

**T.C**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NOZOKOMİYAL**  
**SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ**

**Dr. Fatma AKGÜL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR**

**2013**

**T.C**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NOZOKOMİYAL  
SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ**

**Dr. Fatma AKGÜL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Tolga Fikri KÖROĞLU**

**İZMİR**

**2013**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
TABLolar	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar	4
2.2. Epidemiyoloji	8
2.3. Etyoloji	8
2.4. Patogenez	9
2.5. Risk Faktörleri	13
2.6. Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Enfeksiyon Kaynakları	16
2.7. Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Tanı	17
2.8. Tedavi	19
2.9. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Önlenmesi	20
2.10. Sekonder Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarından Korunma	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastaya ait demografik verilerin değerlendirilmesi	25
3.2. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi	26
3.3. Mikrobiyolojik incelemeler	26
3.4. Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması	27
3.5. İstatistiksel Analiz	28
3.6. Çalışmada Kullanılan Tanımlar	28
4. BULGULAR	31
4.1. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyon Hızı	31
4.2. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu Gelişim Zamanı	31
4.3. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu ile İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	32
4.4. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimi İçin Tek Değişkenli Analizde İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Olası Risk Faktörleri	41
4.5. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İçin Olası Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	41

4.6. Antibiyotik Duyarlılıkları	42
5. TARTIŞMA	44
SONUÇ	52
Hastaya ait değiştirilemez risk faktörleri	53
YBÜ'de yattığı süre içerisinde uygulanan ve değiştirilebilir risk faktörleri	53
7. KAYNAKLAR	54
Ek 1: Hasta değerlendirme formu	62
Ek 2: Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayı	63

## TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Tolga F. KoroĐlu olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan hocalarıma ve uzmanlarıma, tezimde emeği geçen Uzm. Dr. Utku Karaarslan'a, birlikte çalıŐmaktan daima kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp eğitimim süresince bana hep güç veren aileme, asistanlığım boyunca hep yanımda olan Taner ailesine, tüm zorluklara dayanmam için bana hep destek olan, yanında daima huzur bulduğum sevgili eŐim Özgün'e ve hayatımıza anlam katan biricik oğlumuz Bulut'a teşekkür ederim.

Dr. Fatma Akgül

## TABLÖLAR

Tablo 1. KDE gelişen ve NE gelişmeyen grupların demografik verilerinin dağılımı	39
Tablo 2. Hastaların yatış tanılarının dağılımı	40
Tablo 3 Kronik hastalıkların KDE gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi	41
Tablo 4 Hastaların yatış sürelerinin ve mekanik ventilasyon sürelerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 5 İnvaziv aletler ile KDE gelişimi arasındaki ilişki	42
Tablo 6 İnvasküler kateterler ile KDE arasındaki ilişkinin incelenmesi	44
Tablo 7 YBÜ ilişkili KDE'nin tedavilerle ilişkisi	45
Tablo 8 Nozokomiyal KDE'de izole edilen ajanlar	46
Tablo 9 Sıklık sırasına göre izole edilen ajanlar	46
Tablo 10 Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler	47
Tablo 11 Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörlerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi	48
Tablo 12 Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDC	Centers For Disease Control and Prevention
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DEÜ	Dokuz Eylül Üniversitesi
DM	Diyabetes Mellitus
GİS	Gastrointestinal Sistem
IR	Interquartile Range
İ	İnsidans
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDE	Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokoklar
KVS	Kardiyovasküler Sistem
MODS	Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu
MRSA	Metisiline Rezistans <i>S. Aureus</i>
NE	Nozokomiyal Enfeksiyon
NHSN	National Healthcare Safety Network
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance System
PEG	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PIM	Pediatric Index of Mortality
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
SVK	Santral Venöz Kateter
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

## ÖZET

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda en sık görülen hastane ilişkili enfeksiyonlardır. Bunlar hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetinde artış ve yüksek mortalite oranları nedeniyle yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunlarından. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) nozokomiyal sepsis insidansının saptanması, risk faktörlerinin tanımlanması amacıyla yapıldı. Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Ocak 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında ÇYBÜ’de 48 saatten daha uzun süre yatan toplam 252 hasta alındı. Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) geçiren toplam 58 hastanın 26’sı kız, 32’si erkek olup ortalama yaş 10 ay saptandı. Kan dolaşımı enfeksiyonu insidans yoğunluğu 14,7/1000 hasta günü bulundu. Kan dolaşımı enfeksiyonunun ÇYBÜ’ye yatıştan ortalama 16,5 gün sonra ortaya çıktığı tespit edildi. Santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon uygulaması ve steroid tedavisinin nozokomiyal KDE riskini artırdığı gözlemlendi. Altta yatan konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalık, nörolojik hastalık veya genetik sendrom varlığında nozokomiyal KDE riskinin daha fazla olduğu gözlemlendi. Genetik sendrom varlığı ve yoğun bakımda yatış süresinin uzaması KDE gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. KDE’ye en sık neden olan mikroorganizmalar koagülaz-negatif stafilokoklar (%48), Klebsiella spp (%24), Enterobacter spp (%9), Candida spp (%9) olarak bulundu. Çalışmamızda saptanan risk faktörleri azaltıldığı takdirde kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi azalacak böylece hem mortalite hem de tedavi maliyeti azaltılmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu, ÇYBÜ, insidans, risk faktörleri.



## ABSTRACT

Nosocomial bloodstream infection (BSI) is the most frequent hospital infection in patients admitted to pediatric intensive care unit. Nosocomial bloodstream infection is responsible for high mortality rates and increases the duration and also the costs of hospitalization. The aim of this study was to define the risk factors and determine the incidence of nosocomial bloodstream infection in Dokuz Eylül University PICU. This is a retrospective case-control study of 252 patients admitted to the PICU between January 2011 and January 2013 who stayed in the PICU more than 48 hours. Risk factors were determined using single and multivariate analyses. Fifty-eight nosocomial bloodstream infection episodes developed. 26 patients of these were female, 32 were male and the median age was 10 months. The incidence density of bloodstream infection was 14,7 per 1000 patient-days. The median duration for development of BSI was 16,5 days in PICU. The risk of nosocomial bloodstream infections was more at congenital heart diseases, metabolic diseases or neurological diseases. The presence of a central venous catheter, mechanical ventilation and steroid therapy was observed to increase the risk of nosocomial bloodstream infection. The independent risk factors for nosocomial BSI were genetic syndrome and longer hospitalization in PICU. The most common etiological agents of BSI were coagulase-negative Staphylococcus (48%), Klebsiella spp. (24%), Enterobacter spp. (9%) and Candida spp. (9%). If risk factors found in this study reduced, the development of bloodstream infection and mortality, as well as the cost of treatment will be decreased.

Keywords: Nosocomial bloodstream infection, PICU, incidence, risk factors.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olup, morbiditesi, neden olduğu mortalite ve maliyetten dolayı son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konudur. Bu enfeksiyonların gelişmesinin önlenmesi, gelişmesi halinde tanı ve tedavisinin kısa sürede yapılabilmesi için gerçekleştirilen hastane enfeksiyon kontrol önlemleri önemli sağlık hizmetleri arasında yer almaktadır. Etkin enfeksiyon kontrol programları ile nozokomiyal enfeksiyon oranlarında belirgin azalma sağlamanın mümkün olduğu gösterilmiştir.

Nozokomiyal enfeksiyonların hastane içinde en sık görüldüğü yer yoğun bakım üniteleridir (YBÜ). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda enfeksiyon riski, altta yatan hastalıklar ve değişik birçok invaziv girişimler nedeniyle diğer ünitelere göre 7–8 kat daha yüksektir. Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde (ÇYBÜ) en sık karşılaşılan hastane ilişkili enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (KDE).

Bu tez çalışmasında Ocak 2011–Ocak 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) ÇYBÜ’de 48 saatten uzun süre yatan hastaların dosyaları ve hemşire gözlem formları retrospektif olarak incelenerek nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında rol oynayan risk faktörlerinin ve en sık görülen enfeksiyon etkenlerinin saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Nozokomiyal enfeksiyonlar günümüzde yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunlarından. Avrupa’da nozokomiyal enfeksiyon insidansı %1–23,6 arasındadır <sup>1</sup>. Ülkemizde ise YBÜ’lerde nozokomiyal enfeksiyon insidansı ünitenin türüne göre %5,3 ile %56,1 arasında değişmektedir <sup>2</sup>. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda insidans %6,1–15,1 arasında bildirilmiştir <sup>1, 3, 4</sup>. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (%28–52) <sup>1, 3</sup>. Çocuk yoğun bakım üniteleri santral venöz kateter (SVK) ilişkili KDE’lerin en sık görüldüğü bölümlerdendir <sup>3</sup>. Santral venöz kateter kullanımı, arteriyel kateter kullanımı, ÇYBÜ dışına transport, invaziv girişimler, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu, iki yaşından küçük olmak, nütropeni ve malignite varlığı nozokomiyal KDE riskini artırmaktadır <sup>4-7</sup>.

Nozokomiyal kan akımı enfeksiyonları ÇYBÜ’lerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir <sup>8</sup>. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers of Disease Control and Prevention (CDC)), nozokomiyal enfeksiyonların hastanelerde meydana gelen ölümlerin %0,1–4,4’ünden sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu olguların çoğunluğu YBÜ’lerde <sup>9</sup>. Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatır ve maliyeti artırır <sup>1, 10-12</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkin ve pediatrik YBÜ’leri içeren “Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi (NNIS)” raporuna göre nozokomiyal enfeksiyon oranı her 1000 hasta günü için 23,7 olarak bulunmuştur <sup>13</sup>, NNIS’nin bir başka raporuna göre değişik YBÜ’lerde santral kateter ilişkili KDE insidansı 1000 SVK günü için 4,6–14,6 bulunmuştur <sup>13, 14</sup>.

Hastane ilişkili enfeksiyonlar (nozokomiyal enfeksiyonlar) hastaların yatışında olmayan veya herhangi bir enfeksiyonun kuluçka döneminde bulunmayan hastalarda yatıştan 48–72 saat sonra başlayan enfeksiyonlardır <sup>15</sup>.

Santral venöz kateter ilişkili KDE için CDC ölçütlerine göre, en az 48 saatten beri SVK bulunan bir hastada en az bir kan kültüründe üreme olması yanında klinik olarak enfeksiyon bulgularının olması ve başka bir odak saptanmaması halinde SVK ilişkili KDE düşünülür. Tanıda kateterden alınan kan örneğinde aynı mikroorganizma

olmak şartı ile pozitif semikantitatif (15 CFU/kateter segmenti) ya da kantitatif kültür (10<sup>3</sup>/kateter segmenti), aynı anda alınan kan kültüründe santral kateterden olan üreme miktarının periferden alınana göre beş kattan fazla olması ya da santral kateterden alınan kan kültürünün üreme zamanı ile periferden alınan kan kültürü üreme zamanı arasında iki saatten fazla süre olması kullanılır <sup>16</sup>.

Nozokomiyal enfeksiyonların gelişmesinden önce, çoğu hastada endojen veya ekzojen kaynaklı potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonizasyon olmaktadır. Muhtemelen altta yatan hastalığa bağlı risk faktörleri nedeniyle kritik hastalar hastane ortamında bulunan potansiyel patojenler ile hızla kolonize olmaktadır <sup>4</sup>. Yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyonlardan; konak faktörleri (altta yatan hastalıklara veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak bağışıklık sisteminde yetmezlik oluşması, açık yara varlığı, malnütrisyon, küçük yaş), çevre koşulları (çoğul antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların YBÜ'lerde kolay yayılımı, yeterli sayıda sağlık çalışanının bulunmaması veya gerekli hijyen kurallarına uyulmaması), deri ve mukoza bütünlüğünü bozan çoğul giriş yerleri (endotrakeal tüp, damar içi kateter, üriner kateter gibi) ve bunların hızla dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonu sorumludur <sup>17</sup>.

Nozokomiyal enfeksiyonlar arasında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlara paralel olarak nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının görülme sıklığı da artmaktadır. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında, tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen ölüm oranı çok yüksektir. Bu konuda yapılan çalışmalara göre kaba ölüm hızı %12–80 arasında değişmektedir <sup>18,19</sup>.

Nozokomiyal KDE, hastalarda ölüm riskini, hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetini arttırmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal KDE geliştiğinde, hastalar ortalama 24 gün daha uzun süre hastanede kalmakta, ayrıca tedavi maliyeti de ortalama 40,000 dolar artmaktadır <sup>20</sup>. Kateter ilişkili KDE geçiren hastalarda maliyetin 36,000-50,000 dolar arttığı gösterilmiştir <sup>21</sup>. ABD'de nozokomiyal KDE ile ilgili yapılan çalışmalarda her yıl 35 milyon hastaneye yatış olduğu, 2,5 milyon hastane enfeksiyonu geliştiği, bunların 250,000'ini de nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarının oluşturduğu ve 62,500 hastanın nozokomiyal KDE nedeniyle öldüğü belirtilmiştir <sup>18,19</sup>.

## **2.1. Tanımlar**

Hastane enfeksiyonlarının tanımlanmasında ABD’de NNIS’ye katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında CDC tarafından bir dizi tanımlar geliştirilmiş ve Ocak 1988’de uygulanmaya başlanmıştır<sup>9, 15</sup>. Bu tanımlar daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane enfeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır. Halen bu tanımlar kullanılmaktadır.

### **2.1.1. Nozokomiyal KDE**

Hastanın, hastaneye yatışının 48–72. saatinden sonra klinik veya laboratuvarla kanıtlanmış KDE geçirmesi nozokomiyal KDE olarak tanımlanmaktadır. Aynı şekilde hastanın, hastaneden ayrıldıktan sonraki 48–72 saat içinde alınan kan örneklerinden bir etken üretilmesi de hastane kaynaklı KDE olarak tanımlanır.

### **2.1.2. Kan Dolaşım Enfeksiyonu Epizodu**

Bir mikroorganizmanın kan dolaşımında saptandığı dönem, bir KDE epizodu olarak isimlendirilir. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni KDE epizodu olarak isimlendirilir. Bununla beraber; bir hastadan, aynı kaynak nedeniyle aynı mikroorganizmanın tekrar izolasyonu, kültür 72 saatten daha uzun süre sonra alınmış olsa bile, tek epizot olarak değerlendirilir.

### **2.1.3. Polimikrobiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu**

Bir epizoda birden fazla mikroorganizmanın sebep olması polimikrobiyal KDE olarak isimlendirilir. Klinik ve mikrobiyolojik özellikleri monomikrobiyal KDE’den farklı değildir. Polimikrobiyal KDE olan hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu, ancak mortalite açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır<sup>22</sup>.

### **2.1.4. Gerçek Kan Dolaşım Enfeksiyonu**

Sorumlu hekim tarafından her pozitif kan kültürünün gerçek enfeksiyon mu yoksa kontaminasyon mu olduğu değerlendirilmelidir. Değerlendirmede; hastanın öyküsü, bulguları, ateşi, klinik seyri, kan kültürü sonuçları, vücudun diğer yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürlerinin sayısı göz önünde bulundurulur.

Hastada klinik belirti veya bulguların olmaması, beklenilmeyen kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Pozitif kan kültürü klinik olarak önemli ise bu gerçek KDE olarak isimlendirilir.

### 2.1.5. Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Primer kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlar laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyonları ve klinik sepsisi içerir.

a. Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşım enfeksiyonu: Bu tanım için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilgili olmaması
2. Ateş, titreme ve hipotansiyon semptomlarından en az biri ve pozitif belirti, bulgu ve laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaksızın varlığı ve cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (Difteroidler, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp) iki veya daha fazla kan kültüründe izole edilmesi
3. 12 aylıktan küçük bebeklerde ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), hipotermi ( $< 37^{\circ}\text{C}$ ), apne veya bradikardi belirtilerinden en az birinin olması ve pozitif belirti, bulgu ve laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaksızın varlığı ve cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (Difteroidler, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp) iki veya daha fazla kan kültüründe izole edilmesi

b. Klinik sepsis: Bu terim 1 yaş ve altı bebekler için kullanılır. Bu tanı için; Başka bir nedene bağlı olmayan ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$  rektal), hipotermi ( $<37^{\circ}\text{C}$  rektal), apne veya bradikardi belirtilerinden en az birinin ve aşağıdakilerden hepsinin olması:

- ✓ Kan kültürü alınmamış olması, kültürde üreme olmaması veya kanda antijen saptanmaması,
- ✓ Başka bir bölgede enfeksiyon olmaması,

- ✓ Hekimin sepsis tanısıyla antimikrobiyal tedavi başlaması gerekmektedir.

### 2.1.6. Sekonder Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmanın vücudun başka bir yerindeki bir enfeksiyon odağıyla (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon gibi) ilişkili olmasıdır. Laboratuvar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı bakterinin izole edilmesiyle tanı konur.

### 2.1.7. Nozokomiyal Sepsis

Enfeksiyona sistemik cevap sepsis olarak isimlendirilmektedir. Hastaneye yatışının 48-72. saatinden sonra ortaya çıkan sepsis klinik tablosu nozokomiyal sepsis olarak adlandırılır. Sepsis kliniği; hafif sepsis bulgularından septik şok, multi organ yetmezliğine kadar giden genel bir klinik tabloyu kapsamaktadır<sup>23</sup>. Septik şok varlığı nozokomiyal enfeksiyonlarda mortaliteyi artıran faktörlerdendir<sup>22</sup>.

#### 2.1.7.1. Sepsis ile ilgili tanımlar

**Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu:** Farklı klinik durumlara enflamatuvar cevap olarak tanımlanır. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı gelişebilir. Enflamatuvar cevap, klinik olarak aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması ve bu kriterlerden en az birinin anormal vücut sıcaklığı veya anormal lökosit sayısı olması ile tanınır<sup>24</sup>:

- 1) Vücut sıcaklığının  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$  olması
- 2) Taşikardi (Ağrılı uyaran veya kronik ilaç kullanımı yokluğunda kalp atım hızının yaşa göre normal değerinin 2 SD üzerinde olması) veya  $<1$  yaş çocuklar için bradikardi varlığı (Vagal uyarı,  $\beta$  blokör ilaç veya KKH yokluğunda kalp atım hızının yaşa göre  $<10$  persentil olması)
- 3) Solunum hızının yaşa göre normal değerinin 2 SD üzerinde olması veya altta yatan nöromüsküler hastalık veya genel anesteziyle ilişkisiz ani mekanik ventilasyon ihtiyacı
- 4) Lökosit sayısının yaşa göre artmış veya azalmış olması (Kemoterapiye bağlı lökopeni hariç) veya %10'un üzerinde band formunun bulunması

**Sepsis:** Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında veya enfeksiyon sonucu gelişen sinyal transdüksiyonu, proenflamatuar sitokin üretimi sonucu oluşan sistemik enflamatuar yanıt sendromudur.

**Ağır sepsis:** Sepsise kardiyovasküler organ yetmezliği veya akut solunum yetmezliği veya iki veya daha fazla organ yetmezliğinin eşlik ettiği klinik durumdur <sup>24</sup>.

**Septik şok:** Sepsis ve kardiyovasküler disfonksiyon bulgularının birlikteliğinde ortaya çıkan klinik durumdur.

Ateş, taşikardi ve vazodilatasyondan oluşan enflamasyon triadı çocuklarda enfeksiyon varlığında siktir. Böyle bir çocukta irritabilite, avutulamama, konfüzyon, zayıf iletişim, letarji varlığında septik şoktan şüphelenilir.

Septik şokta klinik tanı:

1) Hipotermi veya hipertermi (enfeksiyon şüphesi varlığında)

2) Doku perfüzyonunda bozulmanın klinik belirtileri

- Ajitasyon veya mental durumda baskılanma,
- Kapiller dolum zamanında uzama, nabızlarda zayıflama, nabız aralığında daralma, alacalı ve soğuk ekstremiteler (soğuk şok)
- Kapiller dolum zamanında kısalma, dolgun periferik nabızlar, nabız basıncında genişleme (sıcak şok)
- İdrar çıkışında azalma (<1 ml/kg/saat)

Hipotansiyon olması şart değildir ancak varlığı tanıyı doğrular <sup>25</sup>.

**Çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS):** Sepsis sonucu en az 24 saatlik bir dönemde üç veya daha fazla organda yetmezlik görülmesidir <sup>24</sup>.

*Kardiyovasküler:* Hipotansiyon veya kan basıncını normal aralıkta tutmak için vazoaaktif tedavi gereksinimi veya aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

- Metabolik asidoz
- Artmış arteriyel laktat düzeyi
- Oligüri
- Kapiller dolum zamanında uzama

*Solunumsal:* Arteriyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranının ( $PaO_2/FiO_2$ ) <300 olması, arteriyel karbondioksit basıncının ( $PaCO_2$ ) >65 mmHg veya bazal  $PaCO_2$ 'nin 20 mmHg üzerinde olması oksijen saturasyonunu >%92



tutmak için  $>50\%$  FiO<sub>2</sub> gereksinimi olması veya mekanik ventilasyon gereksinimi

*Nörolojik:* Glasgow koma skorunun  $\leq 11$  olması veya mental durumda ani değişiklik

*Hematolojik:* Trombosit sayısının  $< 80,000/\mu\text{L}$  olması, son üç gün içerisindeki en yüksek değere göre  $50\%$  azalması veya disemine intravasküler koagülasyon gelişmesi

*Renal:* Serum kreatinin düzeyinin yaşa göre üst limitten  $\geq 2$  kat yüksek olması veya bazal kreatinin değerinin iki katı artış olması

*Hepatik:* Total bilirubin düzeyinin  $\geq 4$  mg/dL olması veya alanin amino transferaz (ALT) düzeyinin yaşa göre üst limitten  $\geq 2$  kat yüksek olması

## 2.2. Epidemiyoloji

Hastane ilişkili enfeksiyonların hastane içinde en sık görüldüğü yer YBÜ'lerdir <sup>26, 27</sup>. Burada yatan hastalarda enfeksiyon riski, altta yatan hastalıkları ve değişik birçok invaziv girişimler nedeni ile diğer servislere göre daha fazladır. Nozokomiyal KDE, ÇYBÜ'lerde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardır <sup>28</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde otuz beş ÇYBÜ'de 512 hasta üzerinde yapılan nokta prevalans çalışmasında hastaların  $11,9\%$ unda nozokomiyal enfeksiyon saptanırken en sık kan dolaşımı enfeksiyonları görülmüştür <sup>4</sup>.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları takılan tüm kateterler içinde  $3\%-8\%$  arasında görülmekte olup ÇYBÜ'lerde hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli sebeplerindendir <sup>28, 29</sup>. Yoğun bakım ünitesi ilişkili KDE mortaliteyi büyük oranda artırmaktadır. Kaba ölüm hızı ÇYBÜ'ye yatırılan tüm hastalarda  $6\%$  iken nozokomiyal KDE geçirenlerde  $52\%$  olarak saptanmıştır <sup>30, 31</sup>. Gelişmekte olan 16 ülkede yapılan bir çalışmada SVK ilişkili KDE görülme sıklığı özel hastaneler, devlet hastaneleri ve eğitim araştırma hastanelerinde benzer bulunmuştur. Ülkelerin sosyoekonomik düzeyi de kateter ilişkili enfeksiyon sıklığını etkilemektedir <sup>32</sup>.

## 2.3. Etyoloji

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan etkenler zaman içinde değişiklik göstermektedir. Bu değişikliğin önemli nedenleri arasında hastanede endemik olarak bulunan mikroorganizmaların antibiyotiklere olan duyarlılıklarının değişmesi ve

kullanılan invaziv aletlerin artması bulunmaktadır.

Güçlü beta-laktam antibiyotiklerin gelişimi ile 1970'li yıllarda *Staphylococcus aureus* yerini gram-negatif bakterilere bırakmıştır. Bu dönemde nozokomiyal enfeksiyonların %75'ine gram-negatif bakteriler neden olurken; 1980'lerin başlarında gram-pozitif bakteriler ve *Candida* suşları ana nozokomiyal etkenler olarak ön plana çıkmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon ilişkili gram pozitif kokların pekçoğu yaygın kullanılan antibiyotiklere dirençlidir <sup>4, 28, 33</sup>. Gram-negatif bakterilerde bu azalmaya karşılık, çoğul dirençli gram-negatif bakterilerde (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve diğer nonfermentatifler) artış dikkat çekmektedir <sup>31</sup>. Kateter ilişkili KDE'lerin hemen hemen %60'ında etken gram pozitif bakterilerdir <sup>21</sup>. Yenidoğanlarda da en sık görülen KDE etkeni koagülaz negatif stafilokoklardır (KNS) <sup>34</sup>. *Candida*, *Staphylococcus aureus* ve gram negatif basiller bağımsız olarak artmış ölüm riskiyle ilişkilidir <sup>30</sup>.

Amerika'da 49 hastanede 7 yılda 24,179 nozokomiyal KDE'nin incelendiği geniş bir çalışmada KDE'lerin %87'si monomikrobiyal bulunmuş, etkenlerin %65'inin gram pozitif, %25'inin gram negatif, %9,5'inin funguslar olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış ile enfeksiyon gelişmesi arasında ortalama süre *Escherichia coli* için 13 gün, *S. Aureus* için 16 gün, *Candida* spp ve *Klebsiella* spp için 22 gün, *Enterococcus* için 23 gün, *Acinetobacter* spp için ise 26 gün olarak saptanmıştır. KNS, *Pseudomonas* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, ve *Acinetobacter* spp'nin yoğun bakım ünitelerinde daha çok enfeksiyona yol açtığı görülmüştür. Nötropenik hastalarda *Candida* spp, *Enterococcus*, ve viridans grubu streptokoklar ile oluşan enfeksiyonların daha sık görüldüğü gözlenmiştir <sup>35</sup>.

Gram-negatif bakteriyemilere neden olan etkenler arasında en sık *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* görülmektedir <sup>36</sup>.

## 2.4. Patogenez

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar genelde immün sistemi bozuk ve tedavileri için birçok tıbbi girişime ve desteğe ihtiyaç duyan hastalardır. Her yapılan invaziv girişim enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

Nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi için konak defansının düşmesi ve patojenik

veya potansiyel patojenik bakterilerle kolonize olması fizyopatolojide önemli rol oynamaktadır. Bu iki faktör bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gibi, enfeksiyon oluşması için her ikisi de belli derecede olmalıdır <sup>37</sup>.

Nozokomiyal patojenlerle enfeksiyonun gelişebilmesi için önce konak kolonizasyonu gerekir. Kolonizasyon, mikroorganizmanın mukoza ya da epitele tutunması ve orada yerleşip çoğalması sonucu oluşur. Antibiyotikler hastaların normal antimikrobiyal floralarını seçilmiş potansiyel kolonilerle değiştirirler ki bu durum “endojen kolonizasyon” olarak tanımlanır. Bu durum ne kadar antibiyotik kullanıldığından çok hangi antibiyotiklerin kullanıldığı ile ilişkilidir <sup>37</sup>.

Ekzojen kolonizasyon; doğrudan temas, damlacık veya hava yoluyla yayılım sonucu ortaya çıkar. Doğrudan temasta başlıca yol sağlık personelinin elleridir. Ayrıca kontamine alet ve infüzyonlarla da bulaş olabilir <sup>37</sup>.

Yoğun bakım ünitesine yatırılan ilk 48–72 saatte hastaların % 50’si, birinci hafta sonunda ise hemen tamamı ünitenin florasını oluşturan etkenlerle kolonize olur <sup>38</sup>. Dirençli bakteri kolonizasyonu daha sonra enfeksiyona yol açar. Nozokomiyal kolonizasyon için en sık rezervuarlar orofarinks, gastrointestinal sistem, deri ve idrar yolları olup *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas* spp ve *Candida* spp bu bölgelerde sıklıkla kolonize olur.

Bakterilerin kan dolaşımına girmesi iki ana yolla olur: Primer enfeksiyon odağından (solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, apse ve yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi yara gibi) lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak veya intravasküler enfeksiyon (örneğin infektif endokardit, süpüratif tromboflebit ya da kateterler) yoluyla doğrudan <sup>39</sup>.

Deri florası kateter kolonizasyonunda esas role sahiptir ve kateter enfeksiyonlarının en önemli kaynağını oluşturmaktadır. İntravasküler kateterler, YBÜ’de primer kan dolaşımı enfeksiyonların başlıca nedenidir ve bu enfeksiyonların %90’ı SVK ile ilişkilidir <sup>3</sup>. Santral venöz kateterler YBÜ’lerde intravenöz sıvılar ve kan ürünleri, ilaçlar, parenteral beslenme ve hemodinamik durumun monitörizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Hastanede yatış süresi ve kateterin kalma zamanının uzaması SVK ilişkili enfeksiyonları arttırır.

Kateterle ilişkili enfeksiyonların patogeneğinde karmaşık pek çok faktör rol oynamaktadır<sup>40</sup>. Bunların başlıcaları:

- Konak biyofilmleri
- Mikrobiyal faktörler
- Kateter materyali
- İyatrojenik faktörler
- Kateterin derideki giriş yeri
- Kanül ile infüzyon setinin birleşme yeri
- Endojen (hematojen) yol
- Kontamine infüzyon materyali

#### **2.4.1. Konak Biyofilmleri**

Kateter yerleştirildikten 24 saat sonra, konak ve mikroorganizma kaynaklı iki komponenti olan bir biyofilm tabakası oluşur. Kateterin iç ve dış yüzeyi konak proteinlerinden zengin, trombin bir kılıfla kaplanır. Bu proteinler, fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin ve kollajeni içerir. Bu biyofilm tabakası, mikroorganizmaların kateter yüzeyine tutunmasına yardımcı olur. Mikroorganizmalar bu tabaka içine yerleşerek glikopeptidler gibi antimikrobik maddeler, antikor, makrofaj ve fagositik nötrofillerin etkisinden korunur. Biyofilm tabaka ayrıca mononükleer hücrelerin blastogeneğini engeller, T ve B hücrelerin sayısını azaltır, sitotoksik aktivite ve immünglobulin üretimini inhibe eder<sup>40</sup>.

#### **2.4.2. Mikrobiyal Faktörler**

Belli bir mikroorganizmanın tutunma özellikleri de kateterle ilişkili enfeksiyonlarda önemli rol oynar. Örneğin *S. aureus*, kateterlerde sıklıkla var olan yukarıda belirtilmiş konak proteinlerine yapışabilir. Aynı zamanda koagülaz-negatif stafilokoklar, polimer yüzeylere diğer patojenlerden (*E. coli* veya *S. aureus* gibi) çok daha kolay yapışır. Ek olarak, KNS'lerin belli suşları, sıklıkla "slime" diye adlandırılan, ekstrasellüler bir polisakkarit salgı üretir. Kateter varlığında bu salgı, KNS'lerin konak savunma mekanizmalarına dayanmasını sağlayarak veya antimikrobiyal ajanlara daha az duyarlı hale getirerek patojenitesini artırır. Bazı *Candida* türleri, glikoz içeren sıvıların

varlığında, bakteriyel benzerlerinde olduğu gibi “slime” üretebilirler ki bu da parenteral beslenme sıvıları alan hastalarda fungemilerin sıklığını açıklar <sup>41</sup>.

### **2.4.3. Kateter Materyali**

İn vitro çalışmalar, polivinil klorid veya polietilenden yapılmış kateterlerin, teflon, silikon, elastomer veya poliüretandan yapılmı kateterlere göre, mikroorganizmaların tutunmasına daha az dirençli olduğunu göstermiştir <sup>40</sup>. Ayrıca bazı kateter materyalleri diğerlerinden daha trombojeniktir. Bu da kateter kolonizasyonuna ve kateter ilişkili enfeksiyonlara eğilimi arttırır. Bu nedenle kateterle ilgili trombüsün engellenmesi, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltmada bir mekanizma olarak önemlidir <sup>41</sup>.

### **2.4.4. İyatrojenik Faktörler**

YBÜ’de yatan yüksek riskli hastalardaki tıbbi yaklaşımlarla ilgili faktörlerdir. Total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu <sup>6</sup>, lipid emülsiyonları, ilaç uygulamaları ve uzun süreli hemodiyaliz uygulamasıdır. Total parenteral nütrisyon uygulanan hastalarda başta *Candida* enfeksiyonları olmak üzere fungal enfeksiyonlar daha sıktır <sup>40</sup>.

### **2.4.5. Kateterin Derideki Giriş Yeri**

Kateterin takıldığı bölgenin cilt florasındaki mikroorganizmalar ile kateterin kolonizasyonu yakından ilişkilidir. Kateter enfeksiyonlarının %50’sinden çoğu KNS’ler ile oluşmakta; bunu *S. aureus* ve mantarlar izlemektedir. Ancak YBÜ’de hasta florası hızla gram-negatif basillerle kolonize olduğu için YBÜ kaynaklı kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonların etyolojisinde gram negatif bakteriler rol oynamaktadır.

### **2.4.6. Kanül ile İnfüzyon Setinin Birleşme Yeri (Hub)**

Tekrarlayan manipülasyon sonucunda hub yolu ile bakterilerin iç luminal yüzeye geçmesi ve venöz dolaşıma ulaşmasıyla KDE gelişebilmektedir.

#### **2.4.7. Endojen (hematojen) Yol**

Vücuttaki uzak bir enfeksiyon kaynağından (solunum sistemi, üriner sistem gibi) bakteriyemik yayılım esnasında kateter yüzeyine yapışması ile gelişmektedir.

#### **2.4.8. Kontamine infüzyon materyali**

Parenteral nütrisyon solüsyonları ve lipid emülsiyonları bakteriyel ve fungal çoğalmaya uygun ortamlardır. Kontamine solüsyon ile mikroorganizmalar doğrudan kan dolaşımına girmektedir. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları primer enfeksiyon odağından doğrudan veya lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak mikroorganizmanın kana karışmasıyla oluşur.

Mikroorganizmaların kan dolaşımından yok edilmesinde makrofaj ve mononükleer fagositik sistem önemli rol oynamaktadır. Sağlıklı ve immün sistemi sağlam konaklarda, bakteriler çoğunlukla 30–45 dakika içinde kandan temizlenir. YBÜ’de yatan bağışıklığı yetersiz olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır; çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* gibi kapsüllü bakteriler, makrofajların veya polimorf nüveli lökositlerin fagositozuna karşı dirençlidir. Bu ajanlara bağlı bakteriyemilerde dolaşımın enfeksiyon etkenlerinden temizlenmesi daha güç olmaktadır<sup>39</sup>.

### **2.5. Risk Faktörleri**

#### **2.5.1. Hastaya ait Risk Faktörleri**

Hastanın iki yaşından küçük olması, kilosunun düşük olması, kronik hastalık varlığı (diyabetes mellitus, renal yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği, genetik sendrom, malignite)<sup>5, 42</sup>, immün yetmezlik varlığı (nötropeni veya lenfopeni varlığı, steroid ve diğer immunsupresif ajanların kullanımı) nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleridir<sup>43</sup>. Hematoloji-onkoloji hastaları, bir aydan uzun süre hastanede yatan hastalar, travma geçiren veya yanıklı hastalar nozokomiyal KDE açısından daha büyük risk altındadır<sup>31, 43-45</sup>.

Mevcut hastalığın ağırlığı da nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskini etkiler<sup>31</sup>. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ‘Pediatric Risk of Mortality’ (PRISM) skoru

nozokomiyal enfeksiyon geçirme riskini belirlemede önemlidir <sup>46</sup>.

Uzamış lenfopeni ve apoptoz ilişkili lenfoid doku kaybı kritik çocuk hastalarda nozokomiyal sepsis ve çoklu organ yetmezliğiyle ilişkili mortaliteyi artırır. Uzamış hipoprolaktinemi ise ilave bir risk faktörüdür <sup>47</sup>. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda beslenmeye ilave çinko, selenyum, glutamin desteği eklenmesi ve intravenöz metoklopropamid tedavisinin nozokomiyal enfeksiyon/sepsis gelişmesi riskini azaltabileceği gösterilmiştir <sup>48</sup>.

### **2.5.2. Yoğun Bakım Ünitesinde Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimlere ait Risk Faktörleri**

Uygulanan invaziv girişimler hastaları enfeksiyona duyarlı hale getirmektedir. İnvaziv girişimler; intravenöz ve intraarteriyel kateter yerleştirilmesi, entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) ve çeşitli cerrahi girişimlerdir <sup>3</sup>. NNIS verilerine göre hem üriner sistem enfeksiyonlarının, hem ventilatör ilişkili pnömonilerin hem de kan dolaşımı enfeksiyonlarının en önemli risk faktörü invaziv girişimlerdir <sup>3</sup>. Santral venöz kateter, arteriyel kateter veya aynı anda birden fazla SVK kullanımının nozokomiyal KDE riskini artırdığı bilinmektedir <sup>4</sup>. İnvasküler kateterler tüm epizotların % 41,2'sinde bulunan, nozokomiyal enfeksiyonlar için en sık kaynaklardır <sup>49</sup>. Santral venöz kateterlerin vücutta kalış süresi arttıkça enfeksiyon riski de artar <sup>21</sup>.

Mekanik ventilasyon, diyaliz, TPN, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kullanımı, ekstrakorporeal membran oksijenizasyon nozokomiyal KDE riskini artıran faktörlerdendir <sup>4, 21, 31, 43</sup>. Kateter ilişkili KDE için silikon kateter kullanımı, tel üzerinden kateter değişimi yapılması, tıkanmış kateterler, kateterin vücutta 12 günden uzun süre kalması bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır <sup>42</sup>.

Çok çeşitli tedavi stratejileri, artmış nozokomiyal enfeksiyon riskiyle ilişkilidir. Erişkin çalışmalarında sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, antiasitler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi ve çoklu kan transfüzyonları nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır <sup>37, 50</sup>.

Eritrosit transfüzyonları çocuklarda da KDE riskini artırmaktadır <sup>6, 50</sup>. Öte yandan bir çalışmada lökosit indirgenmiş kan ürünleriyle transfüzyon ile nozokomiyal

KDE gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır <sup>51</sup>.

### **2.5.3. Yoğun Bakım Ünitesinin Tipine Ait Risk Faktörleri**

Yoğun bakım ünitesinin tipine göre nozokomiyal enfeksiyon sıklığı değişebilmektedir. Avrupa'da yapılan geniş bir çalışmada en sık kan dolaşımı enfeksiyonunun yenidoğan YBÜ'de (%71), antimikrobiyal direncin ise en çok ÇYBÜ'de görüldüğü gösterilmiştir <sup>26</sup>. Erişkin çalışmalarında ise travma veya yanıklı hastaların yattığı YBÜ'lerde nozokomiyal enfeksiyon sıklığının % 50'nin üzerinde olduğu saptanmıştır <sup>52</sup>.

### **2.5.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresine ait Risk Faktörleri**

Birçok yayında YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak bildirilmiştir. NNIS'in çalışmasında enfeksiyon oranı ile ortalama YBÜ'de kalış süresi arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır <sup>13</sup>.

Yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ'de edinilmiş enfeksiyon da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Appelgren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada YBÜ'de gelişen enfeksiyonun YBÜ'de ortalama kalış süresini 4 günden 12 güne uzattığı rapor edilmiştir <sup>45</sup>.

### **2.5.5. Etken Özelliklerine Ait Risk Faktörleri**

Nozokomiyal enfeksiyonlar genellikle hastanın endojen florasından veya hastane florasından kaynaklanır. Yoğun bakım ünitelerinde sık enfeksiyona yol açan bakterilerden olan *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Legionella pneumophila* değişik ortamlarda yaşamlarını sürdürebilir ve üreyebilirler <sup>53</sup>.

### **2.5.6. Kateterle İlişkili Risk Faktörleri**

En önemli faktör damar yolunun vücutta kalış süresidir. Birkaç gün içinde çıkarılan kısa periferik kateterlerde risk oldukça düşüktür <sup>54</sup>. Erişkinlerin aksine çocuklarda femoral kateter kullanımının kateter ilişkili KDE açısından risk faktörü olmadığı bulunmuştur. İspanya'da yirmi ÇYBÜ'de 1090 kateter ile yapılan bir çalışmada kateter yerleşim yerinin enfeksiyon oranıyla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir <sup>42</sup>.



Kateter ilişkili KDE'den korunmak için subkütan tünelli kateter kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Pediatrik hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada femoral tünelli kateter kullanımının tünelsiz kateterlere göre kolonizasyonu azalttığı ancak kateter ilişkili KDE gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir <sup>55</sup>. Periferik yerleşimli santral venöz kateterlerin yararı üzerine yapılan anlamlı bir pediatrik çalışma bulunmamaktadır.

Santral venöz kateterizasyonunun ilk veya ikinci haftasında mikroorganizma kontaminasyonunun ve kateter enfeksiyonunun başlıca kaynağı deridir. İkinci haftadan sonra enfeksiyon kaynağı olarak kateter tünelinin kontaminasyonu daha önemli hale gelir <sup>56</sup>.

### **2.5.7. Hastane ve ekiple ilgili risk faktörler**

Acil şartlarda kateter takılması, kateter takılırken veya bakımında azami bariyer önlemlerinin alınmaması, pansumanların gereken sıklıkta değiştirilmemesi hasta başına düşen hemşire sayısının yetersiz olması nozokomiyal KDE için risk faktörleridir <sup>57</sup>.

### **2.6. Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Enfeksiyon Kaynakları**

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında enfeksiyon kaynakları;

- Damar içi kateterler (en sık)
- Solunum sistemi enfeksiyonları
- Genitoüriner sistem enfeksiyonları
- Karın içi enfeksiyonlar
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Nadir olarak diğer odaklar

Primer enfeksiyon kaynaklarına göre prognoz farklılık gösterebilir. Erişkin çalışmalarında damar içi katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite %18 olarak bildirilirken, nozokomiyal pnömonilere bağlı sekonder KDE'lerde ise ölüm oranı %44 olarak bildirilmektedir. Nozokomiyal pnömonilere bağlı gelişen sekonder KDE'lerde ölüm riski, diğer kaynaklara göre 3,28 kat daha fazladır <sup>18</sup>.

## **2.7. Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Tanı**

Kan dolaşımı enfeksiyonları ve sekellerinin erken tanısı prognoz ve hastanın tedavisinin başarısı açısından çok önemlidir. Hastanın kliniği, kan dolaşımı enfeksiyonlarının klinik ipuçları, hastanın altta yatan hastalığı iyi değerlendirilmelidir. Sepsisli hastalarda genellikle lökositoz ve nötrofili görülür, enfeksiyon dışı nedenlere bağlı sistemik enflamatuvar yanıt sendromlarında da lökositoz ve nötrofili olması ayırıcı tanıda önemlidir. Bakteriyemi ve sepsise bağlı hastalarda lökopeni de gelişebilir ve çoğunlukla kötü prognozu gösterir. Kemoterapi alan hastalarda ve immünsüprese hastalarda da, çoğunlukla primer hastalığa bağlı lökosit sayısı düşüktür. Yine bu hastalarda trombositopeni görülebilir, aynı zamanda enfeksiyona bağlı da trombositopeni gelişebilir.

Yaygın damar içi pıhtılaşması bakteriyemi sonucu gelişebileceği gibi, başka hastalıklara (travma, vaskülit, malignite, yanık gibi) bağlı da gelişebilir. Serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi hem KDE'de hem de diğer sistemik enflamatuvar yanıt sendromu klinik tablosu yapan nedenlerde yükselir.

Kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülen hastalarda, tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazları gibi temel tetkikler, ayırıcı tanıda yeri sınırlı olsa da mutlaka yapılmalıdır. Etiyolojik tanıyı, kan kültürü ve primer enfeksiyon odağından alınan kültür koydurur. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermek için, belirlenebilen primer enfeksiyon odağından alınan materyalin gram boyası çok önemlidir. Mikrobiyolojik kültürler, mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır.

### **2.7.1 Kan Kültürü İçin Endikasyonlar**

Kan kültürü almak için endikasyonlar çeşitlidir ve standardize edilmemiştir. Ateş kan kültürü alınmasının en sık nedenidir. Ayrıca üşüme, taşikardi, takipne gibi sepsis düşündüren klinik durumlarda, infeksiyöz olmayan nedenlerle açıklanamayan ateş ve hipotansiyon olduğunda ve nötropeni sırasında ateş ortaya çıkarsa kan kültürü alınmalıdır.

Ateş yokluğunda; lokal enfeksiyonu olan hastalardan (pnömoni, menenjit, osteomyelit gibi), böbrek yetmezliği ve açıklanamayan lökositozu olan hastalardan, immün sistemi bozulmuş veya yoğun bakım altındaki hastada açıklanamayan pulmoner,

renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, açıklanamayan hemodinamik bozuklukları olan hastalardan kan kültürü alınabilir <sup>58, 59</sup>. Son 20 yılda kan kültürü teknolojisinde büyük ilerlemeler olmuş, mikroorganizmaların saptanma ve tanımlanma zamanları kısalmıştır. Bununla birlikte kan kültür sonuçlarının yorumlanmasında problem olan pek çok faktör vardır. Bunlar deri hazırlığı, kanın alınma zamanı, kan alınan yer, alınan kanın volümü, kan/vasat oranı ve kültür sayısıdır <sup>59</sup>.

### **2.7.2 Deri Hazırlığı ve Kan Kültürü Alma Prosedürü**

Kan kültürü alınmadan önce deri temizliğinin iyi yapılması kontaminasyonun en sık nedenidir <sup>59, 60</sup>. Yetersiz deri antisepsisi ile ilişkili olarak kan kültür kontaminasyonundan sorumlu mikroorganizmalar, koagülaz negatif stafilkoklar, *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium* spp, *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus* spp, *Micrococcus* spp ve viridans grubu streptokoklardır <sup>61</sup>. Kan kültürü alınırken steril eldiven giyilmelidir. Kan alınırken ilk girişim başarısız olmuşsa yeni bir enjektör kullanılmalıdır. Kan periferel venlerden venöz ponksiyon yoluyla alınabilir. Venöz ponksiyondan önce, kan kültür şişesinin başlığı %70 alkolle dezenfekte edilmelidir. Venöz ponksiyon için uygun bölge seçildikten sonra, turnike uygulanmalı ve ven palpe edilmeli, %70'lik isopropyl alkol/etil alkolle deri temizlenmeli, kuruduktan sonra merkezden periferel doğru %10'luk povidon iyot uygulanmalıdır. İyodun antiseptik özelliği zamana bağımlı olduğundan etkili dezenfeksiyon yapıldığından emin olmak için venöz ponksiyondan önce kuruyana kadar beklenilmelidir (yaklaşık bir dakika) <sup>62</sup>. Kanı alan kişi dezenfeksiyondan sonra steril eldiven giymemişse tekrar cildi palpe etmemelidir. İstenilen miktarda kan alındıktan sonra iğne damardan çekilmeli, şişe veya transport tüpüne inoküle edilmelidir ve tüpler laboratuvara en kısa zamanda ulaştırılmalıdır. Kan kültürü şişeleri oda sıcaklığında maksimum 4 saate kadar bekleyebilir, ekim öncesi veya sonrasında buzdolabına konulmamalıdır <sup>62</sup>.

### **2.7.3. Kan Kültürünün Alındığı Yerler**

Venöz yoldan kan alınması en çok kullanılan yoldur. Bununla birlikte YBÜ'de kan kültürleri sıklıkla venöz veya arteriyel intravasküler kateterlerden alınmaktadır <sup>59</sup>. Çalışmaların birçoğunda intravenöz kateterlerden kan alımının venöz yoldan kan almaya

göre daha çok bakteriyel kontaminasyona neden olduğu gösterilmiştir <sup>63, 64</sup>. Kateter ilişkili sepsis düşünüldüğü zaman teşhis için hem kateterden hem de periferden kan alınması faydalı olabilir. İntravenöz sıvı verilen venden kan alınmamalıdır <sup>62</sup>.

#### **2.7.4. Kan Kültürlerinin Alınma Zamanı ve Kültür Sayısı**

Çalışmalarda kanda en fazla mikroorganizma sayısının ateş veya üşüme titremelerin başlamasından 1–2 saat önce olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ateş pikinden bir buçuk saat önce kan kültürü alınması idealdir. Bununla birlikte ateş piki tahmin edilemediğinden semptomlar başlar başlamaz (ateş, üşüme vb.) kan kültürlerinin alınması önerilmektedir. 24 saat içerisinde rutin olarak üç kan kültüründen fazla kültür alınması pozitif sonuçlarda anlamlı bir artışa sebep olmamakta, maliyeti, laboratuvarın iş yükünü arttırmakta ve iyatrojenik anemiye neden olmaktadır <sup>65</sup>.

#### **2.8. Tedavi**

Nozokomiyal KDE düşünülen hastalarda başlangıçta enfeksiyonun şiddeti, altta yatan hastalık ve primer enfeksiyon odağı değerlendirilir. Kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından uygun kültürler alındıktan sonra, uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Ampirik antibiyotik tedavisinde; hastanın yattığı klinik, daha önce aldığı antibiyotikler, altta yatan hastalıklar, yapılan girişimler ve primer enfeksiyon odağı göz önünde bulundurulur. Ayrıca o hastanede veya klinikte kan kültürlerinde son altı ayda üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi uygun ampirik antibiyotik tedavisi için önemlidir. Ampirik tedavi lokal antimikrobiyal duyarlılık paternleri göz önüne alınarak gram pozitif ve gram negatif etkenleri hedef almalıdır. Pediatrik çalışmalar kandidemiler ve persistan bakteriyemilerde santral venöz kateterin çıkarılmasını önermektedir <sup>21</sup>.

Nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarında genellikle kombine tedavi önerilmektedir. Gram-negatif bakteriyemilerde ampirik antibiyotik tedavisinde *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* veya *A. baumannii* enfeksiyonları için çoğul antibiyotik direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsödomonal bir beta-laktam ile bir aminoglikozid kombinasyonu en uygun tedavi gibi görünmektedir. Gram-pozitif koklara bağlı bakteriyemilerde ve stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direnci; enterokok enfeksiyonlarında yüksek düzeyde

aminoglikozid ve penisilin direnci göz önünde bulundurularak tedavi şekillendirilmelidir. Bakteri izolasyonundan sonra antimikrobiyal tedavi yeniden gözden geçirilir. Tedavi süresi genellikle 7–14 gündür. Hastalarda destek tedavisi ve primer enfeksiyon odağının kaldırılması antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir.

## **2.9. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Önlenmesi**

Kateter takılırken bariyer önlemlerine uyulması, antimikrobiyal kaplı kateterler, hastane genelinde el yıkama kampanyaları, yataklar arası fiziksel bariyerler, %2 klorheksidinle cilt dezenfeksiyonu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltır. Multidisipliner çalışmalar sonucu ÇYBÜ'deki kateter ilişkili nozokomiyal enfeksiyon oranının iki yılda %83 azaldığı gösterilmiştir <sup>29</sup>.

### **2.9.1. Sağlık Çalışanlarının Eğitimi**

- Sağlık çalışanlarının damar içi kateter kullanım endikasyonları, takılması, bakımı ile ilgili kuralları ve enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda eğitilmesi<sup>40</sup>
- Yoğun bakım ünitelerinde yeterli sayıda hemşire bulundurulması <sup>40</sup>

### **2.9.2. Sürveyans**

- Kateter giriş bölgesinin düzenli olarak kontrol edilmesi, şeffaf örtü kullanılan hastalarda kateter giriş bölgesine bakılması yeterli olurken, gazlı bez ile kapatılmış kateterlerin gazlı bez üzerinden palpe edilmesi, kateter giriş yerinde duyarlılık saptanması halinde kateter giriş yerindeki örtü kaldırılarak bu bölgenin iyice incelenmesi <sup>40</sup>
- Kateteri takan kişi, kateterin takıldığı ve çıkarıldığı gün ve saatler, pansuman değiştirilme tarihlerinin standart bir forma kaydedilmesi <sup>40</sup>
- Enfeksiyon düşünüldüğünde kateter kültürü gönderilmesi <sup>40</sup>

### **2.9.3. El Hijyeni**

- Damar içi kateter giriş bölgesinin palpasyonu öncesinde ve sonrasında, kateter takılmasından, pansuman değiştirilmesinden ve kateterle ilgili her tür manipülasyondan önce ve sonra el hijyeninin sağlanması <sup>40</sup>

- El hijyeninin antiseptik içeren sıvı sabun ve su veya alkol bazlı el antiseptikleri ile yapılması<sup>40</sup>

Uluslararası enfeksiyon kontrol grubunun 19 gelişmekte olan ülkede yaptığı çalışmaya göre el yıkama kompliyansı kadınlarda erkeklere göre (%70'e %63); hemşirelerde doktorlara göre (%72'ye %62); yenidoğan ve çocuk YBÜ'lerde erişkin YBÜ'lere göre daha fazla bulunmuş, eğitimler sonrası el hijyeni kompliyansının %48,3'ten %71,4'e çıktığı gözlenmiştir<sup>66</sup>. El hijyeni kompliyansı devlet hastanelerinde, eğitim araştırma hastaneleri veya özel hastanelere oranla daha yüksek saptanmıştır<sup>32</sup>.

#### **2.9.4. Kateter Takılması ve Bakımı Sırasında Aseptik Tekniğe Uyulması**

- Damar içi kateter takılması ve bakımı sırasında aseptik tekniğe uyulması
- Periferik venöz kateterleri takarken steril eldiven yerine temiz eldiven giyilebilir. Ancak bu durumda cildin antiseptik solüsyonla temizlenmesini takiben kateter giriş bölgesi kesinlikle tekrar palpe edilmemelidir. Arteriyel veya santral kateterler takılırken steril eldiven giyilmesi<sup>40</sup>
- Kateter pansumanı değiştirilirken temiz veya steril eldiven giyilmesi<sup>40</sup>

#### **2.9.5. Cut-down uygulaması**

Kateter takılması amacıyla arteriyel veya venöz “cut-down” işleminin rutin olarak kullanılmaması<sup>40</sup>.

#### **2.9.6. Kateter Giriş Yerinin Bakımı**

Cilt antisepsisi nozokomiyal KDE önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Sekiz erişkin çalışmasının metaanalizi göstermiştir ki kateter ilişkili KDE'den korunmada %2'lik klorheksidin içeren antiseptik solüsyonlar povidon iyota göre daha etkindir. Bebeklerde povidon iyot içeren solüsyonlar hipotiroidi riskini artırdığı için tercih edilmemektedir<sup>67</sup>. Klorheksidin içeren pansuman materyalleri tercih edilebilir<sup>68,69</sup>.

#### **2.9.7. Kateter Giriş Yeri Örtüleri**

Kateter ilişkili KDE'leri azaltmak için kateter takılması esnasında antisepsiye önem verilmesi kadar günlük kullanımda asepsi kurallarına uyulması da önemlidir<sup>70</sup>.

Kateter bakımında dikkat edilmesi gerekenler;

- Kateter giriş yerinin örtülmesi için steril gazlı bez veya steril, şeffaf, yarı geçirgen örtülerin kullanılması
- Kateter pansumanı nemlendiğinde, gevşediğinde veya gözle görülebilir kirlenme meydana geldiğinde mutlaka değiştirilmesi
- Kateter pansumanının en az haftada bir kez değiştirilmesi
- Fungal enfeksiyonları ve antimikrobiyal direnci arttırıcı etkileri nedeniyle hemodiyaliz kateterleri dışında, kateter giriş yerine antibiyotik içeren krem uygulanmaması
- Kateterlerin su ile temas etmemesidir <sup>40</sup>.

### **2.9.8. Damar İçi Kateterlerin Seçimi ve Değiştirilmesi**

- Damar içi kateterin takılacağı bölge seçilirken hem enfeksiyon hem de mekanik komplikasyon gelişme riski dikkate alınması ve komplikasyon gelişme riskinin en düşük olduğu bölgenin ve tekniğin tercih edilmesi,
- İhtiyaç ortadan kalkar kalkmaz kateterin çekilmesi,
- Santral venöz kateter veya arteriyel kateterlerin rutin olarak değiştirilmemesi,
- Aseptik kurallara uyularak takıldığı konusunda şüphe bulunan tüm kateterlerin en kısa zamanda değiştirilmesi,
- Kateter giriş yerinde pürülan materyal görülen SVK'nin değiştirilmesi,
- Hemodinamik yönden stabil olmayan ve kateter ilişkili KDE'den şüphelenilen her hastada SVK'nin değiştirilmesi ancak kateter değişiminin kılavuz tel aracılığıyla yapılmaması önerilmektedir <sup>40</sup>.

### **2.9.9. İnfüzyon Setlerinin, İğnesiz Sistemlerin ve Parenteral Sıvıların Değiştirilmesi**

- Katetere bağlı enfeksiyon kanıtlanmadığı veya bu yönde bir şüphe olmadığı sürece, infüzyon setlerinin ve bunlarla ilgili her tür bağlantının 72 saatten daha kısa aralıklarla değiştirilmemesi,
- Kan, kan ürünleri ve lipid emülsiyonlarının verilmesi için kullanılan infüzyon setlerinin infüzyonun başlamasını takiben 24 saat içinde değiştirilmesi,
- İğnesiz damar içi sistemler; iğnesiz bölümlerin değiştirilme sıklığı en az

infüzyon setlerinin değiştirilme sıklığı ile aynı olması önerilmektedir <sup>40</sup>.

- 2005'te yayımlanan 8'i pediatrik 13 çalışmanın metaanalizinde lipit, kan ve kan ürünü içermeyen intravenöz setlerin 96 saatte bir değiştirilmesinin enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir <sup>71</sup>.

#### **2.9.10. İntravenöz Enjeksiyon Portları**

- Enjeksiyon portlarının sisteme giriş için kullanılmadan önce %70'lik alkol veya bir iyodofor ile temizlenmesi,
- Kullanılmayan bütün üçlü muslukların kapalı tutulması <sup>40</sup>.

#### **2.9.11. İntravenöz Karışımların Hazırlanması ve Kalite Kontrolü**

- Bütün parenteral solüsyonların eczanede, laminer hava akımı altında, aseptik teknik kullanılarak hazırlanması
- Son kullanım tarihi geçmiş olan veya bulanık olduğu görülen, içinde partikül bulunan, kabında çatlak olan veya sızdırdığı fark edilen hiçbir parenteral solüsyonun kullanılmaması <sup>40</sup>.

#### **2.9.12. Filtreler**

- Enfeksiyon kontrolü amacıyla rutin olarak filtre kullanımı önerilmez. <sup>40</sup>

### **2.10. Sekonder Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarından Korunma**

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından korunmada, nozokomiyal enfeksiyonlar için genel korunma prensipleri geçerlidir; enfeksiyon etkenlerinin hastadan hastaya bulaşmasını, sağlık personelinden hastaya bulaşmasını önleyici tedbirlerin alınması gerekir. Bu tedbirlerin başında el yıkama gelir. Bütün nozokomiyal enfeksiyonlardan korunmada olduğu gibi kan dolaşımı enfeksiyonlarından korunmada da el yıkama son derece önemlidir. Yoğun bakım üniteleri gibi özellik gösteren ünitelerde el yıkama prensiplerine uyulması nozokomiyal enfeksiyonları ve dolaylı olarak kan dolaşımı enfeksiyonlarını azaltacaktır <sup>66</sup>.

Genel hasta bakımı, deri ve mukoza temizliği, hijyenik kurallara uyulması,



damar içi kateter bakımı, üretral kateterlerin bakımı, hastada kullanılan solunum desteği cihazlarının bakımı, buhar makineleri, endotrakeal tüp ve diyaliz sistemlerinin bakımı ve uygun dezenfeksiyonu, enfeksiyon kontrol kurallarına uyulması, nozokomiyal enfeksiyonları ve KDE'yi azaltacaktır <sup>19</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, nozokomiyal KDE epidemiyolojisinin araştırıldığı, 01.01.2011-01.01.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 48 saatten daha uzun süre yatan hastaların dosya notları, epikrizleri, hemşire gözlem formları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

YBÜ’de yatış süresi 48 saatten kısa olan hastalar ve KDE dışında nozokomiyal enfeksiyon geçiren hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kırksekiz saatten uzun süre ÇYBÜ’de yatıp kan dolaşım enfeksiyonu gelişen 58 hasta, hiç nozokomiyal enfeksiyon gelişmeyen 172 hasta ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın yapıldığı dönemde DEÜ Hastanesi ÇYBÜ ikisi izolasyon odası olmak üzere altı yatak kapasitesiyle hizmet vermekteydi. KDE’lerin tanımlanmasında CDC tarafından belirlenen hastane enfeksiyonları tanı kriterleri esas alınarak hasta profili formu hazırlandı (Ek:1). Hastaların geçirdikleri kan dolaşım enfeksiyonu epizotları, hastalara uygulanan tedaviler ve invaziv girişimler kaydedildi. YBÜ’de tedavileri bitip YBÜ dışındaki servislere nakledilen hastalar nakil sonrası 48 saat süre ile nozokomiyal KDE gelişimi açısından değerlendirildi. Çalışma için, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu onayı alınmıştır.

#### 3.1. Hastaya ait demografik verilerin değerlendirilmesi

Hastaların adı ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, hastaneye yatış tarihi, YBÜ’ye yatış tanısı ve tarihi, altta yatan hastalık varlığı, YBÜ’ye nereden kabul edildiği ve YBÜ öncesinde yatış süresi, albümin düzeyi, trombositopeni, nötropeni, lenfopeni varlığı, taburculuk şekli, hastanede ve YBÜ’de toplam yatış süreleri sorgulandı ve bilgiler hastaya ait forma kaydedildi.

### **3.2. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

Vaka grubundaki hastaların kan dolaşım enfeksiyonu epizodu gelişmeden önce son 72 saat içinde maruz kaldığı risk faktörleri kaydedildi. Enfeksiyon geliştikten sonraki dönem değerlendirmeye alınmadı. Nozokomiyal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ise hastanın YBÜ’de yattığı süre boyunca maruz kaldığı risklerin tamamı kaydedildi.

#### **3.2.1. Uygulanan tedaviler ve beslenme şekilleri**

Kontrol grubundaki hastalara YBÜ’de yatışları süresince; vaka grubundaki hastalara ise enfeksiyon gelişmeden önceki son 1 hafta içerisinde verilen kortikosteroidler, kan transfüzyonları ile son 72 saat içerisinde uygulanan enteral beslenme, parenteral beslenme, metoklopropamid, probiyotik, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü, çinko, multivitamin, glutamin ve inotrop kullanımı kaydedildi.

#### **3.2.2. İnvaziv uygulamalar**

Kontrol grubundaki hastalarda YBÜ’de yatışları süresince; vaka grubundaki hastalarda ise enfeksiyon gelişmeden önceki son 72 saat içerisindeki mekanik ventilasyon, idrar sondası, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG), SVK, arteriyel kateter, birden fazla SVK varlığı kaydedildi.

#### **3.2.3 YBÜ’den çıkış şekli**

Hastanın YBÜ’den çıkış şekli (şifa/haliyle, eksitus) belirlenip bilgiler hastaya ait forma kaydedildi.

### **3.3. Mikrobiyolojik incelemeler**

Hastaların kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması DEÜ Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda yapıldı. Kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültür sisteminde incelendi. Kateter kültürleri ise semikantitatif yöntemle yapıldı.

#### **3.3.1. Kan kültürlerindeki üremelerin değerlendirilmesi**

Çalışmaya alınan her pozitif kan kültürü örneği hastanın öyküsü, bulgular, vücut sıcaklığı, klinik seyir, vücudun diğer yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürlerinin sayısı göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Yüksek ateş, hipotermi, titreme, solunum yetmezliği, cilt lezyonları, mental durumda değişiklik gibi enfeksiyona ait klinik belirti ve bulguları olmayan bir hastanın tek kan kültüründe flora üyesi bir mikroorganizmanın üremesi kontaminasyon olarak kabul edildi. Hastanın laboratuvar ve klinik bulguları birlikte değerlendirilerek KDE tanısı sınıflandırıldı.

### 3.4. Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Hastaların kan dolaşım enfeksiyonu tanımları CDC'nin önerdiği şekilde primer ve sekonder KDE olarak yapıldı <sup>15</sup>.

#### 3.4.1. Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Primer kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlar laboratuvar olarak kanıtlanmış KDE'leri ve klinik sepsisi içerir. Ancak bu çalışmada sadece laboratuvar olarak kanıtlanmış KDE'ler çalışma kapsamına alındı. Klinik sepsis tablosu olan, ancak laboratuvar olarak kanıtlanmamış enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Laboratuvar tarafından kanıtlanmış primer KDE tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması ile konuldu:

- Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması. Başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkili patojen ürerse bu 'sekonder KDE' olarak kabul edildi. İntravenöz veya intraarteriyel kateterlere bağlı gelişen kan dolaşım enfeksiyonları da primer KDE olarak değerlendirildi.
- Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ve aşağıdakilerden birinin olması:
  - a. Cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, koagülaz negatif stafilokoklar ve mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olması
  - b. Hastada intravasküler bir kateter varsa kültürde cilt flora üyesi bir organizma üremesi ve hekimin antimikrobiyal tedavi başlaması

### 3.4.2. Sekonder Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Kan kültüründe izole edilen mikroorganizma, vücudun başka bir yerindeki bir enfeksiyon odağıyla (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon gibi) ilişkili olduğu durumlarda sekonder KDE olarak sınıflandırıldı. Laboratuvar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı bakterinin izole edilmesiyle tanı kondu.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan sayısal veriler ortanca (interquartile range), kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak sunuldu. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki fark ki-kare ve fisher's exact testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları grafik yöntemlere ek olarak Kolmogrov Simirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grup karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonucunda risk faktörü olabileceği düşünülen veya risk faktörü olarak belirlenen değişkenler multivariate lojistik regresyon modeline birlikte alınarak KDE gelişimi üzerine etkileri tekrar incelendi. İstatistik analizlerde anlamlılık sınırı ( $p < 0,05$ ) olarak alındı.

### 3.6. Çalışmada Kullanılan Tanımlar

#### 3.6.1. Nozokomiyal enfeksiyon sıklığını gösteren ölçütler

- **Hız (rate):** Bir hastalığın sıklığının, risk altındaki popülasyona oranlanarak ifade edilmesidir. Bu anlamda tüm hızlar aynı zamanda orandır (ratio). Bazı hızlarda ise pay paydanın içinde yer aldığından dolayı orantı (proportion) olarak adlandırılır.
- **İnsidans hızı:** Hastane enfeksiyonlarında insidans ve prevalans hızlarının nasıl hesaplanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. İnsidans

hızının hesaplanmasında yaygın olan görüş, belirli bir zaman diliminde yeni ortaya çıkan enfeksiyonların aynı zaman diliminde yatan hasta sayısına bölünmesidir. Buna göre insidans (i):

$$i = \frac{\text{Belirli bir zaman diliminde ortaya çıkan nozokomiyal enfeksiyon sayısı}}{\text{aynı zaman diliminde yatan hasta sayısı}} \times k$$

olarak hesaplanır. İnsidansın bu tipine “**enfeksiyon oranı**” (infection ratio) adı verilmektedir <sup>72</sup>. “k” burada bölünme işlemi sonucu çıkan sayının büyüklüğüne göre genellikle 100 veya 1000 gibi sayılardan seçilen bir katsayıyı ifade etmektedir.

Bu formülün payına enfeksiyon sayısı yerine enfeksiyonlu hasta sayısı konabilir. O zaman insidans:

$$i = \frac{\text{Belirli bir zaman diliminde nozokomiyal enfeksiyon saptanan hasta sayısı}}{\text{aynı zaman diliminde yatan hasta sayısı}} \times k$$

olarak hesaplanır. Bu hıza “**enfeksiyon orantısı**” (infection proportion) adı verilmektedir. İnsidans hesaplanmasında bir diğer yaklaşım formülün paydasına, izlem yapılan dönemdeki yatan hasta sayısı yerine, risk altında geçen gün sayısını koymaktır (izlem yapılan dönemde, izlenen hastaların yattığı toplam gün sayısı). Bu yolla elde edilen hıza “**insidans yoğunluğu**” (incidence density) adı verilmektedir.

$$i = \frac{\text{İzlem süresi içinde gelişen nozokomiyal enfeksiyon sayısı}}{\text{Risk altında geçen süre}} \times k$$

Sonuç genellikle 1000 hastane günü için ifade edilmektedir.

### 3.6.2. Hipoalbuminemi varlığı:

Nozokomiyal KDE geçirmeyen hastaların YBÜ’ye yatışlarında, nozokomiyal KDE geçiren hastaların ise kültürde üreme olan gündün önce son 48 saat içerisinde bakılan albumin değerleri alındı ve hipoalbuminemi varlığı irdelendi. Albumin için kabul edilen sınır değerler 3,4–5,4 gr/dl’dir. Bizim çalışmamızda da alt sınır olarak 3,4

gr/dl alındı.

### **3.6.3. Lenfopeni, trombositopeni, nütropeni varlığı**

Nozokomiyal KDE geçirmeyen hastaların YBÜ'ye yatışlarında, nozokomiyal KDE geçiren hastaların ise kültürde üreme olan günden önce son 48 saat içerisinde bakılan tam kan sayımları değerlendirildi ve yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldı.

### **3.6.4. Yatış tanısı**

Hastaların hastaneye yatırılmaya neden olan hastalıkları pnömoni/bronşiyolit, sepsis, travma, metabolik hastalık, nöbet, arrest, konjenital kalp hastalığı, kanser, diğer olarak sınıflandırıldı.

### **3.6.5. Altta yatan hastalık varlığı**

YBÜ'ye ilk yatışta var olan hastalıklar sorgulandı. Karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya solid malignite varlığı, konjenital kalp hastalığı, genetik sendrom, nörolojik hastalık, metabolik hastalık, kesin tanısı henüz konulamayan hastalık varlığı sorgulandı.

### **3.6.6. Hastanın kabul edildiği yer ve yatış süresi:**

Hastanın nereden kabul edildiği (acil servis, çocuk servisi, çocuk cerrahi servisi, diğer yoğun bakım üniteleri, başka bir hastane yataklı servisi, postoperatif) ve kabul edildiği yerde yatış süreleri kaydedildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın kapsadığı 2 yıl boyunca çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan toplam 252 hasta yatışı kaydedildi. Bunların %31,7'sinde (80/252) YBÜ kaynaklı nozokomiyal enfeksiyon geliştiği, kalan 172 hastada ise nozokomiyal enfeksiyon gelişmediği görüldü. Enfeksiyon gelişen hastaların %23'ünde (58/252) kan dolaşımı enfeksiyonu, %8,7'sinde (22/252) ise diğer nozokomiyal enfeksiyonlar görüldü. Kan dolaşımı enfeksiyonu dışında bir enfeksiyon gelişen 22 hasta çalışma dışında bırakıldı. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen 45 hastada toplam 58 KDE epizodu saptandı. Kan dolaşımı enfeksiyonu hızı hesaplamaları toplam epizot sayısı üzerinden yapıldı. Risk analizleri yapılırken KDE epizodundan sonraki dönem değerlendirmeye alınmadı. Hastaların % 86,2'sinde (50/58) primer, %13,7'sinde (8/58) sekonder KDE gözlemlendi. İstatistiksel analiz KDE gelişen 58 hasta, hiç nozokomiyal enfeksiyon gelişmeyen 172 hasta ile karşılaştırılarak yapıldı (şekil 1).

Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimi üzerine etki eden risk faktörlerinin saptanması yanı sıra bu çalışmada KDE sıklığı ve etken mikroorganizmaların dağılımları da irdelendi.

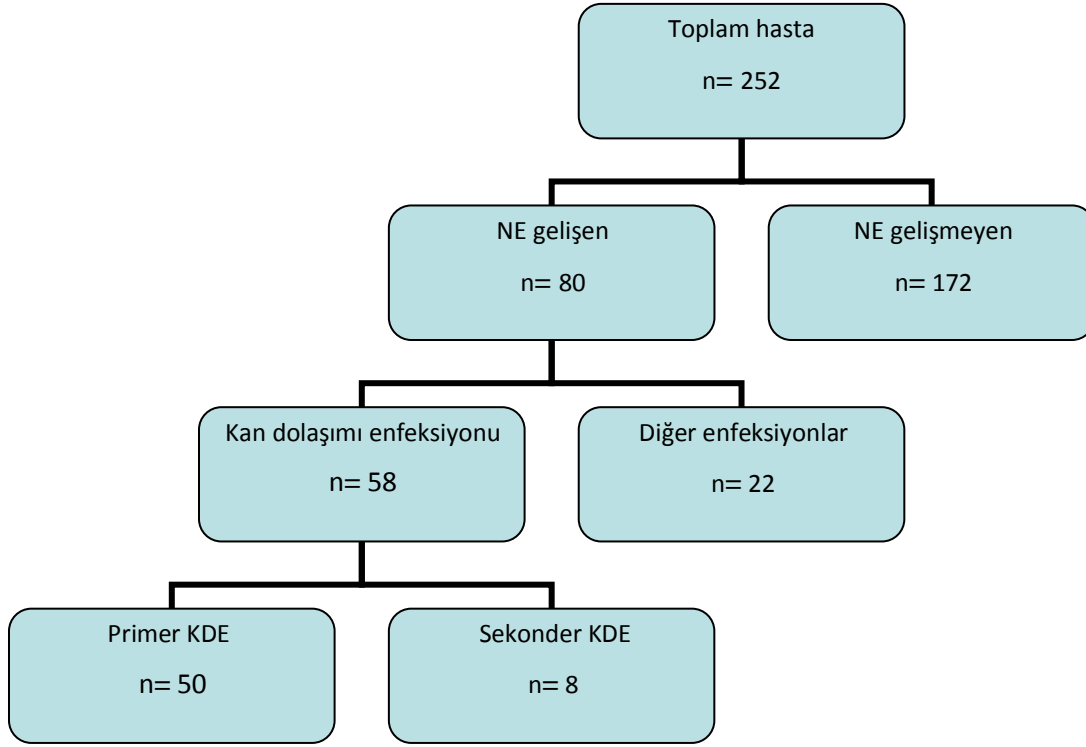
### 4.1. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyon Hızı

YBÜ'de 48 saatten uzun süre yatan 252 hastanın %31,7'sinde (80/252) YBÜ ilişkili enfeksiyon gelişti. İzlem süresi içinde 45 hastada toplam 58 KDE epizodu saptandı. Buna göre; KDE oranı (infection ratio)= %25,2 (58/230), KDE orantısı (infection proportion) ise %19,5 (45/230), KDE insidans yoğunluğu ise 1000 hasta gününe göre 14,7 olarak bulundu.

### 4.2. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu Gelişim Zamanı

Hastalarda YBÜ'ye yatışlarından ortanca 16,5 (interquartile range (IR):27,2) gün sonra KDE geliştiği tespit edildi. Kateter ilişkili KDE gelişme zamanı ise SVK takıldıktan ortanca 11 (IR:14) gün sonra bulundu.





NE: Nozokomiyal Enfeksiyon

KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Şekil 1: Hastaların dağılımı

### 4.3. Nozokomiyal Kan Dolaşım Enfeksiyonu ile İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

#### 4.3.1. Yaş

KDE gelişen hastaların ortalama yaşı 10 (IR:19,5) ay, hiç enfeksiyon gelişmeyen hastaların ortalama yaşı ise 23 (IR:62) ay olarak saptandı (Tablo 1). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

#### 4.3.2. Cinsiyet

YBÜ'ye yatan hastaların 140'ı erkek, 90'ı kızdı. Erkeklerin %22,9'unda (32/140), kızların %28,9'unda (26/90) KDE geliştiği gözlemlendi (Tablo 1). Nozokomiyal enfeksiyon gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.3.3. Kilo

KDE gelişen hastaların ortanca kilosu 6,75 (IR:5,25) kg, hiç enfeksiyon gelişmeyen hastaların ortanca kilosu ise 14 (IR:18,5) kg olarak saptandı (Tablo 1). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

#### 4.3.4. Hastanın geldiği yer

Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'i acil servis (%41), 75'i çocuk servisi (%33), 11'i postoperatif (%5), 21'i başka hastane yataklı servisinden (%9), %12'si ise hastane içi diğer yoğun bakım üniteleri ve servislerden kabul edilmişti.

Hastanın geldiği yer ile KDE riski arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,03$ ). Yatış yerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde acil servisten yatırılan hastaların %18'inde KDE gelişirken %82'sinde KDE gelişmediği gözlemlendi (Tablo 1). Acil servisten yatırılan hastalarda nozokomiyal sepsis gelişim riski anlamlı olarak düşük saptandı. Acil servis dışı yerlerden yatırılan hastalarda ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 1 KDE gelişen ve NE gelişmeyen grupların demografik verilerinin dağılımı

		KDE gelişen n= 58		NE gelişmeyen n= 172		Toplam hasta n= 230		p
Yaş (ay)		10 (19,5) *		23 (62)				<0,01
Ağırlık (kg)		6,75(5,25)		14(18,5)				<0,01
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	32	23	108	77	140	100	>0,05
	Kız	26	29	64	71	90	100	
Kabul edildiği yer	Acil	17	18	78	82	95	100	0,03
	Çocuk servisi	22	29	53	71	75	100	>0,05
	Diğer servis	1	8	11	92	12	100	>0,05
	Diğer YBÜ	7	44	9	56	16	100	>0,05
	Başka hastane	9	43	12	57	21	100	>0,05
Post-op	2	18	9	82	11	100	>0,05	

KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

NE: Nozokomiyal Enfeksiyon

\* ortanca (interquartile range)

#### 4.3.5. Yatışa neden olan primer tanı

Hastaların YBÜ'ye yatış tanıları pnömoni/bronşiyolit, sepsis, travma, metabolik hastalık, nöbet, arrest, konjenital kalp hastalığı, kanser ve diğer olarak sınıflandırıldı.

Hastaların dağılımı Tablo 2’de verildi. KDE gelişimi açısından pnömoni/bronşiyolit ve konjenital kalp hastalığı tanısıyla yatırılan hastalarda KDE gelişim riskinin daha fazla olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2 Hastaların yatış tanılarının dağılımı**

YBÜ’ye yatış tanısı		KDE gelişen		NE gelişmeyen		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Pnömoni/Bronşiyolit	Var	31	33	63	67	0,02
	Yok	27	20	109	80	
Sepsis	Var	9	43	12	57	>0,05
	Yok	49	23	160	76	
Travma	Var	3	14	18	86	>0,05
	Yok	55	26	154	73	
Metabolik hastalık	Var	6	50	6	50	>0,05
	Yok	52	24	166	76	
Nöbet	Var	5	17	25	83	>0,05
	Yok	53	26	147	74	
Arrest	Var	8	36	14	64	>0,05
	Yok	50	24	158	76	
Konjenital kalp hastalığı	Var	6	75	2	25	0,004
	Yok	52	23	170	77	

KDE: Kan Dolaşım Enfeksiyonu      NE: Nozokomiyal Enfeksiyon

#### 4.3.6. Kronik hastalık

Çalışmaya alınan 230 hastanın 178’inde (%77) malignite, KKH, genetik sendrom, nörolojik hastalık, metabolik hastalık gibi bir veya daha fazla kronik hastalık gözlemlendi. 41 hastada mevcut kronik hastalığın kesin tanısı konulamamıştı. Altta yatan bir veya daha fazla hastalığı olanların %30’unda (53/178), olmayanların %10’unda (5/52) nozokomiyal KDE geliştiği gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,003$ ). Altta yatan hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde KKH, genetik sendrom, nörolojik hastalık, metabolik hastalık varlığı KDE gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3 Kronik hastalıkların KDE gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi**

		KDE gelişen n= 58		NE gelişmeyen n= 172		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Kronik hastalık var	Var	53	30	125	70	0,003
	Yok	5	10	47	90	
Solid tümör	Var	2	3	19	11	>0,05
	Yok	56	27	153	73	
Konjenital kalp hast	Var	24	41	28	16	<0,001
	Yok	34	19	144	81	
Genetik sendrom	Var	21	36	25	15	0,001
	Yok	37	20	147	80	
Nörolojik hastalık	Var	25	43	40	23	0,007
	Yok	33	20	132	80	
Metabolik hastalık	Var	12	21	16	9	0,03
	Yok	46	23	156	77	

KDE: Kan Dolaşım Enfeksiyonu

NE: Nozokomiyal Enfeksiyon

#### 4.3.7. Cerrahi girişim, açık yara

Çalışmaya alınan hastaların (n=230) %23'ünün (52/230) son 14 gün içerisinde cerrahi girişim geçirdiği, bu hastaların %19'unda (10/52) KDE geliştiği, %80'inde (42/52) KDE gelişmediği gözlemlendi. Son 14 gün içerisinde cerrahi girişim varlığı ile KDE gelişimi arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Hastaların %7'sinde (16/230) açık yara mevcuttu, bu hastaların %37,5'inde (6/16) KDE geliştiği, %62,5'inde (42/52) KDE gelişmediği gözlemlendi. Açık yara varlığı ile KDE gelişimi arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

#### 4.3.8. Hipoalbüminemi, lenfopeni, trombositopeni, nötropeni

KDE gelişen hastaların %56'sında hipoalbüminemi mevcuttu. Hipoalbüminemi varlığı ile KDE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,03). Lenfopeni, nötropeni, trombositopeni varlığı ile KDE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

#### 4.3.9. Yatış süresi

Bu çalışmada yatış süresi ile kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi arasındaki ilişki iki grup arasında toplam YBÜ'de yatış süresi, toplam hastanede yatış süresi ve KDE gelişimine kadar geçen yatış süresi olarak irdelendi.

KDE gelişen hastalarda hastanede toplam yatış süresi ortanca 75,5 gün; hiç enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ortanca 21 gün bulundu (Tablo 4). KDE gelişen hastalarda YBÜ'de toplam yatış süresi ortanca 34,5 gün; hiç enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ortanca 6 gün bulundu. KDE gelişen grupta YBÜ'de yatış süresi enfeksiyon gelişmeyen gruba göre daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4 Hastaların yatış sürelerinin ve mekanik ventilasyon sürelerinin değerlendirilmesi**

	NE geçirmeyen	KDE geçiren
Hastanede yatış süresi	21 (30)*	75,5 (85,7)
ÇYBÜ'de yatış süresi	6 (7)	34,5 (42,5)
Mekanik ventilasyon süresi	3 (6)	34,5 (48,2)

NE: Nozokomiyal enfeksiyon

KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu

\* Ortanca (interquartile range)

#### 4.3.10. Çıkış şekli

Nozokomiyal KDE geçiren hastaların %10,3'ü (6/58) nozokomiyal enfeksiyon geçirmeyen hastaların ise %10,5'i (18/172) eksitus olarak taburcu edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0,05$ )

#### 4.3.11. İnvaziv Alet Kullanımı

Yoğun bakım ünitesi ilişkili KDE ile ilişkisi araştırılan invaziv aletlerden; üretral sonda, arteriyel kateter, PEG risk faktörü olarak saptanmazken; SVK, mekanik ventilasyon KDE gelişimi açısından risk faktörü olarak saptandı (Tablo 5). Tüm hastalarda periferik venöz kateter bulunduğu için risk faktörü olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmedi.

**Tablo 5: İnvaziv aletler ile KDE gelişimi arasındaki ilişki.**

		KDE gelişen n= 58		NE gelişmeyen n= 172		p
		Sayı	%	Sayı	%	
PEG	Var	4	22	14	78	>0,05
	Yok	54	26	158	74	
Mekanik ventilasyon	Var	52	28	131	72	0,03
	Yok	6	13	41	87	
İdrar sondası	Var	17	20	68	80	>0,05
	Yok	41	28	104	72	

KDE: Kan Dolaşım Enfeksiyonu

Santral venöz kateter: Yoğun bakım ünitesine yatan 230 hastanın 162'sine (%70) yatışlarının bir döneminde SVK takıldığı belirlendi. Santral venöz kateter takılan hastaların %34'ünde (55/162), SVK takılmayan hastaların % 4'ünde (3/68) KDE geliştiği gözlemlendi. SVK takılan hastaların %66'sında (107/162) hiç enfeksiyon gelişmediği gözlemlendi (Tablo 5). Santral venöz kateter varlığı ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ).

Arteriyel kateter: Hastaların %7'sine (16/230) arteriyel kateter takıldığı belirlendi. Arteriyel kateter takılan hastaların %18'inde (3/16), takılmayan hastaların %25'inde (55/214) KDE geliştiği gözlemlendi. Arteriyel kateter varlığı ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Aynı anda birden fazla santral venöz kateter: Hastaların %4'ünde (10/230) birden fazla SVK varlığı belirlendi. Bu hastaların %30'unda (3/10) KDE geliştiği saptandı. Aynı anda iki ayrı bölgeden SVK uygulanması ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Santral venöz kateter lokalizasyonu: Hastaların %46'sına internal juguler (106/230), %3'üne subklavian (7/230), %25'ine femoral kateter (59/230) takıldığı görüldü. Femoral kateter ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ).

Üretral sonda: Çalışmaya alınan 230 hastanın 85'ine (%37) idrar sondası takıldığı saptandı. İdrar sondası takılan hastaların % 20'sinde (17/85) KDE gelişti, %80'inde (68/85) hiç enfeksiyon gelişmedi (Tablo 5). Üretral sonda varlığı ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Perkütan endoskopik gastrostomi kateteri (PEG): Çalışmaya alınan 230 hastanın 18'inde (%7,8) PEG kateteri bulunduğu saptandı. Bu hastaların %7'sinde (4/18) KDE gelişti (Tablo 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Mekanik ventilasyon: Çalışmaya alınan 230 hastanın 183'üne (%80) yatışları döneminde mekanik ventilasyon uygulandı. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28'ünde (52/183), uygulanmayan hastaların %13'ünde (6/47) KDE gelişti (Tablo 5). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,03$ ).

**Tablo 6: İnvasküler kateterler ile KDE arasındaki ilişkinin incelenmesi**

		KDE gelişen n= 58		NE gelişmeyen n= 172		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Santral venöz kateter	Var	55	34	107	66	<0,001
	Yok	3	4	65	96	
İnternal jugüler ven	Var	29	27	77	73	>0,05
	Yok	29	23	95	77	
Subklavian ven	Var	3	43	4	57	>0,05
	Yok	55	25	168	75	
Femoral ven	Var	26	44	33	56	<0,001
	Yok	32	19	139	81	
Arteriyel kateter	Var	3	19	13	81	>0,05
	Yok	55	26	159	74	
Birden fazla SVK	Var	3	30	7	70	>0,05
	Yok	55	25	165	75	

KDE: Kan Dolaşım Enfeksiyonu

#### 4.3.12. YBÜ'de Uygulanan Tedaviler

YBÜ'de uygulanan tedavilerden; kan transfüzyonu, parenteral beslenme, enteral beslenme, glutamin, proton pompa inhibitörü, inotropik ajan, metoklopropamid kullanımı ile nozokomiyal KDE gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Kortikosteroid kullanımı KDE gelişimi açısından risk faktörü olarak saptandı ( $p=0,034$ ) (Tablo 7). Tüm hastalara tip 2 histaminerjik reseptör antagonisti uygulandığı için  $H_2$  antagonist kullanımının risk faktörü olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Tedavisine çinko, multivitamin veya probiyotik eklenen hastalarda nozokomiyal KDE görülme sıklığının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7 YBÜ ilişkili KDE'nin tedavilerle ilişkisi**

Tedaviler		KDE gelişen n= 58		NE gelişmeyen n= 172		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Steroid	Var	40	87	6	13	0,03
	Yok	132	72	52	28	
Kan transfüzyonu	Var	36	30	83	70	>0,05
	Yok	22	20	89	80	
Enteral beslenme	Var	51	27	135	73	>0,05
	Yok	7	16	37	84	
Parenteral beslenme	Var	22	29	55	71	>0,05
	Yok	36	24	117	76	
Dopamin	Var	18	24	57	76	>0,05
	Yok	40	26	115	74	
Metoklopropamid	Var	16	30	38	70	>0,05
	Yok	42	24	134	76	
Dobutamin	Var	14	23	47	77	>0,05
	Yok	44	26	125	74	
Probiyotik	Var	22	55	18	45	<0,001
	Yok	36	19	154	81	
PPI	Var	7	25	21	75	>0,05
	Yok	51	25	151	75	
Çinko	Var	43	41	61	59	<0,001
	Yok	15	12	111	88	
Multivitamin	Var	49	85	104	61	0,001
	Yok	9	12	68	88	
Glutamin	Var	12	28	31	72	>0,05
	Yok	46	25	141	75	
Adrenalin/ noradrenalin	Var	11	21	42	79	>0,05
	Yok	47	27	130	73	

KDE: Kan Dolaşım Enfeksiyonu

#### 4.3.13. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar

Çalışmaya alınan 230 hastanın 58'inde nozokomiyal KDE gelişti. Etken mikroorganizmaların %56,9'u gram pozitif (33/58), %50'si gram negatif (29/58), %8,6'sı fungal (5/58) ve %15,5'i (9/58) polimikrobialdi (Tablo 8).

YBÜ'de edinilmiş KDE etkeni olarak en sık izole edilenler KNS %48,3 (28/58), *Klebsiella* spp. %24,1 (14/58) *Enterobacter* spp. %8,6 (5/58), *Candida* spp. %8,6 (5/58), *Acinetobacter* spp. %6,9 (4/58) olarak belirlendi (Tablo 9).



**Tablo 8 Nozokomiyal KDE’de izole edilen ajanlar**

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
<b>Gram pozitif</b>	<b>33</b>	<b>56,9</b>
KNS	28	48,3
Enterokok	3	5,2
Staf. Aureus	1	1,7
Streptokok	1	1,7
<b>Gram negatif</b>	<b>29</b>	<b>50</b>
Klebsiella spp.	14	24,1
Enterobacter spp.	5	8,6
Acinetobacter spp.	4	6,9
P. Aurigenosa	2	3,4
Serratia spp.	1	1,7
E. Coli	1	1,7
S. maltophilia	1	1,7
Proteus spp.	1	1,7
<b>Funguslar</b>	<b>5</b>	<b>8,6</b>
Candida spp.	5	8,6
<b>Polimikrobiyal</b>	<b>9</b>	<b>15,5</b>
KNS+Klebsiella spp.	2	1,7
Klebsiella spp+Proteus spp.	1	1,7
Enterobacter spp+Klebsiella spp.	1	1,7
KNS+Acinetobacter spp.	1	1,7
Enterokok+Acinetobacter spp.	1	1,7
KNS+Enterobacter spp.	1	1,7
Enterobacter spp+Klebsiella spp+	1	1,7
S. Maltophilia		
Enterokok+Klebsiella spp.	1	1,7

**Tablo 9 Sıklık sırasına göre izole edilen ajanlar**

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
KNS	28	48,3
Klebsiella spp.	14	24,1
Enterobacter spp.	5	8,6
Candida	5	8,6
Acinetobacter spp.	4	6,9
Enterococcus spp.	3	5,2
P. Aurigenosa	2	3,4
S. Aureus	1	3,4
Serratia	1	3,4
E. Coli	1	1,7
Serratia spp.	1	1,7
S. maltophilia	1	1,7
S. pnemonia	1	1,7

#### 4.4. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimi İçin Tek Değişkenli Analizde İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Olası Risk Faktörleri

KDE gelişimi açısından anlamlı bulunan faktörler tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10** Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler

	P değeri
Steroid tedavisi	0,03
Probiyotik tedavisi	<0,001
Çinko tedavisi	<0,001
Multivitamin tedavisi	0,001
Küçük yaş	0,013
Düşük kilo	<0,001
Pnömoni tanılı yatış	0,024
KKH tanılı yatış	<0,001
Kronik hastalık varlığı	0,03
Genetik sendrom varlığı	<0,001
Nörolojik hastalık varlığı	0,004
Metabolik hastalık varlığı	0,02
Hipoalbuminemi varlığı	0,023
Acil servis dışı kabul	0,32
SVK uygulanması	<0,001
Femoral kateter takılması	<0,001
Mekanik ventilasyon uygulaması	<0,001
YBÜ'de yatış süresi	<0,001
Hastanede yatış süresi	<0,001

KKH: Konjenital Kalp Hastalığı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

SVK: Santral Venöz Kateter

#### 4.5. Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İçin Olası Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Tek değişkenli analizlerde KDE gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilen tüm değişkenler (yaş, kilo, YBÜ'de yatış süresi, pnömoni tanısıyla yatış, altta yatan KKH, genetik sendrom, nörolojik hastalık, metabolik hastalık varlığı, SVK takılması, mekanik ventilasyon süresi, steroid, çinko, multivitamin, probiyotik tedavisi verilmesi) lojistik regresyon modeline alındı. Analiz sonucunda genetik sendrom varlığının nozokomiyal KDE riskini 4,92 kat artırdığı gözlemlendi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan diğer faktörler çoklu lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunmadı (Tablo 11).

**Tablo 11 Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörlerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi**

<b>Risk faktörü</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>%95 CI</b>	<b>p değeri</b>
Yaş	0,977	0,950-1,005	>0,05
Kilo	1,112	0,925-1,252	>0,05
YBÜ’de yatış süresi	1,175	1,094-1,261	<0,001
Pnömoni tanısıyla yatış	0,603	0,185-1,963	>0,05
Altta yatan KKH varlığı	2,472	0,565-10,815	>0,05
Genetik sendrom varlığı	4,920	1,298-18,650	0,014
Metabolik hastalık varlığı	2,457	0,444-13,593	>0,05
SVK takılması	0,903	0,143-5,713	>0,05
Mekanik ventilasyon süresi	1,038	1,000-1,077	>0,05

KKH: Konjenital Kalp Hastalığı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

SVK: Santral Venöz Kateter

#### **4.6. Antibiyotik Duyarlılıkları**

Çalışmamızda saptanan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları tablo 12’de belirtilmiştir.

**Tablo 12 Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık yüzdeleri**

	KNS (n=28)	Klebsiella spp (n=14)	Enterobacter spp (n=5)	Acinetobacter spp (n=4)	Enterococcus spp (n=3)	Pseudomonas spp (n=2)	S. Aureus (n=1)	Serratia spp (n=1)	E. Coli (n=1)	Proteus spp (n=1)
Amikasin	--	28,5	40	50	--	50	--	--	100	--
Ampisilin	0	7,1	0	--	66,6	--	--	0	0	100
Penisilin	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--
Linezolid	93,1	--	--	--	100	--	100	--	--	--
İmipenem	--	85,7	100	75	--	0	--	100	100	100
Seftazidim	--	42,8	80	75	--	100	--	100	0	100
TMP-SMX	31	50	80	75	--	--	100	0	100	--
Siprofloksasin	24,1	71,4	100	75	33,3	100	--	100	100	100
Gentamisin	20,7	71,4	80	50	100	100	100	100	100	100
Piperasilin	--	--	--	50	--	100	--	--	--	--
Vankomisin	96,5	--	--	--	100	--	100	--	--	--
Klindamisin	13,8	--	--	--	--	--	100	--	--	--
Sefotaksim	--	50	80	--	--	--	--	100	0	100
Eritromisin	0	--	--	--	33,3	--	100	--	--	--
Piperasilin-tazobactam	--	28,5	0	75	--	100	--	--	0	--

## 5. TARTIŞMA

Hastane ilişkili enfeksiyonlar artmış morbidite ve mortalitenin, uzamış hastanede yatış süresinin ve maliyet artışının önemli nedenlerindendir<sup>20, 73</sup>. Yoğun bakım üniteleri uygulanan invaziv girişimlerin sıklığı nedeniyle hastane enfeksiyonları gelişimi açısından en riskli bölümler arasında yer almaktadır. Bu tez çalışmasında çocuk yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu epidemiyolojisinin insidans, risk faktörleri, patojen dağılımı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri, taburculuk şekilleri irdelenerek saptanması amaçlandı.

Çocuk yoğun bakım üniteleri hastaların yaşının yanısıra birçok yönden erişkin YBÜ'lerden farklıdır. Medikal ve cerrahi olarak ayırmak için çok az hasta olduğundan genellikle multidisiplinerdir. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki çocukların birçoğu başarılı bir tedavinin ardından normal hayata dönebilmektedir. Bu hasta popülasyonunda nozokomiyal enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebini oluşturmaktadır<sup>3</sup>.

Hastanedeki yatakların yaklaşık %10'unu oluşturan yoğun bakım üniteleri, tüm hastane enfeksiyonlarının %20–25'inin ortaya çıktığı birimlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonu riski hastanenin diğer servislerine göre 8–10 kat daha fazladır. Buna rağmen literatürde, çocuk yoğun bakım ünitelerinde hastane ilişkili KDE'leri inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur<sup>74</sup>.

Kan dolaşımı enfeksiyonları erişkin ve çocuk YBÜ'de önemli hastane enfeksiyonlarındandır. Literatürde kullanılan süreyans metodları ve çalışmaların süresine bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmaktadır. İspanya'da yapılan prospektif bir çalışmada nozokomiyal KDE insidansı 15/1000 hasta günü<sup>1</sup>, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 14,3/1000 hasta günü<sup>75</sup>, NNIS verilerine göre ise nozokomiyal enfeksiyon gelişme hızı 14,1/1000 hasta günü saptanmıştır<sup>3</sup>. Çalışmamızda ise KDE insidans yoğunluğu literatürle uyumlu olarak 1000 hasta günü için 14,7 bulunmuştur. Hemşire başına en fazla iki hasta olması, kateter ilişkili KDE'yi önlemek için kateter takılırken ve günlük bakımlarda bariyer önlemlerine uyulması, kateter gerekliliğinin günlük tartışılması kan dolaşımı enfeksiyonlarının literatürle uyumlu olmasının nedenlerindendir.

ABD’de St. Louis Çocuk Hastanesinde 10 ayda 911 çocuk hastada yapılan prospektif çalışmada yatıştan ortalama 11,7 gün sonra <sup>5</sup>, bu çalışmanın devamı niteliğinde olan iki yıllık prospektif çalışmada ise 13,4±11,5 gün sonra KDE geliştiği saptanmıştır <sup>46</sup>. Ünitimizde YBÜ’ye yatıştan ortalama 24,5±21 gün, ortanca 16,5 gün sonra KDE geliştiği gözlenmiştir. Literatürdekinden daha uzun sürede enfeksiyon gelişmesi de ünitimizde enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkatle uyulmasının sonucudur.

Çocuklarda yüksek oranda SVK kullanımına bağlı olarak en sık görülen KDE tipi primer enfeksiyonlardır. Finlandiya’da 8 yıllık veriler taranarak yapılan retrospektif çalışmada KDE’lerin %95’inin primer enfeksiyon olduğu, bunların da %75’inin SVK ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>76</sup>. Ünitimizde kan dolaşım enfeksiyonların %86’sı primer, %14’ü sekonder KDE olarak bulunmuştur. Bunun nedeni de ÇYBÜ’de bakteriyeminin en sık kaynağının SVK’lar olmasıdır.

1 yaş ve altındaki bebeklerde immun sistemin tam olarak gelişmemesine bağlı olarak nozokomiyal enfeksiyonlar daha fazla görülmektedir. Grisar-Soen ve arkadaşlarının Polonya’da yaptığı retrospektif çalışmada KDE geçiren hastaların %58,8’inin 1 yaşının altında olduğunu saptanmıştır <sup>31</sup>. ABD’de 61 pediatrik YBÜ’de 110,709 hasta üzerinde yapılan sürveyans çalışmasında 6290 nozokomiyal enfeksiyon tespit edilmiş, nozokomiyal enfeksiyon dağılımı 2 ay ve altında %18, 2 ay ile 1 yaş arası %39, 1 ile 5 yaş arası %17, 5 ile 12 yaş arası %15, >13 yaş %11 olarak saptanmıştır <sup>3</sup>. Öte yandan ABD’de St Louis Çocuk Hastanesinde farklı zaman dilimlerinde yapılan iki çalışmada hasta yaşı ve cinsiyeti ile KDE gelişimi riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır <sup>5, 46</sup>. Çalışmamızda KDE geçiren hastaların ortanca yaşı 10 ay, NE geçirmeyen hastaların ortanca yaşı 23 ay saptanmıştır. Bu sonucun elde edilmesinde, küçük yaş grubunda immun sistemin tam gelişmemiş olmasının katkısı büyüktür. Ayrıca çalışmamızda konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalık gibi kronik hastalıklar küçük yaş grubundaki hastalarda daha sık eşlik etmektedir. Cinsiyet ele alındığında enfeksiyon gelişme riski bakımından kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda düşük kilolu hastalarda nozokomiyal KDE riskinin daha fazla olduğu saptandı. İspanya’da García-Teresa ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli

prospektif çalışmada düşük kilo varlığı (<8 kg) kateter ilişkili enfeksiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur <sup>42</sup>. Nozokomiyal KDE'nin düşük kilolu hastalarda daha sık görülmesinin nedeni hem hasta yaşının küçük olması hem de malnütrisyon olabilir. Her iki durum da immun sistemin baskılanmasına neden olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Ayrıca malnütrisyonlu hastalarda gerek periferik damaryolu açılmaması gerekse olası parenteral beslenme gereksinimi nedeniyle artmış SVK kullanımı kateter ilişkili KDE riskini artıran faktörlerdir.

Çalışmamızda acil servisten kabul edilen hastalarda nozokomiyal KDE riskinin daha düşük olduğu saptandı. McCusker ve ark. çalışmasında aynı hastanede başka bir servisten kabul edilen hastalarda nozokomiyal enfeksiyon riski 2 kat daha yüksek saptanmıştır <sup>77</sup>. Bu fark acil servisten kabul edilen hastaların genellikle altta yatan hastalığının bulunmaması, evden gelmesiyle açıklanabilir. Başka servis ve hastanelerden kabul edilen hastalarda toplam hastanede yatış süresi arttıkça nozokomiyal enfeksiyon gelişimi riski de artmaktadır.

Hastaların yatış tanıları da enfeksiyon gelişim riskini belirlemede önemlidir. Urrea ve arkadaşlarının Barselona'da yaptığı prospektif sürveyans çalışmasında kardiyak cerrahi geçirenlerde ve travma hastalarında nozokomiyal KDE insidansı yüksek saptanmıştır <sup>1</sup>. Çalışmamızda pnömoni tanısıyla veya KKH tanısıyla ÇYBÜ'ye yatan hastalarda KDE riskinin arttığı, travma nedeniyle yatanlarda nozokomiyal KDE riskinin artmadığı saptanmıştır. YBÜ'ye yatış endikasyonu olacak kadar ağır pnömoni geçiren hastalarda altta yatan immun yetmezlik tablosu sözkonusu olabilir.

Altta yatan hastalıklar hem immün sistemi zayıflatarak hem de uzamış hastanede yatış sürelerine neden olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Çalışmamızda kronik hastalık varlığı KDE gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Gray ve arkadaşlarının yaptığı sürveyans çalışmasında 3 yılda 131 KDE epizotu tespit edilmiş, bu hastaların %87'sinde kronik hastalık (%60,3'ü konjenital hastalıklar) saptanmıştır <sup>49</sup>. Literatürde hematoloji-onkoloji hastalarında, transplantasyon yapılan hastalarda, immun supresif kullananlarda nozokomiyal KDE riski yüksek bulunmuştur enfeksiyon oranının yüksek olduğu saptanmıştır <sup>5, 31, 76</sup>. Elward ve ark. yaptığı prospektif kohort çalışmasında KKH, büyüme ve gelişme geriliği, genetik sendrom varlığı ile nozokomiyal KDE arasında anlamlı ilişki saptamış, genetik sendrom varlığı bağımsız risk faktörü olarak

belirlenmiştir <sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda altta yatan hastalıklar ayrı ayrı ele alındığında KKH, metabolik hastalık, nörolojik hastalık varlığı tek değişkenli analizde risk faktörü olarak saptandı. Genetik sendrom varlığı ise hem tekli hem de çoklu analizde anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu. Genetik sendrom varlığının KDE gelişimini 4,9 kat arttırdığı saptandı. Bu hastalarda eşlik eden bilinen veya bilinmeyen immün yetmezlikler olabilir, bu da enfeksiyon riskini artırabilir. KKH, nörolojik hastalık, metabolik hastalığı olanların yaşa göre ağırlıkları genellikle düşük olduğu için nozokomiyal enfeksiyon sıklığı daha fazladır. Yine kronik hastalarda damaryolu problemi olması nedeniyle SVK kullanımı daha fazladır, bu da enfeksiyon riskini arttırmaktır. Ayrıca bu hastaların savunma fonksiyonlarının etkilenmiş olması, eşlik eden hastalıkları nedeniyle yatarak tedavi gereksinimlerinin daha sık ve uzun sürmesi, invaziv işlemlere daha fazla ihtiyaç duyulması NE riskini artırmaktadır.

Serum albümin düzeyi vücuttaki protein dengesinin önemli bir göstergesidir. Albümin vücuttaki total plazma proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturur, kolloid ozmotik basıncı ve aynı zamanda enflamatuvar yanıtı düzenler. Hipoalbüminemi yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan bir sorundur <sup>52</sup>. Powe ve arkadaşlarına ait United States Renal Data System (USRDS) verilerine dayanarak rapor edilen ve 7 yıl içinde septisemi gözlenen 4005 hemodiyaliz hastasının değerlendirildiği çalışmada, 3,5 g/dl'nin altındaki serum albümin düzeylerinde %66 daha fazla bakteriyemi gözlendiği, düşük serum albümin düzeyinin bakteriyemi için majör risk faktörü olduğu bildirilmiştir <sup>78</sup>. Bizim çalışmamızda da KDE gelişen hastalarda hipoalbüminemi varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hipoalbüminemi, konak savunma mekanizmasını olumsuz etkileyerek enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca negatif akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyon anında düşme göstermektedir. Çalışmamızda pozitif kültürden önceki 48 saat içerisindeki albümin düzeyi alındığı için bu düşüklük albüminin negatif akut faz reaktanı olmasıyla ilişkilendirildi.

Çalışmamızda YBÜ'de kalış süresinin uzaması KDE gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı. Yoğun bakım ünitesinde geçirilen her yeni günün KDE riskini 1,17 kat artırdığı görüldü. Yogaraj ve ark. ABD'de yaptığı prospektif kohort çalışmada YBÜ'de ve hastanede yatış süresi uzadıkça enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir <sup>5</sup>. Grisaru-Soen ve arkadaşlarının 2000-2003 yılları arasında Polonya'da yaptığı



retrospektif çalışmada bir ay ve üzerinde yatış süresinin nozokomiyal KDE gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir <sup>31</sup>. NNIS'in 164,672 erişkin ve çocuk hastada yaptığı bir çalışmada ortalama YBÜ'de kalış süresi ile enfeksiyon oranı arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır <sup>13</sup>. YBÜ'de kalış süresinin uzunluğu YBÜ'de edinilmiş enfeksiyonlar açısından en önemli risk faktörlerindedir. YBÜ'de kalış süresinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmakla birlikte YBÜ ilişkili enfeksiyonlar da hastanede kalış süresini uzatmaktadır. YBÜ'de kalış süresi uzadıkça uygulanan invaziv girişimler artmaktadır. Ayrıca yetersiz beslenme söz konusu ise malnütrisyon gelişmekte bu da immün sistemi baskılamaktadır. Öte yandan patojen mikroorganizmalarla karşılaşma riski de artmaktadır.

İnvaziv girişimler konak doku bütünlüğünü bozarak nozokomiyal enfeksiyon riskini artıran en önemli faktörlerdendir <sup>79</sup>. Çalışmamızda YBÜ ilişkili KDE gelişimi ile ilişkisi araştırılan invaziv tedavi ve işlemlerden SVK kullanımı ve mekanik ventilasyon risk faktörü olarak saptanmıştır. Elward ve ark. çalışmasında SVK kullanımı, aynı anda birden fazla SVK kullanımı ile KDE gelişimi arasında ilişkili saptanmıştır <sup>46</sup>. Graskoph ve arkadaşlarının ABD'de 31 hastanede yaptığı nokta prevelans çalışmasında SVK varlığı ve mekanik ventilasyon uygulamasının nozokomiyal enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir <sup>4</sup>. NNIS raporlarına göre KDE geçiren çocuk hastaların %91'inde SVK mevcuttur <sup>3</sup>. Çocuk hastalarda arteriyel kateter ilişkili enfeksiyonlarla ilgili yapılan prospektif çalışmalarda; Furfaro ve ark. ÇYBÜ'de takılan 340 arteriyel kateterin sadece %3'ünde lokal enfeksiyon veya KDE saptamıştır <sup>80</sup>. Elward ve ark. ise arteriyel kateter kullanımını nozokomiyal KDE gelişimi için risk faktörü olarak belirlemiştir <sup>46</sup>. Hastalara mümkün olan en az sayıda invaziv girişim yapılması enfeksiyon kontrolü için ünitemizde de önemli politikalardandır.

Bir çok çalışmada kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi için en sık enfeksiyon kaynağı damar içi kateterler olarak belirtilmiştir <sup>1, 4, 5, 28, 46, 51</sup>. Ahmed ve ark. tüm SVK'ların %3-%8'inde kateter ilişkili KDE geliştiğini belirtmiştir <sup>29</sup>. İsviçre'de Appelgren ve ark. SVK kullanımını YBÜ'de edinilmiş KDE için bağımsız risk faktörü olarak bildirmiş ve SVK kullanımının enfeksiyon riskini 20,8 kat arttırdığını rapor etmiştir <sup>45</sup>. Krishnaiah ve ark. başka hastanelerden kabul edilen hastalarda, transporttan önce takılan SVK varlığında KDE riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir <sup>81</sup>. Bizim

çalışmamızda da SVK varlığı KDE gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Kateter takılırken antisepsi kurallarına uyulması, kateter takımı oluşturulması, kateterlerin günlük bakımında ve her türlü kateter işleminde (kan alma, sıvı ve ilaç tedavisi uygulama) titiz davranılması ile SVK ilişkili KDE sıklığı azaltılabilir.

Çalışmamızda femoral kateter takılan hastalarda KDE riski juguler ve subklaviyen kateter takılanlara göre yüksek saptanmıştır. Literatürde bebek ve çocuklarda femoral giriş yeri varlığında diğer santral venlere göre enfeksiyon açısından risk artışı olmadığı belirtilmektedir <sup>7, 82-84</sup>. Vekataraman ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde femoral kateterizasyonun çocuklarda güvenli olduğu ve enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir <sup>85</sup>. Erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda ise femoral kateter varlığının enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir <sup>86-89</sup>. Çalışmamızda pek çok pediatrik çalışmanın aksine femoral girişim daha riskli bulunmuştur. Bunun nedeni kateter kontaminasyonu olduğu kadar kateter takılma tekniği de olabilir.

Mekanik ventilasyon uygulaması pnömoni başta olmak üzere YBÜ ilişkili enfeksiyonlara zemin hazırlar <sup>2</sup>. Avrupa YBÜ'lerinde yapılan "European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC)" çalışmasında mekanik ventilasyonun YBÜ ilişkili enfeksiyon riskini 1,35 kat artırdığı bildirilmiştir <sup>90</sup>. Literatürde pek çok çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonların daha fazla görüldüğü gösterilmiştir <sup>4, 51, 91</sup>. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimine etki eden risk faktörlerini araştıran çalışmalarda da mekanik ventilasyon uygulanması bir risk faktörü olarak bulunmuştur <sup>31, 75, 92</sup>. Blot ve ark. ise kateter ilişkili KDE geçiren hastalarda mekanik ventilasyon süresinin uzadığını göstermiştir <sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda da mekanik ventilasyon uygulamasının KDE riskini artırdığı bulunmuştur. Bunun nedeni mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların genellikle daha kritik hastalar olması olabilir. Ayrıca mekanik ventilasyon, ventilatör ilişkili pnömoni riskini, bu da sekonder bakteriyemi riskini artırabilir.

Kan transfüzyonunun immüsupresyon yaptığı bilinmektedir. Elward ve ark.'nın yaptığı prospektif vaka kontrol çalışmasında kan dolaşım enfeksiyonu gelişiminden önce transfüzyon varlığı KDE gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiş, hastaya verilen her bir ünite eritrosit süspansiyonunun riski 1,2 kat artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca transfüzyonun koagülaz negatif bakteriyemi gelişiminin 11,5, gram-negatif bakteriyemi

gelişimini 7,4 kat arttırdığı rapor edilmiştir <sup>46</sup>. Van der Wal ve ark. ÇYBÜ’de yaptığı çalışmada lökosit indirgenmiş kan ürünleri ile transfüzyonun nozokomiyal enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir <sup>51</sup>. Bizim çalışmamızda ise kan transfüzyonu ile nozokomiyal KDE gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni ünitemizde transfüzyonlarda büyük çoğunlukta lökosit indirgenmiş eritrosit süspansiyonu kullanımı olabilir.

Kortikosteroidler ve diğer immünsüpressif ajanlar konak savunmasını bozar ve enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar. Çalışmamızda steroid kullanan hastalarda YBÜ’de edinilmiş kan dolaşım enfeksiyonunun daha fazla görüldüğü saptandı. Elward ve ark. da steroid kullanımının ÇYBÜ’de nozokomiyal sepsis riskini artırdığını göstermiştir <sup>46</sup>. Steroidler ve immün sistemi baskılayan diğer ilaçlar hem enfeksiyonlara konak savunmasını azaltmakta hem de iyileşmeyi geciktirmektedir.

Glutaminin vücudun strese yanıtında anahtar rol oynayan farmakolojik bir besin (farmakonutrient) olduğu gösterilmiştir. Glutamin hücre ve dokuları direk olarak hasardan korur, inflamasyonu uyarır, metabolik fonksiyonların sürdürülmesini sağlar <sup>93</sup>. Ayrıca enteral glutamin desteği, tip 1 T lenfosit yanıtının sürdürülmesini sağlar <sup>94</sup>. Van den Berg ve ark. çalışmasında glutaminle zenginleştirilmiş gıda ile beslenen preterm bebeklerde enfeksiyöz morbiditenin azaldığı gösterilmiştir <sup>95</sup>. Bizim çalışmamızda glutamin ile nozokomiyal KDE arasında ise ilişki saptanmadı.

Çinko eksikliği timik atrofi, lenfopeni, hücre ve antikor aracılı yanıtın azalması ve enfeksiyon süresinin uzamasına neden olur <sup>96</sup>. Kritik hastalığın indüklediği lenfopeni hipoprolaktinemi, çinko, selenyum ve aminoasit eksiklikleri ile ilişkili olabilir <sup>48</sup>. Carcillo ve ark. çalışmasında immün supresif çocuklarda diyeteye ilave çinko, glutamin, selenyum eklemenin esansiyel aminoasitleri içeren whey proteini eklemeye karşılaştırıldığında NE gelişimi riskini azaltabileceği gösterilmiştir <sup>48</sup>. Bizim çalışmamızda çinko, multivitamin alan hastalarda nozokomiyal sepsisin daha fazla görüldüğü saptandı, bu ise nozokomiyal sepsis geçiren hastaların hastalıklarının ciddiyeti nedeniyle tedavilerine multivitamin, çinko eklenmesi ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde preterm bebeklerde probiyotik kullanımının nozokomiyal sepsis ve nekrotizan enterokolit riskini azalttığı ile ilgili pek çok çalışma vardır <sup>97-99</sup>. Kumar ve ark. çalışmasında ÇYBÜ’de probiyotik verilen hastalarda gastrointestinal kandida

kolonizasyonunun ve kandidürinin daha az görüldüğü ancak iki grup arasında kandidemi prevalansı açısından fark olmadığı saptanmıştır<sup>100</sup>. Probiyotik kullanımının en sık rapor edilen yan etkisi bakteriyemi, fungemi, sepsis gelişimidir<sup>101</sup>. Çalışmamızda nozokomiyal KDE, probiyotik alan hastalarda almayanlara göre daha fazla görülmektedir. Bu da probiyotik tedavisinin özellikle enfeksiyon gelişme riski yüksek olan kritik hastalara başlanması ile ilişkili olabilir.

Kültürlerde; *S. epidermidis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *P. aeruginosa* ve *Enterococcus faecalis* santral venöz kateterlerde kolonizasyon oluşturabilen mikroorganizmalar olmaları nedeni ile sık saptanmaktadır<sup>102</sup>. NNIS verilerine göre en sık KDE etkeni KNS (%38) ikinci sıklıkta gram-negatif aerobik basillerdir (%25) (en sık *Enterobacter* spp.). Urrea ve ark. çalışmasında en sık etken KNS (%82,1) olarak belirlenmiştir<sup>1</sup>. Singh-Naz ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada ise en sık görülen ajan gram negatif mikroorganizmalardır<sup>43</sup>. Son yıllarda *Candida* spp'ye bağlı KDE'de artış görülmektedir. Kandidemi için risk faktörleri daha önceden kolonizasyon varlığı, YBÜ'de uzamış yatış süresi, SVK varlığı, parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, hastalığın yaygınlığı, genellikle birini antianaerobik etkinliği olan bir antibiyotik oluşturduğu uzamış antibiyotik kullanımınıdır<sup>103</sup>. Becerra ve ark. çalışmasında ÇYBÜ'de SVK'sı olan hastalarda en sık izole edilen ajan *Candida* spp'dir (%41), ikinci sıklıkta KNS görülmektedir (%17)<sup>28</sup>. Literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da YBÜ'de edinilmiş KDE kan kültürlerinde etkenlerinin sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; en sık izole edilen ajanlar koagülaz negatif stafilocoklar (%48,3), *Klebsiella* spp (%24,1), *Candida* spp. (%8,6) ve *Enterobacter* spp. (%8,6) idi. Hastaların %15,5'inde polimikrobiyal KDE saptandı. Koagülaz negatif stafilocokların sık görülmesinin nedeni kateter ilişkili KDE'de en sık etken olması ve YBÜ'lerde de SVK kullanımının fazla olması olabilir.

Birçok çalışmada KDE gelişen hastalarda YBÜ'de kalış süresinin belirgin olarak uzadığı bulunmuştur<sup>10, 45, 104, 105</sup>. Apostolopoulou ve arkadaşlarının medikal ve cerrahi yoğunbakım ünitelerinde yaptıkları retrospektif çalışmada KDE gelişen hastaların, KDE gelişmeyen hastalara göre daha uzun süre YBÜ'de kaldığı gösterilmiştir<sup>75</sup>. Urrea ve ark. yaptığı prospektif sürveyans çalışmasında nozokomiyal enfeksiyon geçiren hastalarda hastanede yatış süresi geçirmeyenlere göre daha uzun saptanmış, altta yatan hastalığın

ciddiyetinin de bu uzamaya neden olabileceği belirtilmiştir <sup>1</sup>. Çalışmamızda da kan dolaşım enfeksiyonu gelişen hastalarda YBÜ’de ortalama yatış süresi kontrol grubundan yaklaşık 6 kat daha fazla bulundu. Geçirilen her yeni enfeksiyon yeni tedavi gereksinimleri anlamına gelmektedir. Bu da yatış süresini uzatmaktadır.

Hastalarda nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon gelişiminin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır <sup>104-106</sup>. Yogaraj ve ark. çalışmasında enfeksiyon ilişkili kaba mortalite hızı %19,2 saptanmıştır <sup>5</sup>. Becerra ve ark. NE varlığını artmış mortalite ile (%38,2’ye %20,4) ilişkili bulmuştur <sup>28</sup>. Çalışmamızda nozokomiyal KDE ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttu. Bu çalışma altı yataklı bir üçüncü basamak hastanede yapıldı, dolayısıyla sonuçları farklı hasta popülasyonları ve klinik pratikleri olan hastanelere genellenemez. Retrospektif bir çalışma olduğu için risk faktörü olduğu literatürde belirtilen, başvuru anında hastanın kritikliğini gösteren bazı ölçütler değerlendirilemedi, kateter takılırken gerekli antisepsi sağlanması gibi soruların yanıtı alınamadı. Santral venöz kateter günü hesaplanamadığından insidans analizinde sadece 1000 hasta günü için enfeksiyon sayısı değerlendirilebildi.

## SONUÇ

Bu araştırmada 01.01.2011-01.01.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 48 saatten daha uzun süre yatan 252 hastanın dosya notları, epikrizleri, hemşire gözlem formları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiş, 58 hastanın nozokomiyal KDE geçirdiği; 172 hastanın ise herhangi bir nozokomiyal enfeksiyon geçirmediği gözlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde küçük yaş ve düşük kilolu hastalarda, pnömoni veya KKH tanısıyla yatanlarda, altta yatan KKH, genetik sendrom, nörolojik hastalık, metabolik hastalık varlığında, SVK veya mekanik ventilasyon varlığında, steroid, çinko, multivitamin veya probiyotik tedavisi verilen hastalarda nozokomiyal KDE’nin daha fazla görüldüğü saptandı. Çok değişkenli analizlerde genetik sendrom varlığının nozokomiyal KDE riskini 4,9 kat artırdığı, YBÜ’de geçirilen gün sayısı arttıkça riskin

1,17 kat arttığı gözlemlendi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan diğer faktörler çoklu lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonu mortalite ve morbiditesi yüksek olan, hastanede yatış süresini uzatan ve tedavi maliyetini arttıran bir klinik tablodur. Çalışmamızda YBÜ’de kan dolaşım enfeksiyonu gelişimine etki eden bazı risk faktörleri tespit edildi. Bu risk faktörlerinden bazıları hastaya ait değiştirilemez unsurlarken, bir kısmı YBÜ’de yattığı süre içerisinde gelişen ve değiştirilebilir risk faktörleridir.

#### Hastaya ait değiştirilemez risk faktörleri

- Yaş
- Kilo
- Yatış nedeni (pnömoni, konjenital kalp hastalığı)
- Altta yatan hastalık varlığı (konjenital kalp hastalığı, genetik sendrom, nörolojik hastalık ve metabolik hastalık)

#### YBÜ’de yattığı süre içerisinde uygulanan ve değiştirilebilir risk faktörleri

- SVK varlığı
- Mekanik ventilasyon uygulanması
- Steroid kullanımı

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında SVK varlığının kan dolaşım enfeksiyonu gelişimini arttırdığı görüldü. Bu nedenle kateter takılma endikasyonları titizlikle konulmalı, kateter takılması esnasında optimal steril bariyer önlemlerine uyulmalı ve kateter bakımı esnasında el hijyenine sıkıca uyulmalıdır. Kateter gereksinimi sona erdiğinde hemen çıkarılması gerekliliği üzerinde ısrarla durulmalı bu konuda sağlık personeli hizmet içi eğitimler ile sürekli bilgilendirilmelidir. Steroid tedavisi endikasyonları dikkatle konulmalı, tedavi esnasında gelişecek immun yetmezlik durumu akılda tutularak izolasyon önlemlerine uyulmasına dikkat edilmelidir. Uygun endikasyonlarda non invaziv ventilasyon, invaziv ventilasyona tercih edilmelidir. Mekanik ventilasyon süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Çalışmamızda saptanan değiştirilebilir risk faktörleri azaltıldığı takdirde hastalarda kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi azalacak böylece hem mortalite hem de tedavi maliyeti azaltılmış olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):490-494.
2. Akalın H. Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonları: Risk Faktörleri ve Epidemiyolojisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5(1): 5-16.
3. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999;103(4):e39.
4. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002;140(4):432-438.
5. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002;110(3):481-485.
6. White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(4):464-468.
7. de Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3):329-339.
8. Rosenthal VD. Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1899-1907.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR* 41(42): 783-7, 1992.
10. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):976-981.
11. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):868-872.
12. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1591-1598.

13. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991;91(3B):185S-191S.
14. 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(6):477-487.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-140.
16. Examples of clinical definitions for catheter-related infections. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a2.htm>.
17. Tabak F. Yoğun Bakım İnfeksiyonları: Tanımlar ve Epidemiyoloji. Ed: Köksal İ, Çakar N, Arman D, Yoğun Bakım İnfeksiyonları. s. 46, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005.
18. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1068-1078.
19. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. Ed: Wenzel RP, Prevention and Control of Nosocomial infections pp. 711-769, Williams-Wilkins, Baltimore, USA, 1997.
20. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1994;271(20):1598-1601.
21. Smith MJ. Catheter-related bloodstream infections in children. *Am J Infect Control.* 2008;36(10):S173 e171-173.
22. Sancho S, Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Gonzalez R, Nogueira JM. Impact of nosocomial polymicrobial bloodstream infections on the outcome in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1791-1796.
23. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2003;19(3):413-440, viii.
24. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8.
25. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666-688.
26. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(4):260-263.
27. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1191-1197.
28. Becerra MR, Tantalean JA, Suarez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010;10:66.



29. Ahmed SS, McCaskey MS, Bringman S, Eigen H. Catheter-associated bloodstream infection in the pediatric intensive care unit: a multidisciplinary approach. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):e69-72.
30. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care*. 2011;15(2):R100.
31. Grisarú-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit*. 2007;13(6):CR251-257.
32. Rosenthal VD, Jarvis WR, Jamulitrat S, Silva CP, Ramachandran B, Duenas L, et al. Socioeconomic impact on device-associated infections in pediatric intensive care units of 16 limited-resource countries: international Nosocomial Infection Control Consortium findings. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):399-406.
33. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 4:S139-143.
34. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Matched case-control analysis of polymicrobial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(10):914-920.
35. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-317.
36. Köseoğlu Ö. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. *International Journal of Antimicrobial Agents* 17(6): 477-481, 2001.
37. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003;361(9374):2068-2077.
38. Biberöglü K. Yoğun bakım infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora Dergisi* 2(2): 79-84, 1997
39. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 10(3): 444-65, 1997.
40. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
41. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-10):1-29.
42. Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez MA, Roqueta-Mas J, Cambra-Lasaosa F, Concha-Torre A, et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):466-476.
43. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 1996;24(5):875-878.

44. Gilio AE, Stape A, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Troster EJ. Risk factors for nosocomial infections in a critically ill pediatric population: a 25-month prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(5):340-342.
45. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(6):710-719.
46. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(6):553-560.
47. Felmet KA, Hall MW, Clark RS, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol*. 2005;174(6):3765-3772.
48. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJ, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):165-173.
49. Gray J, Gossain S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(4):416-421.
50. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2302-2308; quiz 2309.
51. van der Wal J, van Heerde M, Markhorst DG, Kneyber MC. Transfusion of leukocyte-depleted red blood cells is not a risk factor for nosocomial infections in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):519-524.
52. Tamion F. [Albumin in sepsis]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2010;29(9):629-634.
53. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(4):236-248.
54. Öztürk R. Damar içi kateterlere bağlı enfeksiyonlar ve korunma. Doğanay M, Ünal S (edit). *Hastane Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:489-517.
55. Nahum E, Levy I, Katz J, Samra Z, Ashkenazi S, Ben-Ari J, et al. Efficacy of subcutaneous tunneling for prevention of bacterial colonization of femoral central venous catheters in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1000-1004.
56. Platt R, Goldman DA, Hopkins CC. Epidemiology of noscomial infections. Ed: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, *Infectious Disease*, Second edition, pp. 553-64, W.B. Saunders Company, Philadelphia USA, 1998.
57. Alp E. Hastane Enfeksiyonları Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Hastane Enfeksiyonları Kontrol Programı El Kitabı*: 5-7, 2012.
58. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2(4):182-7, 1998. .
59. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(3):157-163.
60. Trautner BW, Clarridge JE, Darouiche RO. Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low

- rates of blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(7):397-401.
61. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2275-2278.
  62. Isenberg HD. Blood culture. Ed: Isenberg HD, *Clinical Microbiology Procedures Handbook*; 2nd edition, volume 1, section 3.4.1.1-19, ASM press, Washington DC, USA. 2004.
  63. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA. Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA*. 2003;289(6):726-729.
  64. McBryde ES, Tilse M, McCormack J. Comparison of contamination rates of catheter-drawn and peripheral blood cultures. *J Hosp Infect*. 2005;60(2):118-121.
  65. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Jr Winn WC. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*; 5th ed. Philadelphia USA, 1997.
  66. Rosenthal VD, Pawar M, Leblebicioglu H, Navoa-Ng JA, Villamil-Gomez W, Armas-Ruiz A, et al. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) multidimensional hand hygiene approach over 13 years in 51 cities of 19 limited-resource countries from Latin America, Asia, the Middle East, and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(4):415-423.
  67. Joram N, de Saint Blanquat L, Stamm D, Launay E, Gras-Le Guen C. Healthcare-associated infection prevention in pediatric intensive care units: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2481-2490.
  68. Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):676-679.
  69. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(12):1231-1241.
  70. Miller MR, Griswold M, Harris JM, 2nd, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics*. 2010;125(2):206-213.
  71. Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, Morrison A, Rankin K, Nagy S. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003588.
  72. RP. G. *Surveillance of nosocomial infections*. . 4th ed. Philadelphia USA, : Lippincot-Raven Publishers; 1998.
  73. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121(2):182-205.
  74. Karaböcüoğlu M, Köroğlu T. *Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar*. Istanbul Tıp Yayınevi, 2008: 786-795
  75. Apostolopolou E, Katsaris G, Katostaras T. Risk factors for nosocomial bloodstream infections. *Br J Nurs*. 2003;12(12):718, 720-716.

76. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Vaara M, Saxen H. Nosocomial bloodstream infections in children: an 8-year experience at a tertiary-care hospital in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(11):1072-1075.
77. McCusker ME, Perisse AR, Roghmann MC. Severity-of-illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit patients. *Am J Infect Control.* 2002;30(3):139-144.
78. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int.* 1999;55(3):1081-1090.
79. Şevketoğlu E, Durdu B, Açıkgöz Ö, Günay L, Bulgur A, Çocuk Yoğun Bakım Birimi'nde girişimsel araç ilişkili hastane enfeksiyonları, Turk Arch Ped 2010; 45: 13-7.
80. Furfaro S, Gauthier M, Lacroix J, Nadeau D, Lafleur L, Mathews S. Arterial catheter-related infections in children. A 1-year cohort analysis. *Am J Dis Child.* 1991;145(9):1037-1043.
81. Krishnaiah A, Soothill J, Wade A, Mok QQ, Ramnarayan P. Central venous catheter-associated bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: effect of the location of catheter insertion. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):e176-180.
82. Casado-Flores J, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdivielso A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2(1):57-62.
83. Goldstein AM, Weber JM, Sheridan RL. Femoral venous access is safe in burned children: an analysis of 224 catheters. *J Pediatr.* 1997;130(3):442-446.
84. Stenzel JP, Green TP, Fuhrman BP, Carlson PE, Marchessault RP. Percutaneous femoral venous catheterizations: a prospective study of complications. *J Pediatr.* 1989;114(3):411-415.
85. Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr (Phila).* 1997;36(6):311-319.
86. Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(11):842-845.
87. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol.* 1990;28(11):2520-2525.
88. Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med.* 2002;30(2):454-460.
89. Lorente L, Villegas J, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2004;30(8):1681-1684.
90. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639-644.

91. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1482-1488.
92. Öztürk F, Gündeş S, Işık C. Nozokomiyal Bakteriyemili Hastalarda Risk Faktörleri, Etiyoloji ve İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 2008;42: 17-27.
93. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr.* 2007;98(2):237-252.
94. Boelens PG, Houdijk AP, Fonk JC, Puyana JC, Haarman HJ, von Blomberg-van der Flier ME, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases in vitro interferon-gamma production but does not influence the in vivo specific antibody response to KLH after severe trauma. A prospective, double blind, randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2004;23(3):391-400.
95. van den Berg A, van Elburg RM, Westerbeek EA, Twisk JW, Fetter WP. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(6):1397-1404.
96. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:277-298.
97. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Gallo E, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl 1:S31-33.
98. Garland SM, Tobin JM, Pirotta M, Tabrizi SN, Opie G, Donath S, et al. The ProPrems trial: investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. *BMC Infect Dis.* 2011;11:210.
99. Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int J Pediatr.* 2013;2013:874726.
100. Kumar S, Bansal A, Chakrabarti A, Singhi S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of candida colonization in a PICU-a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013;41(2):565-572.
101. Theodorakopoulou M, Perros E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. Controversies in the management of the critically ill: the role of probiotics. *Int J Antimicrob Agents.* 2013.
102. Vuong C, Otto M. Staphylococcus epidermidis infections. *Microbes and infection / Institut Pasteur.* 2002;4(4):481-489.
103. Marodi L, Johnston R. Invasive Candida species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:693 – 7.
104. Renaud B, Brun-Buisson C, Group IC-BS. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1584-1590.
105. Gupta A, Kapil A, Lodha R, Kabra SK, Sood S, Dhawan B, et al. Burden of healthcare-associated infections in a paediatric intensive care unit of a developing country: a single centre experience using active surveillance. *J Hosp Infect.* 2011;78(4):323-326.

106. Abramczyk ML, Carvalho WB, Carvalho ES, Medeiros EA. Nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in a developing country. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(6):375-380.



