinin bilinmeyen mekanizmalarla ortaya çıktığı kabul edilmektedir.

YBÜ'de dirençli bakterilerin kontrolü de bu mekanizmalar üzerinden planlanmaktadır. DSÖ antimikrobiyal direncin kontrolünde en etkin stratejinin "başlangıçta doğru tedaviyi vermek"; amacın "tüm mikroorganizmaları değil etken olanı ortadan kaldırmak" olduğunu belirtmiştir^[137].

KAYNAKLAR

1. Eickhoff TC. Nosocomial infections: A 1980 view: Progress, priorities and prognosis. Am J Med 1981;70:381-8.
2. Maki DG, Rhame FS, Mackel DC, Bennet JV. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intra-

venous products: Epidemiologic and clinical features. Am J Med 1976;60:471-85.

3. Buxton AE, Anderson RL, Klimek J, Quintiliani R. Failure of disposable domes to prevent septicemia acquired from contaminated pressure transducers. Chest 1978; 74:508-13.
4. Maki DG. Risk factors for nosocomial infection in intensive care. Arch Intern Med 1989;149:30-4.
5. Allen JR, Hightower AW, Martin SM, Dixon RE. Secular trends in nosocomial infections: 1970-1979. Am J Med 1981;70:389-92.
6. Kinney JM. The intensive care unit. Bull Am Surg 1966; 51:201-4.
7. Steere AC, Mallison GF. Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections. Ann Intern Med 1975;83:683-90.
8. Stamm WE. Infections related to medical devices. Ann Intern Med 1978;89:764-8.
9. Wenzel RP, Osterman CA, Hunting KJ. Hospital acquired infections. II. Infection rates by site, service and common procedures in a university hospital. Am J Epidemiol 1976;104:645-51.
10. Beaujean DJ, Weersink AJL, Troelstra A, Verhoef J. A pilot study on infection control in 10 randomly selected European Hospitals: Results of a questionnaire study. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:531-4.
11. Northey D, Adess ML, Hartsuck JM, Rhoades ER. Microbial surveillance in a surgical intensive care unit. Surg Gyn Obs 1974;139:321-5.
12. Schimpff SC, Miller RM, Polakavetz RN, Hornick RB. Infection in the severely traumatized patient. Ann Surg 1974;179:352-7.
13. Caplan ES, Hoyt N, Cowley RA. Changing patterns of nosocomial infections in severely traumatized patients. Am Surg 1979;45:204-10.
14. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988;148:1161-8.
15. Harvey MA. Critical care unit bedside design and furnishing. Impact on nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:597-601.
16. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM. Increased recognition of infectious diseases in US hospitals through increased use of diagnostic tests, 1970-1976. Am J Epidemiol 1985;121:168-81.
17. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1243-64.
18. Tompkins LS. The use of molecular methods in infectious diseases. N Engl J Med 1992;327:1290-7.
19. Eisenstein B. New molecular techniques for microbial epidemiology and the diagnosis of infectious diseases. J Infect Dis 1990;161:595-602.
20. Jarvis WR. Usefulness of molecular epidemiology for outbreak investigations. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:500-3.
21. Fridkin SC, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. Infect Dis Clin North Am 1997;11:479-96.

22. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;27:887-93.
23. Warren DK, Fraser VJ. Infection control measures to limit antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl):128-34.
24. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
25. Steinberg SM, Nichols RL. Infections in the surgical critical care unit. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:647-59.
26. Pittet D, Harbarth S, Ruef C, et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:37-42.
27. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-44.
28. Hadımiogđlu N, Göltekin M, Tuncer D, Yılmaz M, Ramazanoğlu A. Reanimasyon Ünitesi'nde gözlenen infeksiyonlar. *İnfeksiyon Dergisi* 1998;12:329-32.
29. Bıberogđlu K. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora* 1997;2:79-84.
30. Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3:165-70.
31. Erol S, Kürşat H, Özkurt Z, Parlak M, Taşyaran MA. Reanimasyon ünitemizdeki hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:97-100.
32. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar İH. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora* 2000; 5:229-37.
33. Akalın H, Özakin C, Kahveci F ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizdeki hastane infeksiyonları. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim Antalya, 1999:264.
34. Kayabaş Ü, Aygen B, Güven M, Sümerkan B, Doğanay M. Gevher Nesibe Hastanesi yoğun bakım üniteleri nozokomiyal infeksiyonlarının sürveyansı. XVII. Gevher Nesibe Tıp Günleri "Hastane İnfeksiyonları", 20-22 Nisan Kayseri, 1999:21.
35. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Oral M, Bengisun JS. Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları: Risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:150-5.
36. Datta N. Drug resistance R factors in the bowel bacteria of London patients before and after hospital admission. *Br Med J* 1969;2:407-11.
37. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: Implication for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.
38. Rennie RP, Duncan IBR. Emergence of gentamicin-resistant *Klebsiella* in a general hospital. *Antimicrobial Agents Chemother* 1977;11:179-84.
39. Noreiga ER, Leibowitz RE, Richmond AS. Nosocomial infection caused by gentamicin-resistant streptomycin-sensitive *Klebsiella*. *J Infect Dis* 1975;131(Suppl):45-50.
40. Weinstein RA. Endemic emergence of cephalosporin-resistant *Enterobacter* relation to prior therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1986;7(Suppl):120-3.
41. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillan ML. An underestimated nosocomial pathogen, *Acinetobacter calcoaceticus*. *Antimicrob Chemother* 1985;16:535-8.
42. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
43. Speller DCE, Raghanath D, Stephans M. Epidemic infection by gentamicin resistant *S. aureus* in three hospitals. *Lancet* 1976;1:464-6.
44. Cunha BA. Antibiotic resistance. *Med Clin North Am* 2000;84:1407-29.
45. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999; 115(Suppl):19-23.
46. Karam G, Heffner JE. Emerging issues in antibiotic resistance in blood-borne infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1610-6.
47. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29 (Suppl):64-8.
48. File TM. Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999;115(Suppl):3-8.
49. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-48.
50. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report. Data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997: A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997;25:477-87.
51. Gunseren F, Mamıkogđlu L, Ozturk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
52. Yucesoy M, Yulug N, Kocagoz S, Unal S, Cetin S, Calangu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. *J Chemother* 2000;12:294-8.
53. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999). *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:49-53.
54. Gur D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish University Hospital. *J Hosp Infect* 1992;22:163-78.
55. Yetkin A, Arman D, Maral I. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical and outpatient isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antiinfective Drugs and Chemotherapy* 1998;16(Suppl 1):87.
56. Evrensel N, Koç N, Sümerkan B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif basillerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz saptanması. *Flora* 1997;2:105-8.
57. Akata F, Otkun M, Teker M ve ark. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı; 1997. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11: 255-9.

58. Çokça F, Tekeli M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında geniş spektrumlu β -laktamazların araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1998;32:1-8.
59. Tünger A, Dibek MA, Çavuşoğlu C ve ark. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz saptanması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 1997:732.
60. Kuzucu Ç, Kabakçioğlu M, Özışık A, Osmanoğlu EF, Acar NS. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamazların saptanması. Flora 1999;4:102-6.
61. Öztürkeri H, Kocabeyoğlu Ö, Koşan E ve ark. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında sefoksitin ile beta-laktamaz induksiyonu. 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, 1996:230.
62. Çağatay AA, Uzel S, Özüt H ve ark. Hastanemizdeki *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının Grup I beta-laktamaz yapımının saptanması ve antibiyotik duyarlılıkları. 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, 1996:233.
63. Okan G, Bakır G, Ağuş N ve ark. Hastane kaynaklı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında Grup I beta-laktamazların saptanması ve antibiyotik direnci. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 1998:714.
64. Palabıykoğlu İ, Bengisun JS. Evaluation of cefepime activity and inducible beta-lactamases in the gram-negative pathogens isolated from hospitalized patients. Antiinfective Drugs and Chemotherapy 1998;16(Suppl 1):87.
65. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 2000;5:168-78.
66. Beşirbellioğlu B, Görenek L, Dizer U, Hacibektaşoğlu A. GATA Eğitim Hastanesi'nde nozokomiyal *C. difficile* kolonizasyonu sıklığı. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1997;1:158-62.
67. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001;29:1101-8.
68. Evans RC, Pestotnik SL, Classen DC. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. N Engl J Med 1998;338:232-8.
69. Kivret RA, Dahl ML, Lierana A. Antibiotic use in 3 European University Hospitals. Scand J Infect Dis 1998;30:277-80.
70. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N, Oral M, Bengisun JS, Özgünay Ş, Özmen N. Bir reanimasyon ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı. Flora 2000;5:110-5.
71. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. Infect Dis Clin North Am 1997;11:757-65.
72. Rose HD, Babcock JB. Colonization of intensive care unit patients with gram-negative bacilli. Am J Epidemiol 1975;101:495-501.
73. Cefai C, Richards J, Gould FK, Mc Peake P. An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilator equipment. J Hosp Infect 1990;15:177-82.
74. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Dominique MA. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1996;23:329-34.
75. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: Clinical and infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:565-7.
76. Palabıykoğlu İ, Ünal N, Bengisun JS, Ünsal M, Güngör S, Tulunay M. Bir reanimasyon ünitesinde 1998 yılında izlenen hastalarda primer ve sekonder trakeobronşiyal kolonizasyonların değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001;49:90-5.
77. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N. Solunum yollarının kolonizasyonu ve nozokomiyal pnömoni. Enfeksiyon Dergisi 2000;14:41-5.
78. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. Ann Intern Med 2001;135:175-83.
79. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus: Risk factors and control. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:140-7.
80. Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. Arch Surg 1992;127:163-7.
81. Gastine H, Wolff M, Delatour F. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. N Engl J Med 1992;326:594-7.
82. Lowbury EJJ, Lilly HA. Use of 4% chlorhexidine detergent solution (Hibiscrub) and other methods of skin disinfection. Br Med J 1973;1:510-5.
83. Albert RK, Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive care units. N Engl J Med 1981;304:1465-6.
84. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:381-6.
85. Sproat LJ, Inglis TJJ. A multicenter survey of hand hygiene practice in intensive care units. J Hosp Infect 1994; 26:137-48.
86. Vidal-Trecan GM, Delamare N, Tcherny-Lessenot S, et al. Multidrug-resistant bacteria infection control: Study of compliance with isolation precautions in a Paris university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22: 109-11.
87. Teare L, Cookson B, Stone S. Hand hygiene. Br Med J 2001;323:411-2.
88. Lingnau W, Allerberger F. Control of an outbreak of MRSA by hygienic measures in a general intensive care unit. Infection 1994;22(Suppl 2):135-9.
89. Arnow P, Allyn PA, Nichols EM. Control of MRSA in a burn unit: Role of nurse staffing. J Trauma 1982;22: 954-9.
90. Archibald L, Phillips L, Mc Gowan JE. Antimicrobial resistance in hospitals and outpatients in the United States: The increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis 1997;24:211-5.

91. Thompson AE. Critical care at the tipping point. *Crit Care Med* 2001;29:1299-302.
92. Bailey TC, Mc Mullin T. Using information systems technology to improve antibiotic prescribing. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):87-91.
93. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997;25:1289-97.
94. Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
95. Gaynes RP, Horan TC. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:1285-317.
96. Geffers C, Gastmeier P, Brauer H, Daschner F, Ruden H. Surveillance of nosocomial infections in ICUs: Is post-discharge surveillance indispensable? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:157-9.
97. Albayrak F, Balık İ. Nozokomiyal viral infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:16-23.
98. Paterson DL, Singh N. Pneumonia in the immunosuppressed patient. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:698-715.
99. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unerti K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.
100. Prösch S, Schielke E, Reip A. HCMV encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of nonimmunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:3636-40.
101. Kutza AST, Muhl E, Hackstein H. High incidence of active CMV infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1076-82.
102. Papazian L, Thomas B, Bregeon F. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998;88:935-44.
103. Safder A, Armstrong D. Infections in patients with neoplastic diseases. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999:715-25.
104. Heininger A, Vogel U, Aepinus C. Fatal HCMV disease after severe multiple trauma. *Crit Care Med* 2000;28:563-6.
105. Papazian L, Fraise A, Garbe L. CMV: An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia in adults. *Anesthesiology* 1996;84:280-7.
106. Kutza AST, Muhl E, Hackstein H. High incidence of active CMV infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1076-82.
107. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 1996;20:454-9.
108. Vrioni G, Bernard PM. Molecular typing of *Candida* isolates from patients hospitalized in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;42:50-6.
109. Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. *J Hosp Infect* 1995;30(Suppl):329-38.
110. Vasquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: An epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993;168:195-201.
111. Huang YC, Lin TY, Peng HL, Wu JH, Chang HY, Lev HS. Outbreak of fungemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998;30:137-42.
112. Burnie JP, Odds FC, Lee W, Webster C, Williams JD. Outbreak of systemic *Candida albicans* in an intensive care unit caused by cross infection. *Br Med J* 1985;290:746-8.
113. Palabıykoğlu İ, Oral M, Tulunay M. *Candida* colonization in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 2001;47:239-42.
114. Kocazeybek B, Ordu A, Ayyıldız A, Aslan M, Bayındır O, Sönmez B. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen mayalar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;30:38-40.
115. Beck-Sague C, Jarvis WJ. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the US, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
116. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
117. Petri MG, König J, Moecke HP. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients a prospective multicenter study in 435 nonneutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
118. Vincent JL (ed). *The management of fungal infection in the ICU*. The Liposome Company, 1999.
119. Wey SB, Nori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
120. Kremeny S, Dubrava M, Kremery V. Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Inter J Antimicrob Agents* 1999;11:289-91.
121. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ. The changing face of candidemia: Emergence of non-*C. albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
122. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
123. Salonen J, Nikoskelainen J. Lethal infections in patients with hematological malignancies. *Eur J Hematol* 1993;51:102-8.
124. Güven GS, Ünal S. HIV infeksiyonunun doğal seyri, sıfılandırılması ve hastaların ilk değerlendirilmesi. *Flora* 2001;6:12-21.
125. Craven DE, Steger KA, Fleming CA. Nosocomial infections in adults infected with human immunodeficiency virus. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:745-65.
126. Wachter RM, Luce JM, Hopewell PC. Critical care of patients with AIDS. *JAMA* 1992;267:541-7.
127. Rosenberg AL, Seneff MG, Atiyeh L, Wagner R, Bojanowski L, Zimmerman JE. The importance of bacterial

- sepsis in intensive care unit patients with AIDS: Implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med* 2001;29:548-56.
128. Wachter RM, Luce JM, Safrin S, Berrios DC, Charlebois E, Scitovsky AA. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. *JAMA* 1995;273:230-5.
129. Chaisson RE. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. *Semin Respir Infect* 1989;4:133-8.
130. Baron AD, Hollander H. *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection in late HIV disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:992-6.
131. Stroud L, Srivastava P, Culver D. Nosocomial infections in HIV infected patients: Preliminary results from a multicenter surveillance system (1989-1995). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:479-85.
132. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance on antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE Phase 2. *Clin Infect Dis* 1999;29:245-52.
133. Mc Gowan JE. Increasing threat of gram-positive bacterial infections in the intensive care setting. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):69-74.
134. Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum beta-lactamases: A call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999;29:1419-22.
135. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-2.
136. Guerin F, Buu-hoi A, Mainardi JL. Outbreak of MRSA with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian Hospital. *J Clin Microbiol* 2000;38:2985-8.
137. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistance pathogens. *Chest* 1999;115(Suppl):34-41.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. İffet PALABIYIKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Kontrol Komitesi

İbn-i Sina Hastanesi

Samanpazarı-ANKARA

e-mail: iffetpala@turk.net

Makalenin Geliş Tarihi: 01.04.2003

Kabul Tarihi: 20.04.2003