

Yoğun Bakım Ünitelerinde Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Çoklu İlaç Direnci ve Maliyet Analizi: Retrospektif Çalışma

Multiple Drug Resistance and Cost Analysis in Gram-Negative Bacterial Infections in Intensive Care Units: A Retrospective Study

Handan ALAY¹([iD](#)), Sinan YILMAZ²([iD](#)), Fatma KESMEZ CAN¹([iD](#))

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Makale atfı: Alay H, Yılmaz S, Kesmez Can F. Yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci ve maliyet analizi: retrospektif çalışma. FLORA 2021;26(1):142-50.

ÖZ

Giriş: Çoklu ilaç direnci (ÇİD) olan patojenlere bağlı gram-negatif bakteri enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak, ÇİD'e sahip patojenlerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların ekonomik maliyetleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada bir üçüncü basamak hastanesinin erişkin yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş hastalarda gelişen gram-negatif bakteri enfeksiyonlarından izole edilen patojenlerde ÇİD görülme sıklığı ve bunlardan kaynaklanan enfeksiyonların hasta bakım maliyeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde 01.01.2016-31.03.2020 tarihleri arasında hastane enfeksiyonu tanısı ile takip edilen ve ÇİD olan gram-negatif bakteri üremesi olan erişkin 296 hasta çalışma kapsamına alındı. Hasta bilgileri enfeksiyon komitesi kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Üç ya da daha fazla antibiyotik grubundan en az birine karşı direnç tespit edilen hastalar ÇİD olarak kabul edildi. Hastaların ilaç, tıbbi hizmet ve antibiyotik maliyetleri hastane otomasyon sistemi kayıtlarından hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 296 yoğun bakım hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 17.0 yıl ve %52'si (n= 154) erkekti. Vakaların hastanede ortalama yatış süresi 34.4 ± 30.5 gündü. Yoğun bakımda takip edilen hastaların %76'sı (n= 225) entübe ve %84.8'inde (n= 251) üriner kateter, %63.5'inde (n= 188) santral venöz kateter, %52.7'sinde (n= 156) nazogastrik sonda mevcuttu. Vakaların %81.4'ünde (n= 241) ilk epizodda saptanan patojenler ÇİD olan etkenlerdi. Yoğun bakım enfeksiyonlarından en sık izole edilen patojen *Acinetobacter* türleri (%56.4) iken, en nadir olarak izole edilen patojenler ise *Citrobacter* (%0.7) türleri idi. *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Escherichia coli*'ye bağlı enfeksiyonlardaki ÇİD varlığı anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.001$). Çoklu ilaç direnci olan etkenlerle infekte olan hastaların toplam maliyet ortalaması 32954.4 ± 50124.2 TL idi ve ÇİD'si bulunmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0.015$).

Sonuç: Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonları hem klinik açıdan hem de ekonomik açıdan oldukça önemlidir. Çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakteri enfeksiyonları antibiyotik maliyetini, toplam maliyetleri ve YBÜ'nde kalış süresini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım; Çoklu ilaç direnci; gram-negatif; Antibiyotik; Maliyet

ABSTRACT

Multiple Drug Resistance and Cost Analysis in Gram-Negative Bacterial Infections in Intensive Care Units: A Retrospective StudyHandan ALAY¹, Sinan YILMAZ², Fatma KESMEZ CAN¹¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey² Department of Public Health, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey

Introduction: Gram-negative bacterial infections, pathogens with multiple drug resistance (MDR), are an important cause of morbidity and mortality in patients admitted to intensive care units (ICUs). However, the economic costs of hospital-acquired infections caused by pathogens with MDR are uncertain. The aim of this study was to investigate the incidence of MDR in pathogens isolated from gram-negative infections developing in patients followed-up in adult intensive care units in a tertiary hospital and to examine the relation between infections deriving from these and patient care costs.

Materials and Methods: Two hundred and ninety-six adult patients diagnosed with hospital-acquired infection in the intensive care units of Ataturk University Faculty of Medicine hospital between 01.01.2016 and 31.03.2020 and with multiple drug resistant gram-negative bacteria growth were included into the study. Patient data were examined retrospectively from infection committee records. Patients with resistance in at least one out of three or more antibiotic groups were regarded as having MDR. Patients' drug, service, and antibiotic costs were calculated from the hospital automation system.

Results: Two hundred and ninety-six intensive care patients were included into the study. Patients' mean age was 63.9 ± 17.0 years, and 52.0% (n= 96) were males. Mean length of hospital stay was 34.4 ± 30.5 days. Seventy-six percent (n= 225) of the patients followed-up in intensive care were intubated, urinary catheter was present in 84.8% (n= 251), central venous catheter in 63.5% (n= 188), and nasogastric catheter in 52.7% (n= 156). Agents identified in the first episode were multiple drug resistant in 81.4% (n= 241) of the cases. The most commonly isolated pathogen in ICU infections was *Acinetobacter* spp. (56.4%), while the least frequently isolated pathogen was *Citrobacter* (0.7%). A significant difference was observed between MDR distributions in *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., and *Escherichia coli* infections ($p < 0.001$). The mean total cost for patients with MDR was 32954.4 ± 50124.2 Turkish Lira, significantly higher than in the non-MDR group ($p = 0.015$).

Conclusion: Multiple drug resistant gram-negative bacterial infections are very important both clinically and economically. Multiple drug resistant gram-negative bacterial infections increase antibiotic and total costs and length of stay in intensive care.

Key Words: Intensive care; Multiple drug resistance; gram-negative; Antibiotic; Cost

GİRİŞ

Günümüzde yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'lerde verilen hizmetlerin niteliğinde sağlanan önemli gelişme ve ilerlemelere rağmen sepsis sıklığı artmaya devam etmektedir^[1]. Dirençli patojen kaynaklı infeksiyon sıklığı YBÜ'lerde takip edilen hastalarda artmakta, bununla beraber yoğun bakımda kalma süreleri uzamaktadır^[2]. Yoğun bakım hastalarında gözlenen bu infeksiyonların sıklığındaki artıştan ek hastalıklarının sayıca fazla olması ve akut fizyolojik değişimlere olan duyarlılıkları sorumlu olabilir^[3]. Ayrıca, YBÜ'lerdeki hastalarda kalıcı kateterlerin varlığı mikroorganizmaların vücuda girişini kolaylaştırmakta, hasta bakımı esnasında nozokomiyal patojenlerle kolonizasyona ve infeksiyonlara neden olabilmektedir. Diğer taraftan bu cihazların varlığı bazı patojenler için rezervuar görevi de yapmakta

ve patojenlerin hastadan hastaya horizontal geçişine zemin hazırlamaktadır^[4].

YBÜ'lerde takipleri esnasında infeksiyon gelişen hastalardan sıklıkla çoklu ilaç direnci (ÇİD) olan patojenler (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*'lar gibi) izole edilmektedir^[5,6]. Bu dirençli patojenlerle oluşan infeksiyonlar artmış morbidite ve mortaliteyle birlikte hastane maliyetlerinde de artışlara yol açmaktadır^[7,8].

Yoğun bakım ünitesi ile ilişkili infeksiyon çalışmalarının çoğu sanayileşmiş ülkelerden çıkmaktadır. Türkiye'den hastanelerin de katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmanın sonuçları da YBÜ kaynaklı infeksiyonların gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlarda görüldüğünü doğrular niteliktedir^[9]. Çoklu ilaç direnci olan patojenlerin neden olduğu yoğun bakım infeksiyonlarının

hastanede kalma sürelerini ve mortalite oranlarını artırdığı yönünde sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur^[10,11]. Diğer taraftan bazı çalışmalarda mortalite ve hastanede kalma süresi üzerine ÇİD olan patojen infeksiyonlarının etkisi olmadığı gösterilmiştir^[12,13].

Bu çalışmada bir üçüncü basamak hastanenin erişkin yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda gelişen gram-negatif bakteri infeksiyonlarında ÇİD görülme sıklığı ve ÇİD olan patojenlerle infeksiyonların hasta bakım maliyeti üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kesitsel tipte planlanan bu çalışma il merkezinde bulunan ve 1418 yatak kapasiteli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yürütüldü. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışmanın etik (16.01.20/01-51) izni alındı. Hastanede toplamda 81 yatak kapasiteli anestezi, genel cerrahi, kalp damar cerrahisi, dahiliye ve beyin cerrahisi erişkin YBÜ'lerde 01.01.2016-31.03.2020 tarihleri arasında takip edilen hastalar çalışmanın evrenini oluşturmaktaydı. Örneklem seçimine gidilmeden ilgili tarih aralığında yoğun bakımlarda tedavi gören hastalardan sağlık bakım hizmeti ilişkili infeksiyon tanısı alan ve gram-negatif bakteri üremesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri infeksiyon komitesi kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden sağlandı. Çalışmanın bağımlı değişkenleri ÇİD sıklığı ve hasta bakım maliyeti idi. Bağımsız değişkenleri ise hastaya ait demografik veriler ve hastalarda invaziv girişim bulunma durumları idi.

Takip edilen hastalarda yatıstan 48 saat sonra ortaya çıkan infeksiyonlar sağlık hizmeti ilişkili olarak değerlendirildi. Farklı infeksiyon tanımlamalarında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tanı kriterleri uygulandı^[14].

Hastalardan izole edilen etkenlerin üç veya daha fazla antibiyotik grubundan en az birine dirençli olması durumu ÇİD olarak tanımlandı^[15].

Çalışma kapsamındaki her hasta için hastane otomasyon sisteminden sağlanan veriler ile ilaç, hizmet, antibiyotik ve tıbbi giderler hesaplanarak toplam maliyetler değerlendirildi. Hesaplama doğrudan ve sağlık hizmeti ilişkili kalemler dikkate alındı.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20.0) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, rakamsal değişkenler ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. Rakamsal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, ayrıca grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Normal dağılmayan rakamsal değişkenler için bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, Mann Whitney U, post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testleri, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ilk infeksiyon epizodunda gram-negatif patojen izole edilen 296 yoğun bakım hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 17.0 yıl ve %52.0'si ($n = 154$) erkekti. Yoğun bakım hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımları ÇİD olan patojen infeksiyonu bulunma durumuna göre benzerdi ($p > 0.05$).

Yoğun bakımlarda takip edilen hastaların ortalama yatış süresi 34.4 ± 30.5 gün olup; bu süre nöroloji hastalarında en uzun (53.5 ± 44.3 gün) ve dahiliye hastalarında ise en kısa (21.5 ± 19.4 gün) olarak saptandı. ÇİD (+) ve ÇİD (-) patojenlere bağlı infeksiyonu olan hastaların yatış süresi dağılımları benzerdi ($p > 0.05$).

Hastaların büyük çoğunluğu anestezi (%25.7) ve genel cerrahi (%23.3) YBÜ'lerde takip edilmişti. Beyin cerrahi ve kalp damar cerrahisi YBÜ'ler hariç, diğer YBÜ'lerde takip edilen hastalarda ÇİD (+) patojenlere bağlı infeksiyon sıklığı ÇİD (-) patojenlere bağlı infeksiyon sıklığından daha yüksek ve dağılımlar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.001$).

Vakalarda hem ÇİD (+) hem de ÇİD (-) patojenlere bağlı olarak en sık gözlenen infeksiyon ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (sırasıyla %33.3 ve %30.0) iken, en az gözlenen ise organ boşluk infeksiyonu (%2.1) idi. VİP, kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, bakteriyemi ve yüzeysel cerrahi alan infeksiyonlarından izole edilen ÇİD (+) patojen sıklığı, ÇİD (-) patojen sıklığından yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, yatış süresi, yoğun bakım ünitesi, infeksiyon türü, izole edilen patojen ve prognoza göre çoklu ilaç direnci (ÇİD) olma durumlarının dağılımı

	Genel (n= 296)	ÇİD (+) (n= 241)	ÇİD (-) (n= 55)	p
Yaş				
Ortalama (SD)	63.9 ± 17.0	63.9 ± 17.2	64.0 ± 16.2	
Ortanca (IQR)	68.0 (54.0-78.0)	68.0 (52.0-78.0)	67.0 (54.0-77.0)	>0.05
Cinsiyet				
Kadın	142 (48.0)	116 (48.1)	26 (47.3)	>0.05
Erkek	154 (52.0)	125 (51.9)	29 (52.7)	
Yatış Süresi				
Ortalama (SD)	34.4 ± 30.5	35.1 ± 30.9	31.1 ± 28.8	
Ortanca (IQR)	27.0 (15.0-41.0)	28.0 (16.0-41.0)	25.0 (12.0-39.0)	>0.05
Yoğun Bakım Ünitesi				
Anestezi	76 (25.7)	66 (27.4)	10 (18.2)	<0.001
Genel Cerrahi	69 (23.3)	59 (24.5)	10 (18.2)	<0.001
Nöroloji	54 (18.2)	45 (18.7)	9 (16.4)	<0.001
Dahiliye	41 (13.9)	34 (14.1)	7 (12.7)	<0.001
Beyin Cerrahi	37 (12.5)	28 (11.6)	9 (16.4)	0.002
Kalp Damar Cerrahisi	19 (6.4)	9 (3.7)	10 (18.2)	>0.05
İnfeksiyon Türü				
Ventilatör ilişkili pnömoni	97 (32.8)	83 (34.4)	14 (25.5)	<0.001
Kan dolaşımı infeksiyonu	82 (27.7)	75 (31.1)	7 (12.7)	<0.001
Üriner sistem infeksiyonu	33 (11.1)	22 (9.1)	11 (20.0)	>0.05
Yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu	30 (10.1)	23 (9.5)	7 (12.7)	0.003
Derin cerrahi alan infeksiyonu	24 (8.1)	16 (6.6)	8 (15.4)	>0.05
Bakteriyemi	16 (5.4)	12 (5.0)	4 (7.3)	0.046
Intrakranial infeksiyon	8 (2.7)	5 (2.1)	3 (5.5)	
Organ boşluk infeksiyonu	6 (2.1)	5 (2.1)	1 (1.8)	
Hastalardan İzole Edilen Patojenler				
<i>Acinetobacter</i> spp.	148 (56.4)	136 (60.7)	12 (21.8)	<0.001
<i>Klebsiella</i> spp.	66 (22.3)	50 (20.7)	16 (29.1)	<0.001
<i>E. coli</i>	51 (17.2)	37 (15.4)	14 (25.5)	0.001
<i>P. aeruginosa</i>	18 (6.1)	11 (4.6)	7 (12.7)	>0.05
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (2.7)	5 (2.1)	3 (5.5)	
<i>Proteus</i> spp.	3 (1.0)	2 (0.8)	1 (1.8)	
<i>Citrobacter</i> spp.	2 (0.7)	--	2 (3.6)	
Prognoz				
Ölüm	194 (65.5)	160 (66.4)	34 (61.8)	>0.05
Sağ kalım	102 (34.5)	81 (33.6)	21 (38.2)	

SD: Ortalama, IQR: Ortanca.

Yoğun bakım infeksiyonlarından en sık izole edilen patojen *Acinetobacter* türleri (%50.0) iken, en nadir olarak izole edilen patojen ise *Citrobacter* spp. (%0.7) idi. *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşlarında ÇİD oranları arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Yoğun bakımlarda takip edilen hastaların %65.5'i hayatını kaybetmişti. Yaşayan ve hayatını kaybeden hastalardan izole edilen etkenlerin ÇİD oranları benzerdi ($p > 0.05$). Hastaların demografik özellikleri, yatış süresi, yo-

ğun bakım ünitesi, infeksiyon türü, izole edilen patojen ve prognoza göre etken patojenlerin ÇİD durumlarının dağılımı Tablo 1'de sunuldu.

Yoğun bakım hastalarında invaziv girişim olarak %84.8 ile en sık üriner kateter, en nadir olarak ise %1.4 ile endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) uygulaması göze çarpmakta idi. Bunun yanında hastaların %76.0'sı entübe olarak takip edilmiş ve %63.5'inde santral venöz

Tablo 2. Hastalara uygulanan invaziv girişimlerin dağılımı

İnvaziv Girişimler	n	%
Üriner kateter	251	84.8
Entübasyon	225	76.0
Mekanik Ventilasyon	224	75.7
SVK*	188	63.5
NGS [#]	156	52.7
Diren	87	29.4
PVK [£]	82	27.7
Trakeotomi	57	19.3
Kolostomi	20	6.8
TPN [§]	15	5.1
Göğüs tüpü	7	2.4
ERCP	4	1.4

[#]NGS: Nazogastrik sonda, *SVK: Santral venöz kateter, [£]PVK: Periferik venöz kateter, [§]TPN: Total parenteral nutrisyon, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi.

kateter kullanılmıştı. Hastalara uygulanan invaziv girişimlerin dağılımı Tablo 2'de sunuldu.

Yoğun bakım hastalarının toplam maliyet ortalaması 30665.9 ± 19398.7 TL idi. Hastaların takip edildikleri üniteye göre maliyetlerine bakıldığında; nöroloji hastalarının 42346.1 ± 31409 TL ile en yüksek, kalp damar cerrahisi hastalarının ise 16546.0 ± 23872.8 TL ile en düşük maliyet ortalamasına sahip olduğu görüldü. Kalp damar cerrahisi ile anestezi ve nöroloji, dahiliye ile anestezi ve nöroloji, genel cerrahi ile anestezi ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların maliyet dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p < 0.001$).

Hastalarda saptanan infeksiyon türlerine göre toplam hasta maliyetleri incelendiğinde; kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda maliyet ortalaması 42593.7 ± 75381.6 TL ile en yüksek iken, derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu olan hastalarda ise 12438.8 ± 13230.5 TL ile en düşüktü. Hastalardan derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu olanlar ile üriner sistem infeksiyonu ve kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olanların toplam maliyet dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark vardı ($p < 0.001$). Diğer yandan ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalar ile derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu ve yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu olan hastaların maliyet dağılımları da anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi ($p < 0.001$).

Yoğun bakım hastalarının infeksiyonlarından izole edilen patojenlere göre toplam maliyetler değerlendirildiğinde ise; *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında toplam maliyet ortalaması 38911.0 ± 60421.6 TL ile en yüksek iken, *E. coli* infeksiyonlarında 14055.7 ± 11158.0 TL ile en düşük olduğu görüldü. Vaka sayısı yetersiz olan *Citrobacter* spp. ve *Proteus* spp. kaynaklı infeksiyonlar hariç tutulduğunda, izole edilen patojen türlerine göre hastaların toplam maliyet dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p < 0.001$). *E. coli* infeksiyonu bulunanlar ile *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp. infeksiyonu bulunan hastaların maliyet dağılımlarının anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Yoğun bakım hastalarının infeksiyonlarından izole edilen etkenlerin ÇİD olmasına göre maliyetler incelendiğinde; ÇİD bulunan grupta toplam maliyet ortalamasının 32954.4 ± 50124.2 TL ile ÇİD bulunmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p = 0.015$). Hasta maliyetlerinin yoğun bakım ünitesi, infeksiyon türü, izole edilen patojenler ve etkenin ÇİD olmasına göre dağılımları Tablo 3'te sunuldu.

TARTIŞMA

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlar tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmakta olan önemli bir sorundur. Amerika Infeksiyon Hastalıkları Derneği genişlemiş

Tablo 3. Yoğun bakım ünitesi, infeksiyon türü, patojen ve patojenlerin çoklu ilaç direnci olma durumlarına göre maliyet dağılımları

	n	Ortalama ± SD	Maliyet		P
			Ortanca (IQR)		
Yoğun Bakım Ünitesi					
Nöroloji*	41	42346.1 ± 31409.3	39120.0 (18236.0-60079.2)		<0.001
Anestezi*	42	38988.9 ± 64217.4	24573.5 (15239.9-35863.7)		
Genel cerrahi	33	27185.9 ± 54872.1	16870.0 (6367.5-25288.8)		
Beyin cerrahi	26	24982.8 ± 24623.6	19507.8 (14459.5-30599.1)		
Dahiliye*	37	17382.7 ± 12495.4	15393.0 (10030.5-21249.0)		
Kalp damar cerrahi	11	16546.0 ± 23872.8	8168.6 (4754.9-13792.9)		
İnfeksiyonlar					
Kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu	82	42593.7 ± 75381.6	20593.5 (12140.8-39021.2)		<0.001
Ventilatör ilişkili pnömoni	97	33162.5 ± 32638.1	26335.0 (14653.6-40552.0)		
Üriner sistem infeksiyonu	33	29061.5 ± 26799.0	21462.9 (9957.4-36553.0)		
İntrakranial infeksiyon	8	21923.4 ± 12708.0	17411.0 (13983.2-28978.5)		
Organ boşluk infeksiyonu	6	21494.6 ± 12630.8	23895.2 (11633.7-28346.0)		
Bakteriyemi	16	19826.6 ± 17228.0	10910.5 (6068.7-40218.2)		
Yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu	30	16284.2 ± 12975.4	12169.8 (6603.6-25939.3)		
Derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu	24	12438.8 ± 13230.5	6427.0 (3571.7-16255.5)		
Patojenler					
<i>Acinetobacter</i> spp.*	148	38911.0 ± 60421.6	23077.0 (14509.8-39398.5)		<0.001
<i>P. aeruginosa</i>	18	30901.6 ± 24086.7	29343.5 (9038.6-42092.0)		
<i>Klebsiella</i> spp.	66	27051.3 ± 26552.0	19691.7 (8656.3-36097.2)		
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	22083.9 ± 21575.5	18047.0 (7321.4-24394.5)		
<i>E. coli</i> *	51	14055.7 ± 11158.0	11440.3 (6011.0-19158.4)		
<i>Citrobacter</i> spp.	2	13409.0 ± 8707.3	--		
<i>Proteus</i> spp.	3	18774.9 ± 30187.7	--		
Çoklu ilaç Direnci					
Evet	150	32954.4 ± 50124.2	20113.0 (11750.4-36935.5)		0.015
Hayır	40	20638.2 ± 19512.3	15393.0 (6359.9-27554.0)		

* Nöroloji-dahiliye, anestezi-dahiliye ve *Acinetobacter* spp., *E. coli* maliyet dağılımları anlamlı düzeyde farklıdır.

spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli*, *Klebsiella* türleri, çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karpenem dirençli *Acinetobacter* türlerini çoklu ilaç direnç kapsamında değerlendirmektedir^[16]. Ne yazık ki bu etkenlere bağlı oluşan infeksiyonların tedavisi için yeni kuşak antibiyotikler geliştirilmemektedir. Yeterli antimikrobiyal seçeneklerin olmadığı ÇİD olan gram-negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır^[17].

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında çoğunlukla kombine ve ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da hastalarda yan etki ve komplikasyon gelişme sıklığında artmaya neden olmaktadır. Dirençli suşlara karşı alınan ek izolasyon önlemleri personel iş yükünü artırmakta ve hastaların hastanede kalış sürelerinin uzamasına ve tedavi masraflarının artmasına neden olmaktadır^[18]. Bu çalışma hastanemizde

YBÜ'lerdeki ÇİD oranını değerlendiren ve maliyet analizinin yapıldığı bir çalışmadır.

Yoğun bakım ünitelerinde ÇİD olan gram-negatif bakteri görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada %58 olarak, Nepal'de ise 147 etkenden 128'inin ÇİD olan gram-negatif bakterilerden oluştuğu bildirilmiştir^[19,20]. Ülkemizde YBÜ'lerdeki hastaların prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 100 etkenden 66'sı ÇİD olan mikroorganizmalar olarak rapor edilmiştir^[21]. Çalışmamızda YBÜ'lerden elde edilen 296 etkenden 241 (%81.4)'ini ÇİD olan gram-negatif bakteriler oluşturmaktaydı. Anestezi, nöroloji, dahiliye ve genel cerrahi yoğun bakım ünitelerinde görülen ÇİD olan gram-negatif bakteri infeksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Nepal'de yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde 147 hastada en sık izole edilen ÇİD

olan patojenler *Acinetobacter* spp., *K. pneumonia* ve *Pseudomonas* spp. olarak bildirilmiştir^[20]. Güncel farklı bir çalışmada da *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* en sık ÇİD olan etkenler arasında yer almaktadır^[22]. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık ÇİD olan etkenler *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* olarak bildirilmiştir^[21]. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *E. coli* infeksiyonlarında ÇİD pozitifliğini anlamlı derecede yüksek bulduk. *Pseudomonas* türlerini çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak daha az oranda tespit ettik. Yoğun bakım ünitelerindeki ilerlemelere rağmen ÇİD olan gram-negatif bakteri infeksiyonlarının nadir olmadığını çalışmalar sonucunda görmekteyiz. Yaygın antibiyotik kullanımı, artan ilaç direnci ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulmaması YBÜ'lerdeki ÇİD olan mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların sık görülmesinin nedenleri arasında yer almaktadır^[23].

Yoğun bakım ünitelerindeki infeksiyonların değerlendirildiği ülkemizde yapılan çok merkezli nokta prevalans çalışmasında, ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonları YBÜ'lerinde en sık görülen infeksiyonlar arasında yer almaktadır^[24]. Yapılan prospektif kohort bir çalışmada ÇİD olan patojenler sıklıkla alt solunum yolu, kan kültürü, üriner sistem ve cerrahi alan örneklerinden elde edilmiştir^[20]. Çalışmamızda en sık görülen infeksiyon türleri VİP, kan dolaşımı infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu ve yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu idi. Ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, bakteriyemi ve yüzeysel cerrahi alan infeksiyonlarında görülen ÇİD olan mikroorganizma pozitifliğianlamlı olarak daha yüksekti. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların büyük kısmının entübe ve mekanik ventilasyonda takip edilmesi ayrıca tedavi amacıyla kullanılan kateterlerin varlığı bu durumu açıklamaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda ÇİD olan gram-negatif bakteri infeksiyonları hastaların hastanede kalış sürelerini uzatmaktadır^[20,25]. Çalışmamızda ÇİD'i olan ve olmayan hastalardaki yatış süresi medyan değerleri benzerdi. YBÜ'lerinde takip edilen hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkları ve yüksek oranda yapılan invaziv girişimler ÇİD olan gram-negatif bakteri infeksiyon sıklığını

artırmaktadır^[26]. Bu nedenle hastaların hastanede kalış sürelerini sadece etkenin ÇİD olma durumunun değil mevcut komorbid hastalıkları, takipleri sırasında uygulanan invaziv girişimler ve gelişen komplikasyonların da etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalara ait bu özellikler değerlendirilmediğinden yatış süresine etki eden diğer faktörleri tespit edemedik.

Bazı çalışmalarda ÇİD ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunurken^[20] bazı çalışmalarda ise ÇİD olan gram-negatif bakterilerle mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır^[12,27]. Çalışmamızda ÇİD olan ve olmayan hastalar arasındaki mortalite dağılımları benzerdi. Çalışmalarda farklı sonuçlar olmasının nedeni, farklı coğrafik bölgelerdeki bakterilerin virülanslarındaki değişiklikten kaynaklanabilir. Ayrıca YBÜ'lerde tanı ya da tedavi amaçlı yapılan invaziv girişimler de mortalite ile ilişkili olabilmektedir^[25].

Kan kültüründe gram-negatif bakteri üremesi olan hastalarda yapılan maliyet çalışmasında, ÇİD olan gram-negatif bakteri (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) infeksiyonlarında maliyetin daha yüksek olduğu bildirilmiştir^[26]. Karbapenem dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonu olan hastaların karbapenem direnci olmayan hastalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada da karbapenem dirençli hasta grubunda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu, toplam hastane masraflarının ve antibiyotik maliyetinin fazla olduğu bulunmuştur^[28]. Başka bir çalışmada da genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*'lar ve ÇİD olan *P. aeruginosa* infeksiyonlarının artmış hastane maliyeti ile ilişkili olduğu görülmüştür^[8].

Çalışmamızda ÇİD olma ve infeksiyon türlerine göre maliyet analizi yapıldığında derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu olanlar ile üriner sistem infeksiyonu ve kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olanların toplam maliyet dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark olduğunu tespit ettik. Yoğun bakım hastalarının infeksiyonlarından izole edilen patojenlere göre toplam maliyetler değerlendirildiğinde *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında toplam maliyet ortalaması en yüksek idi. *E. coli* infeksiyonu bulunanlar ile *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp. infeksiyonu bulunan hastaların maliyet dağılımlarında anlamlı düzeyde farklılık vardı. İzole edilen patojenlerde ÇİD olmasına

göre maliyet durumunu incelediğimizde ise ÇİD bulunan grupta toplam maliyet ortalamasının ÇİD bulunmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik.

Hastane maliyetlerinin artmasının nedenleri ÇİD olan etkenlerle gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılan pahalı antibiyotikler, eşlik eden hastalıklar, yoğun bakım ünitesinin farklılığı ve hastanedeki kalış sürelerinin uzamasından kaynaklanabilir. Hastaların takiplerinin yapıldığı YBÜ'lere göre maliyet dağılımlarına bakıldığında dahiliye yoğun bakım hastalarının maliyetlerinin anestezi ve nöroloji yoğun bakımdaki hastalarından anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü. Anestezi ve nöroloji yoğun bakımda takip edilen hastaların eşlik eden klinik durumlarının ciddiyeti ve komorbid hastalıkları yatış sürelerini uzatmakta bu da maliyet artışı ile sonuçlanmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Yatan hastaların maliyetleri ilk kan kültürü pozitifliğinden itibaren değil, hastanede yatış süresi boyunca olan maliyet şeklindedir. Ayrıca hastalarda yoğun bakım ünitesinde izlendikleri süre boyunca sadece doğrudan tıbbi maliyetler değerlendirilmiş ve dolaylı maliyetlere yer verilmemiştir. Çalışmanın diğer kısıtlılığı yatış sürelerinin uzamasına ve maliyet artışına neden olan komorbid durumlarının değerlendirilmemesidir.

SONUÇ

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonları klinik ve ekonomik olarak oldukça önemlidir. Çalışmamız, YBÜ'nde ÇİD olan gram-negatif bakteri infeksiyonlarının yüksek insidansını göstermektedir. Bu infeksiyonlar antibiyotik maliyetini, toplam maliyetleri ve YBÜ'de kalış süresini artırmaktadır. Çalışmamız ÇİD olan etkenlerdeki endişe verici durumu yansıtmaktadır. Korunmada ÇİD olan etkenlerle infekte hastalara uygun infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, düzenli çevre temizliği, el hijyeni uyumunun artırılması, invaziv girişimlerin en aza indirilmesi ve invaziv girişimleri olan hastaların her gün yakın takip edilmesi önerilmektedir. Her hastanenin ÇİD olan etkenlerle gelişen infeksiyonlar için yönetim algoritmalarının olması infeksiyon kontrolünü kolaylaştırarak hastane maliyetlerinin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 01-51 Tarih: 16.01.2020).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: HA, SY, FKC

Analiz/Yorum: HA, SY

Veri Sağlama: HA, FKC

Yazım: HA, SY

Gözden Geçirme ve Düzeltme: HA, SY, FKC

KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:479.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323.
3. Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, Merrill-Bell A, Nicholson M, Villaruel E. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. *Dynamics* 2002;13:17-20.
4. Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:772.
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000;28:429.
6. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996.
7. Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care* 2009;13:106.
8. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:813.
9. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006;145:582.
10. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006;42:82-9.

11. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):54-60.
12. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34(12):1600-6.
13. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D, et al. Clinical significance and impact on mortality of ESBL-producing gram-negative isolates in nosocomial bacteremia. *Scand J Infect Dis* 2001;33(3):188-93.
14. Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2017.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
16. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;42:657-668.
17. Falagas, ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24.
18. Oliva A, Giacobbe DR, Di Luca M, Miller NS. New Insights into Infections due to multidrug resistant gram negative bacteria: The Interplay between Lab and Clinic. *Biomed Res Int* 2018;2018: 8905874.
19. Subhedar V, Jain SK. Gram negative super bugs: a new generation of ICU infections, an emerging challenge for health care settings. *Am J Microbiol Res* 2016;4:47-50.
20. Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, Baral R, Bhattarai NR, Khanal B. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal- a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;26(7):114.
21. Kılıç AU, Ünivar GK, Cevahir F, Alp E. Economic Burden of Multidrug-resistant Gram-Negative Infections in a Developing Country. *Erciyes Med J* 2019;41(3):312-5.
22. Ibrahim ME. High antimicrobial resistance rates among Gram-negative pathogens in intensive care units. A retrospective study at a tertiary care hospital in South west Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2018;39(10):1035-43.
23. Parajuli NP, Acharya SP, Mishra SK, Parajuli K, Rijal PB, Pokhrel BM. High burden of antimicrobial resistance among gram-negative bacteria causing healthcare associated infections in a critical care unit of Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:67.
24. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran Aİ, Akgül F, et al. yoğun bakım ünitelerindeki infeksiyonların değerlendirilmesi: çok merkezli nokta prevalans çalışması. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(4):364-73.
25. Thaden JT, Li Y, Ruffin F, Maskarinec SA, Hill-Rorie JM, Wanda LC, et al. Increased costs associated with bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria are due primarily to patients with hospital-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;23;61(3).
26. MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on gram-negative bacterial infections. *J Intensive Care Med* 2017;32:25-37.
27. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D, et al. Clinical significance and impact on mortality of ESBL-producing gram-negative isolates in nosocomial bacteremia. *Scand J Infect Dis* 2001;33(3):188-93.
28. Vargas Alzate CA, Higueta Gutierrez LF, Lopez Lopez L, Cienfuegos Gallet AV, Jimenez Quiceno JN. High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an endemic region. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(4):601-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Handan ALAY
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum-Türkiye
E-posta: alayhandan@gmail.com