

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMLARDA KAN DOLAŞIM  
ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTALARDA  
MALİYET ANALİZİ**

DR. MUNİR HANÇER

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NEDİM ÇAKIR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMLARDA KAN DOLAŞIM  
ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTALARDA  
MALİYET ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUNİR HANÇER

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NEDİM ÇAKIR

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	1
<b>SUMMARY</b> .....	2
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	3
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	6
<b>1. Enfeksiyon Kontrolünde maliyet analizi</b> .....	6
1.1 <i>Ek maliyet</i> .....	8
1.2 <i>Ek yatış süresi</i> .....	9
1.3 <i>Ek mortalite</i> .....	10
<b>2. Damar İçi Kataterlere Bağlı Enfeksiyonlar ve Korunma</b> .....	10
2.1 <i>Katater tipleri</i> .....	11
2.2 <i>Etiyoloji</i> .....	11
2.3 <i>Patogenez</i> .....	12
2.4 <i>Epidemiyoloji</i> .....	15
2.5 <i>Klinik</i> .....	19
2.6 <i>Tanı</i> .....	19
2.7 <i>Korunma</i> .....	23
<b>GEREÇ ve YÖNTEMLER</b> .....	29
<b>İstatiksel Analiz</b> .....	34
<b>BULGULAR</b> .....	36
<b>TARTIŞMA</b> .....	49
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	58
<b>KAYNAKLAR</b> .....	60

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Hastane Enfeksiyonlarının maliyetinde iyi ve zayıf tanımlanmış parametreler .....	7
<b>Tablo 2:</b> Hastane Enfeksiyonlarının neden olduğu ek maliyet örnekleri.....	8
<b>Tablo 3:</b> Hastane Enfeksiyonlarının neden olduğu ek yatış süresi .....	9
<b>Tablo 4:</b> Farklı ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonlarına atfedilen mortalite oranları.....	10
<b>Tablo 5:</b> Kateter tiplerine göre enfeksiyon sıklığı .....	16
<b>Tablo 6:</b> Farklı kateter tiplerinde sepsis riski.....	17
<b>Tablo 7:</b> Kateter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri.....	18
<b>Tablo 8:</b> Kateter ilişkili sepsisi düşündüren durumlar.....	19
<b>Tablo 9:</b> Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi için genel kurallar.....	24
<b>Tablo 10:</b> Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	37
<b>Tablo 11:</b> Kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenler ve sıklıkları.....	38
<b>Tablo 12:</b> Değişkenlerin iki grup arasında kan kültüründe üreme üzerine anlamlılık testi (t testi).....	39

<b>Tablo 13:</b> Yoğun bakım ünitelerinde ve hastanede kalış süreleri (t testi ).....	41
<b>Tablo 14:</b> Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen grupta kültür pozitiflik zamanı.....	42
<b>Tablo 15:</b> Gruplar arasında mortalite oranları (Ki kare testi).....	42
<b>Tablo 16:</b> Risk faktörü varlığının sağkalım üzerine etkileri ( Ki kare testi).....	44
<b>Tablo 17:</b> Risk faktörlerine maruz kalma sürelerinin sağkalım üzerine etkileri (t testi).....	45
<b>Tablo 18:</b> Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmiş ve gelişmemiş gruplarda maliyetin harcama kalemlerine göre dağılımı.....	48

## KISALTMALAR

**ABD, USA:** Amerika Birleşik Devletleri

**APACHE II skoru:** Acute Pysiology and Chronic Health Evaluation

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CFU:** Colony Forming Unit

**CI:** Confidence interval (Güven aralığı)

**DEÜTF:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

***E. coli:*** *Escherichia coli*

**EDTA:** Ethylenediaminetetraacetic acid

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**Gram (+):** Gram pozitif

**Gram (-):** Gram negatif

**GSBL:** Genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz

**HE:** Hastane enfeksiyonu

**Hz:** Hertz

**Ig G:** İmmunglobulin G

**Ig M:** İmmunglobulin M

**İQR:** İnterquartile range

**KDE:** Kan dolaşımı enfeksiyonları

**KİE:** Kataterle ilişkili enfeksiyon

**KİKDE:** Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

**KNS:** Koagülaz negatif stafilokoklar

***K. pneumoniae:*** *Klebsiella pneumoniae*

**µL:** Mikrolitre

**MRSA:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

**MDR:** Multidrug rezistans (Çoklu ilaç dirençli)

**NNIS:** National Nosocomial Infections Surveillance

**OR:** Odss ratio

**SAPS skoru:** Simplified Acute Physiology Score

***S. aureus:*** *Staphylococcus aureus*

**SCOPE:** Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance

**SD:** Serbestlik derecesi

***S. maltophilia:*** *Stenotrophomonas maltophilia*

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**Std. Deviation:** Standart deviation

**SVK:** Santral venöz katater

**TPN:** Total parenteral beslenme

**USG:** Ultrasonografi

**YBÜ:** Yoğun bakım üniteleri

**Vb:** Ve benzerleri

**VRE:** Vankomisine dirençli enterokoklar

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sundukları bilimsel, destekleyici ve verimli ortam için başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Nedim Çakır' a, değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Yüce, Doç. Dr. Nur yapar, Doç. Dr. Vildan Avkan Oğuz ve Öğr. Görev. Uzm. Dr. Ziya Kuruüzüm' e çok teşekkür ederim.

Tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar olan süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan tez danışman hocam Prof. Dr. Nedim Çakır' a canı gönülden teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Sema Alp Çavuş' a, asistan arkadaşlarım Dr. Oya Özlem Eren, Dr. Halil Aslan, Dr. Bengisu Ay, Dr. Sevil Sapmaz Karabağ, Dr. Eray Aktaş, Dr. Zeynep Karlıbaş, Dr. Kübra Demir, Dr. Yasemin Balbay, Dr. Gülhan Çallı ve Dr. Vecihe Dursun' a, kliniğimiz hemşire ve çalışanlarına tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen enfeksiyon kontrol hemşireleri Ülker Uysal, Nuray Sezer, Hülya Deniz'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez istatistiklerinin yapılmasında değerli mesaisinden zaman ayıran Dr. Refik Budak candan teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelebilmem için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan canım aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.



## **ÖZET**

### **YOĞUN BAKIMLARDA KDE GELİŞEN HASTALARDA MALİYET ANALİZİ**

HANÇER Munir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı/İZMİR

**Amaç:** Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ)'de yatan genel durumu ağır hastalarda ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır. Bu hastalarda yoğun kemoterapötik ilaç kullanımı yanında yoğun invaziv girişimler uygulanmaktadır. Bu çalışmada santral venöz kateter (SVK) kaynaklı primer KDE ile oluşan ek maliyeti, ek kalış süresini, ek mortalite oranlarının saptanması amaçlandı.

**Yöntem:** Mart 2006- Mart 2008 yoğun bakım ünitelerine yatan primer KDE gelişen hastalarda KDE insidansı, ek maliyet, ek kalış süresi, ek mortalite oranı, sağkalım ve KDE gelişimi üzerine risk faktörlerinin değerlendirildiği bir olgu kontrol çalışması yapıldı.

**Bulgular:** Hastane kaynaklı KDE kümülatif insidansı 13,8 ve insidans yoğunluğu 2,01 bulundu. KDE'ye atfedilen ortalama ek maliyet 14045,64 \$, t: 5,579, p=0.00 bulundu. Ek antibiyotik maliyeti toplam 68850,3 \$, günlük 4076 \$ saptandı. Kişi başına düşen maliyet 1275 \$, günlük 75,48 \$ olarak saptandı, t:9,28 p= 0,00. KDE gelişen grupta ortalama 15,61 gün (t=4.00 p= 0.00) kalış süresinde uzama saptandı. KDE'ye atfedilen olgu fatalite hızı % 15,2 bulundu. KDE gelişiminde lojistik regresyon analizi ile SVK uygulama süresi [ ( exp (B)) 0,837 (%95 CI=0,749- 0,936) ] ve Feeding uygulama süresi [ ( exp (B)) 0,841 ( %95 CI=0,781- 0,906 ) bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Sağkalım üzerine hemodiyaliz varlığı ([exp (B) ]= 2,919 (CI= 1,469- 5,800)) ve SVK uygulama süresi ([exp (B)]= 0,867 ( CI=0,825- 0,911) bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

**Sonuç:** Hastane kaynaklı SVK ilişkili KDE gelişen hastalarda maliyette artış, kalış süresinde uzama ve mortalite oranlarında artış olduğu saptandı. Bu sonuçlarla SVK takılırken maksimum koruyucu önlemlerin alınması ve periyodik kateter bakımının iyi yapılmasının nozokomiyal SVK ilişkili KDE'lerinin önlenmesi için gerekliliğini vurgulamaktadır

**Anahtar Kelimeler:** Santral venöz kateter, Yoğun bakım, Maliyet, KDE

## **SUMMARY**

### **THE COST ANALYSIS OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNITS**

HANCER Munir, Infectious Diseases and Clinical Microbiology / Dokuz Eylul University Faculty of Medicine. 35340, Inciralti, IZMIR

**Objective:** The nosocomial bloodstream infections (BSI's) causes serious medical conditions at critically ill patients at Intensive Care Units (ICU's). Besides numerous chemotherapeutics, these critically ill patients are exposed to several invasive procedures. In this study, we aimed to emphasize the additional cost; prolonged hospital stay time; additional mortality rates caused by the central venous catheter (CVC) related primary BSI's.

**Method:** We designed a case control study which assesses the incidence of BSI's; additional cost; prolonged hospital stay time; additional mortality rates; survival and the evaluation of risk factors that causes BSI's between March 2006 to March 2008.

**Results:** We calculate the cumulative incidence of nosocomial BSI's is 13,8 and the incidence density as 2,01. The additional cost attributed to BSI's is calculated as 14045,64 \$, t: 5,579, p=0.00. The additional total cost of antibiotics (that used for BSI's) is 68850,3 \$, and daily cast of antibiotics is calculated as 4076 \$, for one person mean cost is 1275 \$ and daily cost 75,48 \$, t:9,28 p= 0,00. Average of 15.61 day (t=4.00 p= 0.00) prolonged hospital stay is monitored for the BSI developed patients. We find the additional fatality rate attributed to the BSI's is 15.2%. CVC exposure time [ ( exp (B)) 0,837 (%95 CI=0,749- 0,936) ] and the time period of feeding application [ (exp (B)) 0,841 ( %95 CI=0,781- 0,906 ) are observed as independent risk factors with the logistic regression analysis for the developing BSI's. Hemodialysis application ([exp (B) ]= 2,919 (CI= 1,469- 5,800)) and the time period of CVC application ([exp (B)= 0,867 ( CI=0,825- 0,911) are observed as independent risk factors for survival.

**Conclusion:** There is an increase of the total cost, prolongation of hospital stay, and increase of the mortality rates are discovered at the patients who were exposed to nosocomial CVC related BSI's. This results emphasizes taking the maximum precautions at the first application of CVC's and the good regular catheter care is a essential to prevent nosocomial catheter related BSI's.

Key words: Central venous catheter, Intensive Care Units, Cost, Bloodstream infections

## **GİRİŞ ve AMAC**

Damar içi kateterler modern tıbbın önemli araçlarındandır. Ancak büyük yararları yanında kateterlere bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle (başta hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonları) mortalite, morbidite ve ekonomik sonuçların en önemli nedenleri arasında yer almaktadır[1-4]. Damar içi kateterler hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve kan dolaşımı enfeksiyonları açısından son zamanlarda giderek artış gösteren ve ciddi bir sorun haline gelmiştir.

Hastanede yatmakta olan hastaların yaklaşık %5'inde hastane enfeksiyonu (HE) gelişmektedir[2]. Bu hastalarda National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) verilerine göre hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) % 14 oranında görülmektedir. Amerika Birleşik devletlerinde (ABD) her yıl hastaneye yatan yaklaşık 40 milyon hastanın yarısının intravenöz sağaltım aldığı ve yaklaşık 5 milyon kişiye santral venöz kateterizasyon uygulandığı bildirilmektedir. Bu uygulama ile birlikte yılda tahmini 250.000 kateterle ilişkili enfeksiyon (KİE) geliştiği ve bunların da 120.000'nin kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE) olduğu belirtilmektedir[5, 6]. Yoğun Bakım Ünite (YBÜ)'lerinde KDE insidansı yapılan çalışmalarda ortalama her 100 YBÜ yatışı başına yaklaşık 5 atak olarak saptanmıştır[7-10]. Warren ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada yoğun bakım hastalarında KDE % 1 olarak belirtilmiştir[11]. 2004 yılında Wisplinghoff ve arkadaşlarının yaptığı, toplam 24.179 olgunun prospektif olarak izlendiği ulusal izlem çalışmasında (SCOPE: Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) yoğun bakım ünitelerinde % 50,5 hastane kaynaklı KDE tespit edilmiştir. Bu çalışmada insidans 10.000 de 60 olarak saptanmıştır. Çalışmanın detaylarında KDE gelişiminde potansiyel risk faktörü olarak santral kateter kullanımının en üst sırayı aldığı belirtilmiştir[12]. Kateter ilişkili KDE her geçen zaman içinde artış göstermektedir. Tespit edilen oranlar hastane büyüklüğü, hastanenin bulunduğu yer ve kullanılan kateter tipine göre değişkenlik göstermektedir. SCOPE çalışması verilerinin devamında santral venöz kateter kullanımı % 72, periferik kateter kullanımı % 35 ve arteriyel kateter kullanımı ise % 16 olarak bulunmuştur. KDE ortalama başlangıç zamanı 12 gün ile 26 gün arasında bulunmuş. Kaba mortalite hızı %27 olarak saptanmıştır[12]. Yoğun bakım hastalarında kaba mortalite oranları değişik çalışmalarda %35- %53 arasında bulunmuştur[11, 13]. Bu hastalarda direkt

olarak KDE'ye atfedilen mortalite oranlarının % 16- % 40,9 değerleri arasında değiştiği tahmin edilmektedir[8, 13, 14].

Ek kalış süresinin saptanmasında bazı problemler ortaya çıkmakta, bu nedenle söz konusu sürenin belirlenmesinde HE olanlar ile aynı yaş cinsiyette, benzer hastalığı bulunan ve aynı klinikte yatan ancak HE görülmeyen hastalar arasında bir eşleştirme yapılarak karşılaştırmanın yapılmasının daha doğru sonuç verdiği belirtmektedir[15, 16] .

NNIS verilerine göre KDE gelişen hastalarda hastanede kalış süresi 7- 30 güne kadar uzamakta ve hasta başına 3000- 40.000 Amerikan doları ek maliyete neden olmaktadır[2, 13, 17].

Ek kalış süresi değişik çalışmalarda 4- 30 gün arasında bildirilmektedir ve ortalama 10-20 gün arasında değişmektedir[8, 11, 13, 18-21]

HE'ları özellikle yoğun bakım ünitelerinde daha sık gözlenmektedir. Farklı Avrupa ülkelerinde yapılan son prevalans çalışmalarına göre çoğunluğu yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gelişen bu enfeksiyonların [2, 18] diğer ünitelere göre 2-5 kata varan sıklıkta ortaya çıktığı saptanmıştır [22]. YBÜ'de gözlenen bu sıklık YBÜ'lerin kompleks yapıları, burada yatan hastaların immun düşkün olmaları, yapılan invaziv girişimlerin çokluğu, altta yatan hastalık varlığı, uygulanan farklı ve çok sayıda antimikrobiyal terapiye ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona bağlanmaktadır.

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) için en önemli risk faktörü yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan santral kateterlerdir. Kullanılan kateterlerin tipine, takılma şekline, kullanım amacına, kateter takılırken uygulanan aseptik koşullara, kullanım sıklığına, konak faktörlerine, uygulama süresine ve kateterin takıldığı vene bağlı olarak KDE gelişimi farklı olabilmektedir. Maki ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede; tünelli kateterlerde % 22,5, santral venöz kateterlerde % 4,4, periferik venöz kateterlerde % 0,4 olarak saptanmıştır[23]. Kateter tipleri arasında femoral, juguler ve hemodiyaliz kateterleri en çok enfeksiyona neden olan türlerdir[24-27]. Kan dolaşımı enfeksiyonları primer veya sekonder olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer KDE vücudun herhangi başka bir bölgesindeki enfeksiyondan bağımsız olarak ve büyük bir çoğunlukla kullanılan santral kateter kaynaklı olarak gözlenmektedir. Sekonder KDE ise vücudun başka bir yerindeki enfeksiyonla ilişkili olarak kanda bakteriyemi saptanması ile olmaktadır.

## **Amaç**

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) YBÜ' lerinde mart 2006-mart 2008 tarihleri arasında yatışı yapılmış olan hastalarda kateter kaynaklı gelişen primer kan dolaşımı enfeksiyonları ile oluşan ek maliyeti, ek kalış süresini, ek mortalite, katetere bağlı enfeksiyon gelişme zamanını, morbidite, kateterli gün sayısı oranlarını olgu-kontrol gruplarıyla kıyaslanarak ortaya konulması amaçlandı.

## **GENEL BİLGİLER**

### **1. Enfeksiyon Kontrolünde Maliyet Analizi**

HE gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olup, morbiditesi, neden olduğu maliyet artışından dolayı son yıllarda dikkat çeken bir konu haline gelmiştir[2]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde yılda 2 milyon HE'unun geliştiği ve yaklaşık olarak 2- 4 milyar dolar ek maliyet getirdiği bildirilmektedir[28]. Yaklaşık 4 milyon nüfusu olan Norveç'te oluşan HE'unun 132 milyon dolar ek maliyet getirdiği belirtilmektedir[29].

HE'unun ekonomik analizleriyle ilgili olarak özellikle ABD'de çok sayıda araştırma gerçekleştirmiş, ancak son yıllarda diğer ülkelerde de üzerinde durulan bir konu haline gelmiştir. Ülkemizde de bu konuyla ilgili olarak yapılan araştırmalar giderek artmakta olup, daha çok sayıda ve ileri çalışmalara gereksinim vardır[30-34].

Bu Enfeksiyonların oluşumunun önlenmesi, oluştuğunda tanı ve tedavisinin kısa sürede yapılabilmesi için gerçekleştirilen hastane enfeksiyon kontrol programları önemli sağlık hizmetleri arasında yer almaktadır[35, 36].

HE'una bağlı maliyetlerin hesaplanması değişik parametreler kullanılarak yapılmaktadır.

- 1.Çalışma düzeni,
- 2.Hasta grubunun seçimi (insidans, prevelans, epidemi, yüksek maliyetli hastalar),
- 3.Yer (hastane, taburculuk sonrası izlem, tekrar kabul, ayaktan tedavi kuruluşları),
- 4.Çalışmanın boyutu (hastane, ülke, gelişmekte olan ülkeler, servis, patojen, cerrahi girişim),
- 5.Ek maliyet ve kalıba ilişkin çalışmanın düzeni,
- 6.Harcamalar (hastane ücretleri, hastanede kalış süreleri, ölümler, antibiyotik kullanımı, antibiyotik direnci, çevresel hasar vb.)
- 7.Sonuç istatistikleri (ortalama, ortanca, geometrik ortalama yüzde, toplam)
- 8.Analizin şekli (hasta, enfeksiyon) maliyetin doğru bir biçimde hesaplanmasında önem taşımaktadır. Bu parametrelerin birkaç tanesinden aynı zamanda yararlanılması da olasıdır. Bunlara ek olarak daha birçok yöntemin oluşturulup çalışmalarda kullanılması mümkündür[35].

HE'unun maliyetinin hesaplanmasında değişik faktörlerin yeri vardır, bunların bir kısmı oldukça iyi bir biçimde tanımlanmış olmasına rağmen yeterince tanımlanamamış unsurlar da vardır[37](Tablo 1).

İlaç ve özellikle antibiyotik kullanımı ile artmış hastanede kalış süresi en iyi tanımlanmış parametrelerdir. Buna karşın kontrol ölçümleri, hastane performansında bozulma, kadronun performansı, olayın yasal boyutları, toplum üzerindeki etkisi, sosyal ve ekonomik kayıplarla mortalite iyi bir biçimde tanımlanamamıştır[37]. Özellikle olayın yasal boyutu ile kişinin hastalık nedeniyle işinden ve sosyal çevresinden uzak kalması, üzerinde durulmayan ve maliyeti önemli ölçüde etkileyebilecek hususlardır.

HE'unun maliyetinin değerlendirilmesinde; bu enfeksiyonların neden olduğu ek maliyet, ek kalış süresi ile birlikte, yeterince tanımlanamamasına rağmen ek mortalite oranları çalışmalarda değerlendirilip ortaya konulabilen en önemli parametrelerdir.

**Tablo 1:** Hastane Enfeksiyonlarının maliyetinde iyi ve zayıf tanımlanmış parametreler

İyi tanımlanmış parametreler	İlaç (antibiyotik) kullanımı
	Hastanede kalış süresinde uzama
Zayıf tanımlanmış parametreler	Kontrol ölçümleri (örneğin; temizlik, komiteler, politikalar)
	Bozulmuş hastane aktivitesi (örneğin; oda kapatma, operasyona sıra bekleme)
	Güven, kadronun performansı
	Yasal boyut
	Toplum üzerindeki etki
	Morbidite (örneğin; sosyal, ekonomik kayıp)
	Mortalite

### 1.1 Ek maliyet

HE'larına bağılı ek maliyet; KDE gelişen hastalarda hesaplanan ortalama maliyeti ile, KDE gelişmeyen hastaların ortalama maliyeti arasındaki farktır.

HE'unun neden olduğı ek maliyet; yatak, yoğun bakım, hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik, radyolojik incelemelerle, antibiyotikler ve diğere ilaçlar, sarf malzemesi, ek cerrahi girişim giderleri ile harcanan işgücünü içermektedir.

Değişik çalışmalarda HE'unun getirdiğı ek maliyet yaklaşık 1500- 40000 dolar civarındadır (Tablo 2)[15, 16, 29, 31, 38-41].

Özellikle ABD'de gerçekleştirilen değişik çalışmalarda yatak ücretleri ek maliyeti oluşturan en önemli faktör olarak ortaya konmasına karşın, bazı araştırmalarda antibiyotik ücretlerinin maliyetin bir bölümünü oluşturduğı bildirilmektedir[31, 42].

Ek maliyetin HE gruplarına göre dağılımı değişik birçok çalışmada değerlendirilmiş; Üriner sistem enfeksiyonlarının 593- 700 dolar, Cerrahi enfeksiyonların 690- 2734 dolar, Pnömonilerin 4947 dolar ve Bakteriyemilerin 3061- 40.000 dolar ek maliyet getirdiğı gözlenmiştir[2, 36].

**Tablo 2:** Hastane Enfeksiyonlarının neden olduğı ek maliyet örnekleri[15, 16, 29, 31, 38-41]

Çalışma	Ülke	Ek maliyet (dolar)
1974(Westwood)	ABD	1650
1980(Haley)	ABD	1018
1993(Coello)	İngiltere	1759
1993(Diaz-Molina)	İspanya	1909
1997(Yalçın)	Türkiye	1582
1998(Orrett)	Trinidad	1910
1998(Andersen)	Norveç	2200
2001(Plowman)	İngiltere	4500



## 1.2 Ek kalış süresi

Hastanede Ek Kalış Süresi; KDE gelişen hastaların ortalama kalış süresi ile, KDE gelişmeyen hastaların ortalama yatış süresi arasındaki farktır.

HE'lerinin yol açtığı morbidite ve mortalitenin yanında en kolay ölçülebilen parametre hastanede kalış süresinde uzamadır. Ek kalış süresinin saptanmasında bazı problemler ortaya çıkmakta, bu nedenle söz konusu sürenin belirlenmesinde HE olanlar ile aynı yaş, cinsiyet, benzer hastalığı bulunan ve aynı klinikte yatan ancak HE görülmeyen hastalar arasında bir eşleştirme yapılarak karşılaştırmanın yapılmasının daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir[15, 43].

Ek kalış süresi değişik çalışmalarda 4- 33,5 gün arasında bildirilmektedir ve ortalama 10- 20 gün arasında değişmektedir(Tablo 3[8, 13, 14, 16, 18-20, 29, 31, 38-41, 43]).

**Tablo 3:** Hastane Enfeksiyonlarının neden olduğu ek kalış süresi[8, 13, 14, 16, 18-20, 29, 31, 38-41, 43]

Çalışma	Ülke	Ek kalış (gün)
1974(Westwood)	ABD	22.0
1980(Haley)	ABD	13.4
1991(French)	Hong Kong	23.4
1993(Diaz-Molina)	İspanya	4.3
1997(Yalçın)	Türkiye	20.3
1998(Orrett)	Trinidad	33.5
1998(Andersen)	Norveç	4.0
2001(Plowman)	İngiltere	11.0
1994(Pittet)	ABD	24
1999(Digiovine)	ABD	7,56
2006(Laupland)	Kanada	15,5
2006(Warren)	ABD	22
2003(Rosenthal)	Arjantin	11.9
2002 (Orsi)	Fransa	19,1

### 1.3 Ek mortalite

HE'lerinde ek mortalite oranı; KDE gelişen hastaların ortalama mortalitesi ile KDE gelişmeyen hastaların ortalama mortalitesi arasındaki farktır.

Morbidite; belirli bir nüfusta belirli bir zaman dilimi içerisinde hastalığa tutulanların sayısı, hastalık nispetidir. Morbidite oranı ise hastalığa tutulmuş ama hayatta kalmış olan hastaların hastalık sonucu ölmüş insanlara oranıdır.

HE'unun getirdiği ek mortalite oranları %4 ile %33 arasında değişmektedir[31, 43, 44]. Değişik çalışmalarda KDE gelişen hastalarda direkt olarak KDE'ye atfedilen mortalite oranları %16- %40,9 değerleri arasında bulunmuştur[8, 13, 14]. Tablo 4'te farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda tespit edilen atfedilen mortalite oranları özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Farklı ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonlarına atfedilen mortalite oranları[8, 13, 14, 18-20, 45]

Çalışma	Ülke	Atfedilen Mortalite (%)
1994(Pitted)	ABD	35
1999(Digiovine)	ABD	Anlamlılık yok
2001(Renaud)	Fransa	20
2002(Orsi)	İngiltere	35,2
2003(Rosenthal)	Arjantin	24,6
2006(Warren)	ABD	23
2006( Laupland )	Kanada	16

## 2. Damar İçi Kateterlere Bağlı Enfeksiyonlar ve Korunma

Damar içi kateterler modern tıp uygulamaları arasında vazgeçilmez araçlardan biridir. Hastanelerde, başta yoğun bakım birimleri olmak üzere değişik birimlerde, belirli amaçlarla (sıvılar, elektrolitler, kan ve kan ürünleri, ilaçlar, parenteral besinlerin verilmesi; total parenteral beslenme (TPN); tetkik amacıyla kan örneklerinin alınıp incelenmesi; hemodinamik izlenme; hemodiyaliz uygulaması vb.), farklı tip kateterler damar içine uygulanmakta ve uzun süre kullanılabilir[46-48].

Kateterlerin bu geniş amaçlı, yararlı kullanımları hastalar için büyük yararlar sağlamakla birlikte; gerek mekanik (trombüs oluşumu, emboli oluşumu, fistülleşme, kardiyak aritmiler, pnömotoraks, hemotoraks), gerekse enfeksiyöz komplikasyonlar sebebiyle önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olurlar [46].

Santral kateter kullanımına bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar arasında; kateterin takıldığı bölgedeki deride meydana gelen bölgesel selülit, apse, kateterin damar içindeki kısmında gelişen enfeksiyon ile septik tromboflebit, bakteriyemi, endokardit, metastatik enfeksiyonlar (akciğer absesi, beyin absesi, osteomyelit, artrit, endoftalmit)'dir [46, 49, 50].

Dünyada milyonlarca kateterin takılmasına bağlı olarak gelişen, damar içi kateter ilişkili enfeksiyonlar (%1- 40) ve bakteriyemi (1000 kateter günü başına 2.1- 30.2 kateter ilişkili bakteriyemiler) hastane enfeksiyonları arasında ciddi ve giderek artan bir sorun oluşturmaktadır. Hastanede edinilen bakteriyemilerin en sık (%40- 75) nedeni, damar içi kateterlerdir. Kateter enfeksiyonları; hastane masraflarını, hastanede kalış süresini, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır [8, 14, 18, 20, 46, 47, 50].

### 2.1 Kateter tipleri

Kateterler boylarına göre uzun, orta, kısa; uygulama süresine göre uzun süreli (> 30 gün), kısa süreli; uygulama yerine göre periferik veya santral diye alt gruplara ayrılır. Kateter yapımında en sık kullanılan materyal, silikon, poliüretan, polivinilklorid, polipropilen ve teflondur[51].

### 2.2 Etyoloji

Başta deri flora mikroorganizmaları olmak üzere, atipik mikobakteriler dâhil değişik bakteriler ve mantarlar kateter enfeksiyonlarına neden olurlar[46-48, 51].

Etkenler; kateter tipi, kateter takılma yeri, konağın durumu, hastanın bulunduğu birimler gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir[46, 47, 50, 52-54].

Koagülaz negatif stafilokok (KNS), *Staphylococcus aureus*, aerobik gram negatif çomaklar ve *Candida albicans* kateter enfeksiyonlarından en sık üretilen etkenlerdir[47]. Stafilokoklar, kateter enfeksiyonlarının en sık nedenidir ve tüm katetere bağlı bakteriyemilerin %50-75'ine neden olur (*Staphylococcus epidermidis* %35- 50, *S.aureus* %15-25). *Enterococcus* spp. (bazı ülkelerde KNS' den sonra sıklıktaki etken ve bazı kökenlerin Vankomisine dirençli olması ciddi bir sorun oluşturmaktadır), *Corynebacterium* türleri (özellikle *Corynebacterium jeikeium*), *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp.,

*Micrococcus* spp. diğer sık rastlanan gram pozitif bakterilerdir. Gram negatif bakterilerden (yaklaşık %15-30) Enterobacteriaceae üyeleri (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pantoea agglomerans*), nonfermentatif gram negatif çomaklar (*Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*) etken olan bakteriler arasındadır[46, 47, 49, 52].

Mikobakteriler de (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*) kateter enfeksiyonlarına neden olmaktadır [55, 56].

Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar ve/veya geniş spektrumlu yoğun antibiyotik kullanılan hastalarda olmak üzere *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*) ve diğer mantar etkenlerin (*Fusarium*, *Malassezia furfur*, *Rhodotorula*, *Trichosporan* spp., *Hansenula anomala*) sıklığı giderek artış göstermektedir[46, 47]. Farklı hastane ve birimlerde etken sıklığı değişiklik gösterir[14, 19, 57, 58].

Kateter tipleri ve takılma yerine göre etken sıklığı değişebilir[47, 51]. KNS'ler bütün kateter tiplerinde en sık etkindir ( % 30- 60), ama kasık bölgesinden uygulanan santral venöz kateter (SVK)'de en sık etken gram negatif çomaklar (Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas* spp.) ve enterokoklardır[51]. Uzun süreli, SVK'lerde KNS'ler %40- 60, *S.aureus* %20- 30, gram negatif bakteriler % 15- 25, *Candida* spp. %5- 20 oranında etken olur. Tünelsiz kısa süreli SVK ve pulmoner kateterlerde KNS'ler %30- 50, *S.aureus* %5- 15, enterokoklar % 5- 10, gram negatif bakteriler %30- 40, *Candida* spp.'ye %3- 5 sıklığında rastlanır. Uzun süreli tünelli SVK'de KNS'ler %40- 60, *S.aureus* %3- 5; enterokoklar %5- 10, gram negatif bakteriler %20- 30, *Candida* spp. %10- 20 ve küfler %0- 5 etken olmaktadır[46, 47, 51, 59].

İnfüze edilen sıvıların neden olduğu sepsislerde etken olarak sıklıkla *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* ile karşılaşmaktadır[46, 47, 54, 59].

### 2.3 Patogenez

Kateter ilişkili enfeksiyonların patogenezinde kompleks pek çok faktör rol alır. Kateter enfeksiyonları; konak, yabancı bir cisim olan kateter (yüzey düzeysizliği, şarj farkı gibi fizik özellikleri) ve patojen mikroorganizma arasındaki etkileşimlerin sonucu oluşur[51, 60]. Konak ile kateter arasında etkileşim sonucu inflamasyon olayı meydana gelir. Bu etkileşimde kateterin tipi (kateter yüzeyinin fiziksel özellikleri; yüzey düzeysizlikleri, şarj farklılıkları), uygulama yeri, hidrofobisite ve "slime" yapımı gibi bakteri özellikleri önemli olduğu gibi konağın durumu (altta yatan hastalık, yanık, bağışıklık baskılanması) önemlidir[47, 59-61].

Kateter enfeksiyonları için değişik kaynaklar vardır; bu kaynakların rastlanma oranı, kateterin kısa ( $\leq 8$  gün) ve uzun ( $> 8$  gün ) süreli uygulanmasına göre değişir[46, 49, 51, 54, 60, 62].

1) Kateterin değişik bölgelerinin kolonizasyonu (kateter ucunun uygulama esnasında deriden kontamine olması, deri giriş yeri, hazne, kateter lümen yüzeyi),

2) İnfüze edilen sıvıların (parenteral sıvı, kan ürünleri, ilaçlar) kontamine olması (imalat veya kullanım sırasında),

3) Uzak bir odaktan hematogen yolla ulaşan mikroorganizmaların kateteri kontamine etmesi (seyrek).

Kısa süreli uygulanan kateterlerde enfeksiyon ( $\leq 8$  gün) çoğunlukla etken mikroorganizmaların ilk 24 saat içinde giriş yerinin yüzeyinde kolonize olması ile başlar ve bunların kateter dış yüzeyi boyunca ilerlemesi ile gelişmektedir (% 75- 90). Bu tür kateterlerde diğer kolonizasyon kaynakları, kateter hub/lümeni (%10- 50), kan akımı (%3- 10, yoğun bakım ünitelerinde %50'ye varan oranda ) ve infüze edilen sıvılardır ( %2- 3). Uzun süreli ( $> 8$  gün ) kateterlerde kolonizasyon kaynakları çoğunlukla hub/lümen (%66) ve deridir (% 26) [60].

Kateterin girdiği yerde deri bütünlüğü bozulmuştur; burası, deri florası bakterileri ve bakım yapan sağlık personelinin eliyle taşınan mikroorganizmalarla veya uygulanan bazı antiseptiklerle kontamine olur. Kontaminasyon, kateteri takma anında veya daha sonra oluşabilir. Kateter ucu etrafında trombüs oluşması, kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde önemlidir(4).

Konak deri engelini bozan ve yabancı cisim etkisi gösteren kateter, bir inflamatuvar cevap oluşturur ve kateter giriş yerindeki bu inflamasyon bölgesine gelen makrofajlardan değişik maddeler salgır (hidrolaz, tümör nekroz faktör, kompleman parçaları, interlökinler, prostaglandinler, plazminojen aktivatörü, koagülasyon faktörleri) [47, 62, 63]. Konak kaynaklı immünglobulinlerle birlikte fibronektin, fibrin ve kollajen gibi plazma ve matriks proteinleri başta olmak üzere kateter yüzeyleri bir biyomateryalle kaplanır. Özellikle deri florasından bulaşan bakteriler veya kan yoluyla vücudun başka yerinden bulaşan bakteriler bu biyomateryale yapışınca enfeksiyon başlamış olur. Kateter yüzeylerini kaplayan ve biyofilm olarak adlandırılan madde (fibronektin, kollajen, laminin vitronektin, fibrinojen gibi konak proteinleri, mikroorganizmalar ve bunların oluşturduğu ürünler), kateter enfeksiyonunu başlatmada önemlidir[59, 60, 63]. Biyofilm, kateter uygulamasından kısa süre sonra oluşur ve

mikroorganizmaların yapışmasına yardımcı olur; ayrıca mikroorganizmalar biyofilm içine yerleşip antimikrobiyal madde (özellikle glikopeptitler), antikor, makrofaj ve fagosit nötrofillerin etkisinden korunur[49, 62, 63]. Biyofilm oluşumunda bakterilerde değişik fonksiyonları (plazmid transferi, virulans faktörlerinin oluşumu vb.) düzenleyen hücreler arasındaki ilişki sinyallerinin rol aldığı ve bunun bazı moleküllerce (gram negatifler için N-acyllhomoserine, gram pozitifler için değişik peptitler) sağlandığı bildirilmektedir[63]. Yabancı cisim etkisi gösteren kateter bağışıklık üzerinde de olumsuz etki gösterir; örneğin kateter çevresindeki nötrofillerin fagositoz ve mikrop öldürme gücü azalmaktadır[59, 60, 63].

Mikroorganizmaların değişik virulans faktörleri kateter enfeksiyonunu başlatmada önemlidir. *S.aureus*, kateter yüzeyinde sıklıkla mevcut olan fibronektin ve diğer konak proteinlerine yapışabilmektedir. *S. epidermis* ve *P. aeruginosa* yapışkan glikokaliksten yapılmış “slime” faktörü aracılığı ile katetere yapışır; kateter oyuklarında kendisini örten bu “slime” faktör aracılığı ile konak fagositlerinden korunur[63]. Gram negatif bakterilerde fimbria adezinleri konak hücre yüzeyindeki glikoprotein veya glikolipidlerdeki şeker rezidülerini tanır. Mikroorganizmaların adezinleri ve hidrofobisitesi de yapışmayı artırıcı katkıda bulunur. Bakterilerin protein maddelere yapışmasında elektromanyetik ilişkilerde rol alır[59, 60, 62, 63].

Kanül ile infüzyon setinin birleşim yeri “hub” adını alır ve burası da enfeksiyonun kaynağını oluşturulabilir (16,20). Özellikle SVK’lerde bu birleşim yeri enfekte olup bakteriyemiye yol açabilmektedir. Kateter “hub” kısmı hasta derisinden, bakım yapan personelin elinden veya uzak yerdeki bir enfeksiyondan ulaşan etkenle (bu yol seyrek:%1. 4) bulaşabilir. Bu şekilde gelişen enfeksiyonlar cerrahi olarak yerleştirilen ve uzun süre kalan Hickman-Broviac tip kateterlerde en önemli bakteriyemi kaynağını oluşturur[49, 54, 59, 60]. Vücudun sıklıkla, gastrointestinal sistem ve akciğerler gibi kateter dışı bölgesinden gelen mikroorganizmalar, hematojen yolla santral venöz veya arter kateterlerinin kontamine olmasına neden olabilir. SVK ilişkili enfeksiyon nedeni olan *Candida* spp.’lerin %50 kadarı sindirim sisteminden kana geçmektedir. Özellikle nötropenik hastalarda, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmaların bağırsaklardan kana translokasyonu iyi bilinen bir husustur. Sıçan modelinde hiperalimentasyonun bağırsakta mukoza atrofisine yol açarak translokasyonu ve dolayısıyla kateter enfeksiyon riskini artırdığı, buna karşın gıdalara glutamin veya kısa zincirli yağ asitleri eklenmesinin mukoza atrofisini engellediği bildirilmiştir [54, 60, 63].

Kateter enfeksiyonlarının seyrek rastlanan bir nedeni de infüze edilen sıvıların kontamine olmasıdır. Yapım veya uygulama esnasında infüze edilen sıvılar kontamine olabilir. Şişeler boşalırken giren hava, şişe veya infüzyon sıvısı paketlerinde çatlak-yırtık/delik, setten yapılan enjeksiyonlar, sisteme yapılan ilaveler (ilaç, kan, kan ürünleri) sistemi kontamine edebilir; ayrıca kateterden kan alımı esnasında veya birleşim yerinden infüzyon sıvıları kontamine edilebilir. Parenteral solüsyonlar değişik mikroorganizmaların üremesini destekler; örneğin kazein hidrolizat pek çok bakteri ve mantarın üremesine uygunken, lipid emülsiyonlar özellikle bakterilerin iyi bir üreme destekçisidir; ayrıca lipid emülsiyonlar *Malassezia furfur*'un bulaşmasına da aracılık eder (özellikle yenidoğan yoğun bakım birimlerinde rastlanan bir sorun). Bazı *Candida* türlerinin glikoz içeren sıvıların varlığında "slime" faktöre benzer bir madde oluşturması kateter ilişkili KDEna zemin hazırlamaktadır. Parenteral beslenme solüsyonları hazırlanma esnasında kontamine edilebilir ki bu şekilde bulaşıp salgın yapan *Candida parapsilosis* enfeksiyonları bildirmiştir[46, 59, 60].

#### 2.4 Epidemiyoloji

Hastanelerde; başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, yanık üniteleri ve maligniteli hastaların yattığı birimlerde kateter enfeksiyonları sık görülür. Yoğun bakım ünitelerindeki bakteriyemilerin çoğu damar içi kateter kullanımı sonucu gelişir. Şöyle ki, tüm hastane düzeyindeki bakteriyemiler hastaların %10 kadarında görülürken, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %35- 45 kadar yüksek oranda görülür. Kateterle ilişkili enfeksiyonlar, özellikle kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonları artmış morbidite ve mortalite oranları (% 10- 20 kadar), hastanede kalış süresinin uzaması (7- 14 gün kadar) ve hastane masraflarının artması gibi olumsuzluklara neden olmaktadır[49, 51, 59].

Kateter enfeksiyonu oranları ya yüzde ya da 1000 kateter günü başına enfeksiyon olarak ifade edilmektedir.

Kateter türü ile kateter enfeksiyonu oranları arasında da ilişki vardır. Kateter enfeksiyonlarının toplam sıklığı, kateter tiplerine göre değişmek üzere %3- 20 arasındadır. Periferik venöz kateterler için kateterizasyon günü başına enfeksiyon riski plastik venöz kateterler için %1.3'tür; kısa teflon veya poliüretan kateterler ve kelebek iğneler çok düşük enfeksiyon riskine sahiptir: %0.2- 0.5. "Cut-down" ile yerleştirilen, acil olarak uygulanan ve 72 saatten daha uzun süre yerinde kalan kateterlerde enfeksiyon oranı artar. Periferik arter kateterleri için risk %1. 9'dur [46, 49, 64]. SVK'ler daha büyük venlere yerleştirilir ve daha

uzun süre kalırlar; haliyle enfekte olma oranları daha yüksektir. Kısa süreli SVK'ler için enfeksiyon oranı %3.8-12'dir. İnternal juguler SVK'ler, subklavian kateterlerden daha sık enfekte olmaktadır (Tablo 5) [49, 64].

**Tablo 5:** Kateter tiplerine göre enfeksiyon sıklığı

<b>Kateter tipi</b>	<b>Enfeksiyon insidansı (%)</b>
Periferik IV kateter	0,2- 0,5
Kısa süreli SVK	3,8- 12,0
Total parenteral beslenme kateterleri	7,0- 10,0
Hickman, Broviac kateteri	1,0- 2,0
Multi lümenli kateterler	2,8
Subklavian hemodiyaliz kateteri	10,0- 20,4
Arter kateteri	4,2
Pulmoner arter kateterleri	3,6

Küçük periferik venöz veya arter kateterlerine göre, kısa süreli uygulanan “cuff” içermeyen SVK'lerde, kateter ilişkili sepsis oranı yüksektir (%4- 18). SVK'de filebit riski azalmış olmasına rağmen, periferik venöz kateterlere göre kateter ilişkili KDE'ye (bakteriyemi ve /veya fungemi) neden olmaları 10- 20 kat daha sıktır[46, 49, 60, 63, 65].

Tek veya çok lümenli subklavian veya juguler kateterlerde sepsis %3- 5, Swan-Ganz kateterlerinde %1- 3, perkütan yerleştirilen hemodiyaliz kateterlerinde %10 civarında görülür. Parenteral beslenme kateterlerinde bakteriyemi oranı %7 civarındadır[49, 65].

Hickman-Broviac veya subkütan santral venöz port içeren kateterlerin bakteriyemi oranı % 0,2 veya daha düşüktür. Hastane kaynaklı bakteriyemi ve endokarditlerin % 60' tan fazlası damar içi kateter ve araç enfeksiyonlarına bağlıdır; kateter enfeksiyonlarının % 90'dan fazlası SVK'lerle meydana gelir[46-48, 51].

Kullanılan kateter tiplerine bağlı sepsis gelişme riski farklı olabilmektedir.(Tablo 6)[46, 49]



**Tablo 6:** Farklı kateter tiplerinde sepsis riski

Geçici kısa süreli	Kan akımı enfeksiyonu/ 1000 kateter günü	Uzun süreli veya kalıcı	Kan akımı enfeksiyonu/ 1000 kateter günü
Periferik ven içi kanül		Periferik yerleşimli santral ven kateteri	2
Periferik yerleşim	<2	“Cuff”lu santral ven kateteri(HickmanBroviac)	2
Kelebek set	<2	Portlar	<1
Perkutan yerleşimli	2		
“Cut-down” yerleşimli	60		
Arteriyel	10		
Santral ven kateteri(cuff yok)			
Çoklümenli(çok amaçlı)	30		
Swan-Ganz	10		
hemodiyaliz	50		

Kateter enfeksiyonları için konakla, kateterle ve ekiple ilişkili değişik risk faktörleri vardır (Tablo 7). Bu risk faktörleri arasında; uzun süreli kateterizasyon, sık manipülasyon, fazla lümenli kateterler, kateter yerleşim yeri (femoral>juguler>subklavian), transparan plastik sargılar, kontamine cilt solüsyonları, yerleştirme sırasında uygun olmayan aseptik teknik gibi faktörler önemlidir. Ayrıca, daha az trombojenik olan teflon ve poliüretan ve polivinil kateterlere göre daha düşük enfeksiyon riskine sahiptir. Konak bağışıklık durumu, enfeksiyon sıklığı ve başlama zamanını etkiler. Solid tümörlülerde, hematolojik maligniteli hastalara göre enfeksiyonsuz olarak geçen süre daha uzundur [46, 47, 51, 59, 60, 64, 66].

**Tablo 7:** Kateter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri

<i><b>Konakla ilgili</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş (&lt;1, &gt;60 )</li><li>• Bağışıklık durumu ( granülositopeni, immünsüpresif tedavi, deri bütünlüğü kaybı;</li><li>• yanıklar, psöriasis...)</li><li>• Altta yatan hastalık (diabetes mellitus, maligniteler )</li><li>• Hiperalimentasyon, parenteral beslenme</li><li>• Farklı bir yerde enfeksiyon varlığı (alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu)</li><li>• Cilt altı dokusunun ince ve ödemli olması</li><li>• Hastanın deri florasının değişimi</li></ul>
<i><b>Kateterle ilgili</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kateter tipi ( plastik &gt; çelik; teflon ve poliüretan &lt; polivinil klorür )</li><li>• Uzun, kalın, sert, çok lümenli kateter &gt; kısa, ince, fleksibl, tek lümenli kateter</li><li>• Kateter yerleşim yeri ( santral &gt; periferik; femoral &gt; juguler &gt; subklavian )</li><li>• Kalış süresi ( 72 saatten sonra risk artar )</li><li>• Yerleşme şekli ( “cut-down” &gt; perkütan; perkütan yerleşmiş santral venöz &gt; implant</li><li>• santral venöz )</li></ul>
<i><b>Hastane ve ekiple ilgili</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Acil yerleştirme &gt; planlı yerleştirme</li><li>• Tecrübesiz personel &gt; eğitimli ekip</li><li>• El yıkama ve steril eldiven kullanma ( riski azaltır )</li><li>• Pansuman şekli ( steril gaz-bez &lt; semipermeabl transparan örtü )</li><li>• Hastane büyüklüğü</li><li>• Hastanın yattığı bölüm ( yoğun bakım, yanık ünitesi )</li></ul>

İnfüze edilen sıvılara bağlı katetere bağlı KDE oluşabilir ve bu enfeksiyonlar bazen epidemik biçiminde seyredebilir. İnfüzyon sıvısı kontaminasyonu; sıvının üretimi, hazırlanışı sırasında olabilir veya uygulama esnasında oluşabilir (uygulama sırasında bulaşma, aynı setten sürekli sıvı verilmesi, manipülasyon sıklığı ile artar). Kontamine infüzyon sıvısı, epidemik hastane kaynaklı bakteriyemilerin en sık nedenidir[37, 48].

## 2.5 Klinik

Kateter, enfeksiyonları lokal ve sistemik bulgularla karşımıza çıkar. Lokal başlayan bir enfeksiyon sistemik hale dönüşebileceği gibi, sistemik kateter enfeksiyonlarına lokal belirtiler eşlik edebilir. Periferik kateter ilişkili bakteriyemisi olan hastaların yarısında ancak lokal inflamatuvar cevap bulunmaktadır [37, 38, 42]. Kateter ilişkili sepsis düşündürülen durumlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8:** Kateter ilişkili sepsisi düşündürülen durumlar

<ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsisli bir hastada damar içi kateter ( özellikle SVK ) varlığı</li><li>• Sepsis için uygun aday olmayan ve altta yatan hastalığı olmayanlar</li><li>• Kateter çıkış yerinde pürülans veya inflamasyon olması</li><li>• Ani başlangıçlı sepsis (hızla fulminan şok gelişirse infüzyon sıvısının yoğun kontaminasyonu düşünülür )</li><li>• Kateter sepsisi ilişkili veya olağan dışı mikroorganizmaların üretilmesi: Stafilokoklar, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Candida</i>, <i>Malassezia</i></li><li>• Kateter ucunda semikantitatif yöntemle 15 veya daha fazla bakteri kolonisi üremesi</li><li>• Yoğun kandidemi (<math>\geq 25</math>cfu/mL)</li><li>• Total parenteral beslenen hastalarda, hematojen <i>Candida</i> endoftalmiti varlığı</li><li>• Antibiyotik sağaltıma yanıtızsızlık</li></ul>
--

İnfüzyonun kontamine olduğu durumlarda şok daha sık oluşur ve bu fulminan seyirlidir; bununla birlikte bu bulgular kateter ilişkili enfeksiyonlarda sık görülmez. Embolik olaylar veya metastatik enfeksiyonun diğer bulguları oluşabilir (*Candida* endoftalmiti gibi ) [37, 49].

## 2.6 Tanı

Klinik bulgular (kateteri olanlarda lokal ve sistemik bulgular) ve mikrobiyolojik çalışmalar tanının iki önemli ayağını oluşturur.

Bazı durumlarda radyolojik araştırmalara da başvurulur [ trombik/embolik olayları araştırma: Röntgen grafileri, Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ]; venöz kateter aracılığı ile radyoopak madde verilmesi sonrası yapılan röntgen değerlendirmesi veya venöz Doppler USG araştırması, fibrin oluşumu veya lümen içi daralmayı gösterip kateter

enfeksiyon tanısına katkı sağlayabilir. Kateter enfeksiyonu komplikasyonu olarak endokarditten kuşkulanırsa ekokardiyografik inceleme (transözefageal ekokardiyografi) yapılır[38, 49, 53, 54, 56].

#### 2.6.1 Mikrobiyolojik araştırmalar;

Kateter enfeksiyonu kuşkusunda, hem tanıyı doğrulamak hem de etkeni ve onun direnç durumunu belirleyip akılcı bir antimikrobiyal tedavi imkanına ulaşmak için mikrobiyolojik çalışmalar zorunludur.

Kateter enfeksiyonları tanısında kültür amacıyla değişik metodlar kullanılmıştır ve henüz mikrobiyoloji laboratuvarında altın standart bir test yoktur[38, 42, 53, 57]. Burada en sık tercih edilen yöntemlerden söz edilecektir.

Mikrobiyolojik tanıda, kateter çıkış yeri eksüdası, kateter içi kan, periferik venöz kan, çıkarılan kateterin ucu ve gereğinde infüze edilen sıvı örneği incelenir. Bu materyaller uygun bir yöntemle ( Gram, akridin oranj, Erich-Ziehl Neelsen ) boyama yanında, kalitatif, yarı veya tam kantitatif kültür yöntemleriyle incelenir[37, 38, 40, 58- 61].

#### 2.6.2 Kateterin incelenmesi;

Çıkarılmasına karar verilen kateter, antisepsiye dikkat edilerek çıkarılır. Bu amaçla kateter çıkış yeri ve çevresi bir antiseptik maddeye silinip, kolonize bakteriler azaltılır. Uzun kateterlerin, steril bir makasla hem distal ucundan hem de deri giriş kısmından 3- 5 cm' lik (en az 2cm) bir parça kesilir. Pulmoner arter kateterlerinin "introducer" kısmının ucu incelenir. Kateter parçası, steril bir petri veya uygun kültür taşıma kabına konup laboratuvara gönderilir[38, 42, 53].

Kateter segmentleri Gram veya akridin oranj boyama yöntemleriyle boyanıp, ışık mikroskopunda immersiyon objektifle incelenebilmektedir ki bu şekilde gram pozitif ve gram negatif bakteriler yanında mayalar ucuz ve hızlı bir şekilde tanınabilmektedir. Gram boyama, steril petri kutularına konan Gram boyama ayraçlarına kateter segmenti daldırılıp ardından çeşme suyunda yıkanarak yapılır. Boyama sonunda kurutulmuş kateter parçası uçlarından lama yapıstırılıp immersiyon objektifi kullanarak mikroskopta incelenir. Kateterde görülen mikroorganizma sayısına göre negatif ile pozitif (++++) arasında bir sonuca varılır. Yirmi immersiyon objektifi alanında en az 1 mikroorganizma görülmesi Gram boyama için pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir[40, 48, 53]. Kateter ucu kolonizasyonunun saptanmasında;

Gram boyamanın duyarlılığı %100, özgülüğü %96,9, pozitif tahmin değeri % 83,9, negatif tahmin değeri %100 bulunmuştur. Boyama ile varılan sonuçlar kantitatif kültür teknikleriyle uygunluk göstermektedir. Boyama teknikleriyle sadece kateter dış yüzündekiler değil, lümendeki mikroorganizmalarında görülür hale gelmesi bir diğer avantajdır[38, 55, 56, 59]. Gram yerine akrinin oranj ile boyama halinde, duyarlılık daha da artar ve mayalar daha kolay görülür[56, 61].

Kateterin lam üzerine impresyonu ardından Gram boyaması yapılması durumunda duyarlılık %41, özgüllük %91 olarak bulunmuştur[67].

Kateter parçası, Maki yöntemiyle, %5 koyun veya at kanlı brusella agar gibi bir besiyeri plağı üzerinde, dört-beş kez öne-geriye yuvarlanarak ekim yapılır. Bu yöntem yarı kantitatif bir kültür yöntemidir ve 24- 48 saat inkübasyon sonunda 15 veya daha fazla bakteri kolonisi üremesi kateterin anlamlı derecede kolonize olduğunu gösterir ki bu durum ya kateter yerinde lokal bir inflamasyonla ya da kateter ilişkili bakteriyemiyle kuvvetle ilişkilidir (duyarlılık %60 ) [37, 38, 48, 53, 55, 59]. Maki yönteminde ayırım değerini 5 cfu (koloni oluşturan birim) olarak bildirenler de vardır. Böyle bir durumda katetere bağlı sepsis kriterleri de varsa bu semikantitatif kültür yöntemi, % 76- 96 özgüllükte sonuç vermektedir[46].

Kateter lümenindeki bakterileri de değerlendirmek için, kateterin içinden 1 mL triptik soy buyyon geçirilip, ardından bir su banyosu sonikatöründe 55.000 Hz'de (Hertz) soniklenir veya vortekslenir[47]. Sonikasyon veya vorteksleme işlemi sonrasında mikroorganizmaların dağılmış olduğu buyyondan 100 katlık ardışık dilüsyonlar yapılır ve dilüe edilen bu örneklerden 100 µL koyun kanlı agara ekilir ve 35° C' de 48- 72 saat kadar inkübe edilip mikroorganizma üremesi, cfu (coloni forming unit) olarak bildirilir. Tam kantitatif bir kültür yöntemi olan bu ekim şeklinde  $10^{2-3}$  veya daha fazla cfu bakteri üremesi, kateterin enfekte olduğunu gösterir. Bu yöntemle, sadece kateter dış yüzeyinde olan mikroorganizmalara değil, lümen içi ve biyofilme yapışık mikroorganizmalarda ulaşma imkanı vardır; yapılan çalışmalarda, ilgili yöntemin duyarlılık ve özgülüğü genellikle %80- 90 bulunmuştur. Kateter parçasının soniklenme sonrası kültürü, özellikle yerinde bir haftadan daha uzun süre kalan kateterler için duyarlı bir yöntemdir ve plakta kateter ucunu yuvarlama metoduna göre %20 daha duyarlıdır ( yarı kantitatif yöntem %60, sonikasyon metodu %80 duyarlı ) [38, 56].

Kateter ucundan yarı veya tam kantitatif kültür yapılmayıp basitçe bir sıvı besiyerine atıldıktan 18- 24 saat sonra olan bakteri üremesi, çıkarma esnasında kontaminasyon olasılığı nedeniyle özgül sonuçlar vermez ve bu ekim yöntemi tercih edilmez[38, 59].

Kateter çıkarılmazsa kateter çıkış yeri sürüntüsünün Gram boyaması veya kantitatif kültürü ile birlikte kateter “hub” kültürleri yapılarak tanıma yardımcı olunabilir.

Kateter çıkarılmasına, gerek bıraktırmayan bir diğer yöntem, kateter içinden “firçalama” tekniği ile örnek alınmasıdır. Bu yöntemle, kateter lümenindeki biyofilm ve uç kısmındaki organize fibrin ve trombüse yapışmış mikroorganizmaların alınıp kültürde üretilmelerine imkan sağlanmıştır; firçalama metodunun % 6 oranında geçici bakteriyemi riski vardır[38, 42, 62]

### 2.6.3 Kan Kültürleri

Katetere bağlı sepsis tanısında en az iki set kan kültürü alınması önerilmektedir[37, 38, 42]. Kateter enfeksiyonu kuşkusunda, ilgili kateter lümeni ile birlikte, periferik bir venden alınan kandan kantitatif kültür yapılır veya otomatize sistemlerde alınan hemokültürlerin üreme zamanı takip edilir. Kantitatif kateter kanı ve periferik kan kültürü, Hickman- Broviac veya subkütan SVK’lerde yararlı olmakla birlikte ve kateterlerin çıkarılmasına gerek olmadan mikrobiyolojik tanı ve uygun antimikrobik tedavi için imkan vermektedir. Kan kültürü alırken deri asepsisine özel önem vermek gerekir. Çünkü kan kültüründe kontaminasyona bağlı bir üreme, gereksiz yere hastanın hastanede kalış süresini uzatacaktır. Kateter ve periferik venöz kan kültürünün kateter enfeksiyonu tanısı için pozitif prediktif değeri sırasıyla %63 ve %73; negatif prediktif değeri ise sırayla %99 ve %98’dir. Kateter kanından olan üreme, periferik venöz kana göre cfu/mL olarak 5- 10 kat fazlaysa kateter enfeksiyonu tanısı konur. Periferik kanda üreme olmadığında, kateter kanında  $\geq 10^{2-3}$  cfu/mL *Candida* spp. üremesi ve tek bir pozitif hemokültür kandidemi tanısı için önemlidir[37, 38, 42, 55, 56, 63, 64].

Üremeyi sinyalle saptayan otomatize sistemlerde ise kateter kan örneğinin periferik ven kan örneğinden iki saat daha önce üremesi de kateter enfeksiyonuna işaret eder; bu yöntemin duyarlılığı %91, özgüllüğü %94 olarak bildirilmiştir[37, 38, 55, 56, 63].

SVK lümeninden çekilen EDTA’lı kanın sitosantrifüjleme sonrası Gram ve akrinin oranj boyanması ile de hızlı, duyarlı ( %96 ) ve özgül ( %92 ) sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu örnekle, kantitatif kan kültürü çalışma olanağı da mevcuttur[68].

Kantitatif kan kültürü, lizis santrifugasyon yöntemiyle de yapılabilir ama bu yöntem uygulanırken kontaminasyon olabilir, nispeten zaman alıcı ve ayrıca pahalıdır[55, 56].

Kan akımı enfeksiyonu bulguları olan ama laboratuvar doğrulanması yapılamayan birinde, suçlanan kateterin çıkarılmasından sonra düzelme olması kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonunun dolaylı bir bulgusu olarak kabul edilmektedir[37, 38, 48].

#### 2.6.4 *Deri Altı Portların İncelenmesi;*

İmplant edilmiş subkütan portların kültürü için standart bir metod yoktur. Sepsis kuşkusunda, damar içi araç çıkarılmaksızın kantitatif kan kültürleri yapılır. Ardından port çıkarılırsa distal kateter ucunun da kültürü yapılır. Subkütan enfeksiyondan kuşulanılınca, yara yerinden alınan aspirat veya doku örneğinin kültürü yapılır. Tek başına port kültürü yapmanın herhangi bir değeri olduğu konusunda veri yoktur[38, 48, 55, 56].

#### 2.6.5 *Serolojik Yöntemler;*

SVK ilişkili stafilokok sepsisi olan hastalarda ELISA ile kısa zincirli lipoteikoik asite karşı oluşan IgG (İmmunglobulin G) ve IgM (İmmunglobulin M) tipi antikorların seviyesinde, kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş saptanmış ve bu testin stafilokoklarca oluşan damar içi kateter enfeksiyonu tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir[65, 66].

#### 2.7 *Korunma;*

Bir çok çalışmada kateter takılırken ve yerindeyken alınan önlemler sayesinde kateter ilişkili enfeksiyon ve bakteriyemi/ sepsis, önemli oranda azaltılabildiği bildirilmiştir[37, 38, 42, 53, 67, 68]. Kateter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri korunma noktasında dikkate alınmalıdır (Tablo 7) [47, 51, 59, 69-72].

Kateter enfeksiyonlarından korunmak için değişik önlemler alınmalıdır. Kateteri endikasyon durumunda uygulamak, kateter takma ve infüzyon tedavisi ekibi kurma, maksimum koruma önlemleri (el yıkama, steril eldiven kullanmak, büyük steril örtü, steril elbise, maske ve kep), kateter tipi ve uygulama yeri için uygun seçenekleri kullanmak, kateter lümenini antibiyotikle yıkamak, antiseptik veya antibiyotikli kateter kullanmak bu önlemler arasındadır. Korunmayla ilişkili önemli kuralların her biri aşağıda ayrı ele alınmış ve Tablo 9'da özetlenmiştir [37, 38, 42, 48, 53, 55, 67-73].

**Tablo 9:** Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi için genel kurallar

•	Kateter ancak endikasyon durumunda, eğitimli bir kateter ekibi tarafından takılmalıdır.
•	Kateter takılmadan önce uygulama alanı klorheksidin glukonat veya povidon-iyot gibi antiseptiklerle temizlenmelidir; aseton gibi organik çözücüler kateter uygulama öncesi deriye sürülmemelidir.
•	Çok lümenli kateterler zorunluluk olmadıkça kullanılmalıdır.
•	Otuz günden uzun süreli kateter gereksinimi halinde tünelli veya implant kateterler tercih edilmelidir.
•	Parenteral beslenme gerektiren hastalarda çok lümenli kateterlerin bir lümenli bu amaçla kullanılmalıdır.
•	Kateter yeri seçiminde mekanik ve enfeksiyöz komplikasyon riski dikkate alınmalıdır ( juguler veya femoral bölge yerine subklavian bölge tercih edilmeli, subklavian kateter yerine periferik yerleşimli kateter kullanılmalıdır ).
•	Kateter ilişkili bakteriyemi/ sepsis riski olan ve kısa süreli ( <10 gün ) kateter kullanılacak durumlarda, antibiyotikli veya antiseptikli kateterler tercih edilmelidir.
•	Kateter takılması sonrasında düzenli pansuman yapılmalı, pansuman için iyi kalitede steril spanç veya transparan örtüler kullanılmalı, kateter giriş yerine lokal antibiyotik kremler uygulanmamalıdır.
•	SVK takılmış hastalara kateterden düzenli antikoagülan verilmelidir.
•	Hemodiyaliz için SVK uygulanmış hastalarda, burunda <i>S. aureus</i> taşıyıcılığının azaltılması, kateter ilişkili enfeksiyonları azaltmaktadır.
•	Çalışmayan kateterler kılavuz tel aracılığıyla değiştirilmelidir (kateter enfeksiyon tanısı konmuşsa kılavuz telle kateter değişimi önerilmez).
•	IV uygulama setleri 72 saatten önce değiştirilmez; ama kan, kan ürünleri, lipid solüsyonları uygulaması halinde ilgili setleri uygulama sonrasında veya 24 saatte bir değiştirilmelidir.
•	Kateter takılmasından önce veya bakım sırasında rutin antibiyotik profilaksisi önerilmez.



### 2.7.1 Kateter Takma Esnasında Gerekli Koruyucu Önlemler Alınmalıdır;

Kateter takma esnasında maksimum bariyer ve asepsi önlemleri alınmalıdır. Özellikle SVK takarken, asepsi kurallarına (uzun kollu steril gömlek, maske, kep, büyük steril örtü, steril eldiven) ileri düzeyde dikkat edilmelidir[37, 38, 48, 53, 67, 68, 73].

Kateter takılması sırasında en önemli nokta deri temizliğidir. Deri antisepsisinde %2'lik klorheksidin, %10 povidon-iyot ve %70 alkolle göre daha etkilidir. Povidon-iyot kullanılacak ise üç dakika süre ile uygulanmalı ve iyot kurumaya bırakılmalıdır. Povidon-iyot sonrası alkol kullanılması tahrişi önler. Kateter giriş yerindeki kıllar temizlenebilir, fakat tıraş edilmemelidir. Kateter takılmadan önce hastaların dezenfektanla banyo yapmaları yararlıdır. Deri temizliği yapıldıktan sonra giriş yeri palpe edilmemelidir[37, 38, 42, 68].

Kateter takılması veya çıkarılması, kateter giriş yerinin günlük muayenesi, pansuman öncesi ve sonrasında eller mutlaka yıkanmalı ve ardından steril eldiven giyilmelidir[38, 42, 48, 68].

### 2.7.2 Kateter Tipi ve Uygulama Yerinin Seçimi;

Kateter tipi ve yerleşim yeri enfeksiyon gelişim riski üzerinde etkilidir (Tablo 5). Örneğin, SVK'lerde enfeksiyon oranı periferik venöz kateterlerindeki kadar yüksektir; bunun gibi erişkinlerde alt ekstremiteye (femoral) uygulanan venöz kateter, üst ekstremiteden (subklavian < juguler) daha risklidir[38, 42, 68]. Üst ekstremitede ise el üstü venlerinde, üst kol ve dirseğe göre enfeksiyon riski daha azdır. Çocuklarda el ve ayak üzeri veya baş derisi tercih edilebilir. Periferik venöz kateterlerde enfeksiyon, SVK'lerden daha düşüktür. SVK takılması için subklavian venin, juguler ve femoral vene göre enfeksiyon riski daha düşüktür. "Cut-Down" yapılmasının enfeksiyon riskini artırdığı dikkate alınmalıdır. Enfekte olma riski daha yüksek olduğundan, çok lümenli kateterler özel endikasyon olmadıkça kullanılmamalıdır. Uzun süreli yüksek doz kemoterapi, kan ürünleri, total parenteral beslenme gibi farklı sıvıların verilmesi gerektiği durumlarda çok lümenli kateterlerin kullanılması yararlıdır. Eğer çok lümenli kateter kullanılıyor ise bir lümen hiperalimentasyon için ayrılmalıdır. Çok lümenli ve çok amaçlı kateterlerde enfeksiyon gelişim riski yüksek olduğundan bu tiplerde elden geldiğince kaçınılmalıdır[38, 42, 48, 68, 72, 73].

Verilmesi düşünülen tedaviye göre enfeksiyon riski en düşük ve en ekonomik kateter seçilmelidir, kateter endikasyonu ortadan kalktıktan sonra hemen çıkartılmalıdır. Kateterin seçiminde yapı maddesi de önemlidir. Polivinil klorid ve polietilen kateterlerde tromboz ve

enfeksiyon gelişme riski, teflon, silikon, çelik ve titanyum kateterlere göre daha fazladır[38, 42, 72, 73].

Birçok mikroorganizma (stafilokok, kandida) polivinil klorid kateterlere, poliüretan ve teflon kateterlere göre daha fazla adezyon gösterir. Polivinil klorid kateterlerle mekanik komplikasyon (tıkanma, tromboz, kaçak, yer değiştirme) gelişme riski de daha fazladır. Çelik iğne kullanımında enfeksiyon riski, teflon kateterler ile aynıdır. Bununla birlikte çelik iğnelere kullanılan irritan IV sıvılar subkütan dokulara kaçarak komplikasyona neden olabilir. Bu tür sıvıların verilmesi gereken durumlarda çelik iğne kullanılmamalıdır [38, 42, 48].

Dört yaşından büyüklerde 30 günden uzun süreli tedavi gerekiyor ise SVK veya periferik olarak takılan SVK kullanılmalıdır. Daha uzun süreli tedavi gereken durumlarda ise implant kateterler kullanılmalıdır[38, 42].

### 2.7.3 Uygun Kateter Bakımı;

Düzenli sürveyans yapılarak, kateter enfeksiyon oranları (1000 kateter günü başına enfeksiyon) takip edilir. Bu bağlamda, kateteri takan kişi(ler), kateter takılma zamanı, kateter giriş yeri, kateter tipi, uygulanan tedavi, kateter çıkarılma zamanı gibi değişkenler sürveyans formlarına işlenip değerlendirilmelidir. Kateter enfeksiyonları ile ilgili yakınma ve bulgular hergün değerlendirilmeli, kateter enfeksiyonu kuşkusunda gerekli tanı ve tedavi işlemleri yapılmalıdır[37, 38, 42, 48, 67, 72, 73].

Damar içi kateter uygulanmış hasta her gün muayene edilmelidir. Kateter takılması sonrasında yara pansumanı yapılmalıdır. Genel olarak 24- 28 saatte bir pansuman yenilenmelidir. Pansuman öncesi ve sonrasında eller yıkanmalı, steril eldiven kullanılmalıdır. Oklüzif pansuman yerine porozif-adezif pansumanlar kullanılmalıdır. Pansuman için iyi kalite steril gaz-bez kullanılır. Son yıllarda transparan, yarı geçirgen ve poliüretan pansumanla kapatılmada uygulamada giderek artmaktadır[38, 42, 48, 68].

Periferik kateterlerde pansuman 72 saatte bir değiştirilebilir; bu sürenin 7 güne kadar uzatılabileceği bildirilmektedir[68, 72, 73]. Kateter değiştirildiği, çıkartıldığı veya pansuman kirlendiği, ıslandığı, kapatma özelliğın kaybettiği zaman veya kanama olduğunda, pansuman değiştirilmelidir[68].

#### 2.7.4 Kateter Takma Süresinin Sınırlandırılması;

Periferik ven içi kateter, 72- 96 saat (acil durumlarda takılmış ise 48 saat) sonra değiştirilmelidir[47, 51, 69]. Çocuklarda, inflamasyon belirtisi olmadığı ve kateter çalıştığı müddetçe, kateter yerinde bırakılabilir. Arter kateteri altı gün (pulmoner arter kateteri 72- 96 saat) yerinde bırakılabilir; çocuklarda daha uzun süre uygundur. Kateterlerin belirtilen sürelerden daha uzun müddet yerinde bırakılması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Total parenteral beslenme kateteri 30 gün kadar yerinde durabilir[47, 51, 59, 69]. SVK'lerin rutin olarak değiştirilmesinin enfeksiyonu önleme de rolü yoktur.

IV uygulama setlerinin 72 saatte değiştirilmesinin, 96 saatte değiştirilmeye göre enfeksiyon riskini artırıcı etkisi saptanmamıştır; bununla birlikte kan, kan üniteleri, lipid solüsyonlar uygulanmışsa 24 saatte değiştirilmelidir[47, 51, 69].

Kateter hub kısmı ve giriş yerleri ilaç uygulamaları öncesinde klorheksidin, alkol veya povidon-iyot ile temizlenmeli ve her girişimde steril enjektör kullanılmalıdır[47, 69].

#### 2.7.5 Yıkama Solüsyonları ve Antikoagülan Kullanımı;

Uzun süreli kateterlerde, yıkama solüsyonları, anti-koagülan maddelerle lümenin yıkanması konusunda değişik öneriler vardır. Bu amaçla heparin kullanılması trombofili gelişmesini önler; ancak kateterlerde KNS üremesini kolaylaştırır. EDTA kullanılması KNS'lere bağlı enfeksiyon riskini azaltır. Yüksek riskli hastalarda EDTA ve minosiklin ile yıkama yapılması rekürrens kateter enfeksiyonunu önleyebilmektedir[49, 59, 69]. Uzun süreli intravasküler kateter kullanılacak kişilerde düşük doz warfarin profilaksisi, trombozu önlemede yararlıdır [71].

#### 2.7.6 Antimikrobiyal Profilaksi;

Kateter takılması esnasında ve sonrasında uygulanan antibiyotikli pomatlar enfeksiyon gelişimini önleyebilirse de kandida kolonizasyon riskini artırır; örneğin mupirosin uygulanması internal juguler kateter kolonizasyonunu beş kat azaltmıştır; ama aynı etki periferik ven ve arter kateterlerinde gözlemlenememiştir ve profilaktik mupirosin kullanımı dirençli kökenlerin seleksiyonuna neden olmuştur. Maliyetleri artırıcı etkisi de düşünüldüğünde antibiyotikli pomatlar kateter pansuman uygulamalarında önerilmemektedir[46, 47, 51, 69, 70, 72-74].

Sistemik antibiyotik profilaksisi de gerekli değildir. Profilaktik glikopeptid kullanımı dirençli mikroorganizmaların VRE (Vankomisine dirençli enterokok) seleksiyonuna neden olabilir[46, 47, 69]. “Antibiyotik lock” profilaksisi, kateter lümeninin antibiyotikli solüsyonlarla yıkanıp, ardından antibiyotiğin lümende bırakılmasıdır. Bu amaçla vankomisin ve siprofloksasin denenmiştir[47, 51, 69, 74].

Antimikrobiklerle birlikte düşük voltajlı elektrik akımı kombinasyonunun enfeksiyonları önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir[70].

#### *2.7.7 Antimikrobik Madde İçeren Kateterlerin Kullanımı;*

Yeni teknolojilerle antimikrobik madde emdirilmiş kateterler üretilerek enfeksiyonlar azaltılmaya çalışılmaktadır. Antibiyotik (vankomisin/ teikoplanin, minosiklin + rifampin), antiseptik (klorheksidin, klorsidin + gümüş sülfadiazin) kaplı kateterlerin, antiseptikli (iyot + alkol) hub ve klorheksidin emdirilmiş pansuman materyali uygulamasının, enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir[71-75].

Antimikrobiyal içeren kateterlerde koruma süresinin 14 gün kadar olduğu bildirilmiştir. Antimikrobiyal kateterlerin, kısa süreli ( > 4 gün, < 10 gün ) kateter takılması gereken ve kateter ilişkili bakteriyemi/ sepsis riskinin yüksek olduğu durumlarda (yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, total parenteral beslenme uygulananlar ve bağışıklık yetmezlikli hastalar) kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, antimikrobiyal içeren kateter kullanımının, kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olabileceği hesaba katılmalıdır[69, 74].

#### *2.7.8 İnfüze Edilen Sıvılarla İlgili Koruma Önlemleri;*

Parenteral sıvılardan karışım hazırlama, laminar akımlı alanda aseptik koşullarda yapılmalıdır. Sete enjeksiyon yapılırken, giriş yeri %70 alkol veya povidon-iyot ile silinmelidir[47, 51]. Filtreler kontamine sıvıların geçişini önler, infüzyona bağlı filebit gelişim riskini azaltır. Gram (-) bakteri endotoksinlerinin geçişine engel olur. Dekstran, lipid ve mannitol gibi sıvılar filtrelerin tıkanmasına neden olabilir. Filtreler ilaçların etkinliğini azaltabileceğinden, rutin kullanımları önerilmektedir[47, 69].

## **GEREC VE YÖNTEM**

### **Araştırmanın Tipi;**

Bu araştırma bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

### **Araştırmanın Yeri;**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 973 yataklı üçüncü basamak üniversite hastanesidir. Yılda ortalama 800000 hasta kabul eden bu hastane yaklaşık 3 milyon nüfuslu, Türkiye'nin batısında yer alan İzmir İlinde kurulu ikinci üniversite hastanesidir. Sadece İzmir değil aynı zamanda çevre il ve ilçelerden de hasta kabul eden bu hastanede 5 adet tam teşekküllü yoğun bakım ünitesi bulunmaktadır. Yoğun bakım üniteleri 13 yataklı anestezi yoğun bakım, 6 yataklı dahiliye yoğun bakım ünitesi, 16 yataklı kalp damar cerrahi yoğun bakım ünitesi 6 pediatrik yoğun bakım ve 20 yataklı koroner yoğun bakım ünitesinden oluşmaktadır.

### **Araştırmanın Evreni ve Örnek Seçimi;**

Mart 2006- Mart 2008 yılları arasında anestezi yoğun bakım, kalp damar cerrahi yoğun bakım ve dahiliye yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan olgu ve kontrol grubu oluşturuldu. Bu süre zarfında çalışmanın evreni, ilgili birimlerin bilgisi dahilinde belirlenmiştir. Olguların seçiminde SVK takılmış olan, yoğun bakım yatışı öncesi herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan, KDE gelişen grupta hastanın yatışından sonra en az 48 saat geçmiş olan ve kontrol grubu için en az 4 gün süre ile yatmış olması şartı arandı. Olgu grubu Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından belirlenen KDE tanımlama kriterlerini karşılayan hastalardan oluşturuldu. Bu kriterler "Katetere bağlı KDE tanımı" başlığı altında belirtilmiştir. Kontrol grubu hastaları belirlenirken olgu grubu ile aynı zaman dilimi ve yoğun bakım ünitesinde yatan, yoğun bakım ünitesinde en az 4 gün süre ile kalmış olan, santral venöz kateter takılmış ve ayrıca yaş, cinsiyet ve alt hastalıkları açısından benzer ancak KDE gelişmeyen hastalardan oluşturuldu. Yoğun bakım kayıtları incelendiğinde çalışmanın kriterlerini karşılayan 54 olgu ve 82 kontrol hastası bulunmuştur. Böylece toplam 136 kişi araştırmanın evrenini oluşturdu. Araştırmada ek bir örnek seçimi yapılmadı. Evrenin tümü örnek olarak alındı.

Kontrol grubu yoğun bakımdan taburcu edilmesi halinde nakledildiği serviste 2 gün boyunca KDE gelişimi açısından izlendi.

### **Bağımlı ve bağımsız değişkenler;**

*Bağımlı değişkenler;*

*Maliyet:*

*Yatak ücreti;*

Günlük yatak ücretinin hastanın yattığı gün sayısı ile çarpılması sonucu elde edildi. Diğer tedavi hizmetlerinin maliyeti; hasta için yapılan tüm girişimler (yapılan ameliyat, santral veya periferik kateter uygulamaları, endoskopik veya laparoskopik girişimler, yapılan biyopsiler vb.), fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri, hemşirelik hizmetleri, konsültasyon hizmetleri, yapılan pansumanlar, hemodiyaliz ya da periton diyalizi uygulamaları ve bu uygulamalar için kullanılan sarf malzemelerin ücretlerinin toplamı olarak hesaplandı. Laboratuvar hizmetlerinin maliyeti, hematolojik, biyokimyasal, radyolojik, mikrobiyolojik incelemelerin ücretlerinin toplamı olarak hesaplandı. Her hasta için toplam antibiyotik maliyeti, günlük antibiyotik maliyetinin (kutu ya da adet fiyatının, kutu ya da adet sayısı ile çarpılması sonucu elde edildi.) kullanılan antibiyotik gün sayısı ile çarpılması ile elde edildi. Antibiyotik dışında kullanılan tüm ilaçların ücretlerinin toplamı toplam maliyete eklendi. Sonuç olarak bir hastanın toplam maliyeti, hastanın yatak ücreti, diğer tedavi hizmetleri, laboratuvar hizmetleri, antibiyotik maliyeti ve diğer ilaçların maliyeti toplanarak bulundu.

Ortalama toplam maliyet hesabı aşağıdaki şekilde yapıldı;

Hastaların Toplam Maliyeti

Ortalama Toplam Maliyet = -----

Hasta Sayısı

*Ek maliyet;*

Olgu grubunun toplam maliyeti ile kontrol grubunun toplam maliyeti arasındaki fark olarak belirlendi. Hasta başı günlük maliyet aşağıdaki şekilde hesaplandı;

Ortalama Toplam Maliyet

Hasta Başı Günlük Maliyet = -----

Ortalama Kalış Gün Sayısı

#### *Günlük antibiyotik maliyeti;*

Toplam antibiyotik maliyetinin, toplam kalış gün sayısına bölünmesi ile elde edilen miktarın dolar kuru karşılığı, hesaplamalarda standardizasyonun sağlanması açısından 15 Haziran 2006 tarihindeki Amerikan doları kur karşılığı esas alınarak bulundu (1 ABD DOLARI satış=1,417 TL)

Antibiyotik maliyeti hesaplanırken olgu grubunda sadece KDE tedavisi için aldığı antibiyotiklerin kutu sayısı, her kutunun birim fiyatı üzerinden toplam KDE tedavi maliyeti hesaplandı. Toplam antibiyotik maliyeti tedavi gününe oranlanarak günlük antibiyotik maliyeti çıkarıldı. Bu hesaplamada enjeksiyon maliyetleri, ve diğer hizmetlerin maliyeti hesaba katılmadı. KDE tedavi maliyeti ek antibiyotik maliyeti olarak gösterildi.

Olgu grubunda ayrıca ve kontrol grubunda kalışları boyunca kullandıkları antibiyotiklerin toplam maliyeti hesaplandı. İki grup arasında antibiyotik maliyeti istatistiksel anlamlılık testleri için kullanıldı. Olgu grubunda KDE tedavisi için kullanılan antibiyotiklerin maliyeti toplam antibiyotik maliyetinde yaptığı artış olarak belirlendi.

#### *Kalış süresi;*

Ek kalış süresinin saptanmasında HE olanlar ile benzer yaş, cinsiyet, aynı klinikte yatan ancak hastane enfeksiyonu görülmeyen hastalar arasında bir eşleştirme yapıldı.

#### *Kateterli gün sayısı;*

HE'lerinde hesaplamalar hasta-gün üzerinden yapılmaktadır. Bu nedenle hastaya kateter takılmasından itibaren çıkarılmasına dek gün olarak kaydedildi. Toplam gün sayısı 1000 hasta günü üzerinden aşağıdaki gibi hesaplandı.

1 hasta, 1 gün kateterli kalırsa = 1 hasta-gün

1 hasta, 5 gün kateterli kalırsa = 5 hasta-gün

2 hasta, 5 gün kateterli kalırsa = 10 hasta-gün

10 hasta, 10 gün kateterli kalırsa = 100 hasta-gün

1 hasta 3 gün, 2 hasta 7 gün, 10 hasta 1 gün = 27 hasta-gün olarak hesaplanmıştır.

#### *Katetere bağlı enfeksiyon gelişme zamanı;*

Kateter takılmış olan hastalarda kateter kaynaklı KDE enfeksiyon gelişme zamanı kaydedilerek ortalama KDE gelişme zamanı hesaplandı.

### *Mortalite;*

Atfedilen mortalite; olgu grubunun mortalite oranı ile kontrol grubunun mortalite oranı arasındaki fark olarak alındı.

### *Morbidite;*

Morbidite oranı; bir hastalığa tutulan ancak hayatta kalmış olan hastaların hastalık sonucu ölenlere oranı olarak hesaplandı.

### *Bağımsız değişkenler;*

#### 1. Yaş;

18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya alındı. Hastaların doğum tarihleri esas alındı.

#### 2. Cinsiyeti;

Kadın ve erkek olarak belirtildi.

#### 3. Yattığı klinik;

Hastanın hangi klinikten geldiği ve hangi yoğun bakım ünitesine yattığı belirlendi.

#### 4. Hastaneye yatış ve çıkış tarihleri;

Yoğun bakım yatışından önce hastanede bulunma süresi hesaplandı. Aynı zamanda yoğun bakımda kalış süresinin hesaplanması için yoğun bakım yatış çıkış tarihleri de not edildi.

#### 5. İzole edilen mikroorganizmalar ve duyarlılıkları;

Primer bakteriyemi sonrası kültürlerde izole edilen etkenler kaydedildi. Bu mikroorganizmaların direnç profilleri not edildi. Soyutlanan mikroorganizmalar günlük izlemler sırasında hastane kayıtları esas alındı.

#### 6. Kullanılan ilaçlar (antibiyotikler ve kullanılan diğer ilaçlar);

Her hastaya KDE gelişmesinden önce ve sonra kullanılan antibiyotikler gün ve doz olarak kaydedildi. KDE nedeniyle kullanılan ek doz toplam dozdan çıkarılarak hesaplandı. Böylelikle ek antibiyotik miktarı belirlendi.

#### 7.Cerrahi operasyon geçirmişse hangi tip cerrahi operasyon geçirdiği;

Hastanın yoğun bakıma yatmadan önce ve yatışından sonra geçirdiği operasyonlar ve girişimler not edildi.

#### 8. Hastanın akıbeti;

Taburcu/sevk ya da ölüm olarak belirtildi.



9. *Laboratuvar hizmetler;*

Biyokimyasal, radyolojik tetkikler, mikrobiyolojik incelemeler not edildi.

10. *Alt hastalıklar ve yatış tanısı;*

Hastaların yatışları öncesi var olan travma, malignite, Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Kronik böbrek yetmezliği, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği, Koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkları ve yatışları esnasında tespit edilen tanıları kaydedildi.

11. *Cerrahi girişimler;*

Hastalara yapılan cerrahi girişimler 4 başlık altında toplandı. Bunlar; Batın cerrahisi, Toraks cerrahisi, Baş boyun cerrahisi ve ortopedik cerrahidir.

**Veri toplama;**

Hastalar ve kontrol grubu verileri KDE saptanmasından sonra hasta dosyalarından temin edildi. Bu veriler toplanırken yaş, cinsiyet, yoğun bakım ünitesi, kalış süresi, antibiyotik kullanımı, alt hastalıkları, cerrahi girişim varlığı, hemşirelik bakımları, radyolojik görüntülemeler kayıt edildi. Tüm veriler bilgisayar ortamında paket programına girildi. Ortalama toplam maliyet olgu ve kontrol grupları için ayrı hesaplandı.

Kırk sekiz saat içinde aynı veya farklı kültürlerde birden fazla etken olması halinde polimikrobiyal olarak değerlendirildi. Olguların izleminde gelişen ikinci KDE atakları mevcut birinci atak tedavisi sırasında ise ilk atak olarak hesaplanıp verilecek tedavi KDE tedavisi olarak kabul edilecek, ancak ilk atak tedavisinden sonra KDE gelişmişse KDE kabul edilmedi. Her hastadan tek bir KDE atağı kabul edildi.

**İstatistik;**

Veriler, SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA)'a girildi. İstatistiksel analizler için t test ve ki kare testi kullanıldı. Ayrıca KDEnun, maliyet başta olmak üzere diğer bağımlı değişkenler üzerine tek başına etkisini saptayabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Çalışmada  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ki kare testi ve Klinik bilgilerden yararlanılarak kan kültüründe üreme olmasının yanında yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda hemodiyaliz, mekanik ventilasyon, cinsiyet, yaş, APACHE II skoru ve santral venöz kateter, entübasyon, TPN, feeding, foley sonda varlığı ve uygulama süreleri kullanılarak bir geriye dönük cox regresyon modeli oluşturuldu.

Bu modelde süre olarak KDE gelişen ve gelişmeyen grupta yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri kullanıldı. Bu model ile kan kültürü ve sağkalım üzerinde risk faktörlerinin etkisi analiz edildi.

### **Katetere bağlı KDE tanımı;**

Çalışmaya alınan hastalarda primer KDE olması şartı arandı. Bu amaçla primer KDE CDC'nin öngördüğü tanımlamalar dikkate alınarak yapıldı. Buna göre iki şekilde primer KDE tanısı konuldu.

#### *A ) Laboratuvar tarafından doğrulanmış KDE;*

1) Başka bir bölgedeki enfeksiyon ile ilişkili olmaksızın hastanın bir veya daha fazla kan kültüründe mikroorganizma soyutlanması veya

2) Ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), titreme veya hipotansiyon bulgularından en az biri olan hastada aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

a) Farklı zamanlarda alınmış iki ya da daha fazla kan kültüründe deri florasında bulunabilecek bakterilerin üremiş olması,

b) İntravasküler kateteri olan bir hastada en az bir kan kültüründe deri florasında bulunabilecek bakterilerin üremiş olması ve hekimin uygun tedavi başlamış olması,

Deri florası elemanı olarak Koagulaz negatif stafilokoklar, difteroidler, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp* ve mikrokoklar kabul edilmiştir.

#### *B) Klinik sepsis;*

Başka bir neden olmaksızın hastada ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), hipotansiyon (sistolik tansiyon  $\leq 90$  mmhg), oligouri ( $< 20$  ml/h ) semptom yada bulgularından birisinin olması ve kan kültürü yapılamıyor veya kanda üreme saptanmamış olması olarak tanımlanmıştır. Ayrıca başka odakta belirgin enfeksiyon yok ve izleyen hekim tarafından tedavi başlanmış olması da KDE olarak kabul edildi.

**Dışlama Kriterleri;**

1. Pediatrik yoğun bakım ünitesi ve kardiyoloji yoğun bakımda yatan hastalar çalışmaya alınmadı.
2. Olgu grubunda gelişen KDE sekonder ise red etme kriteri olarak alındı.
3. Her iki grupta da 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.
4. Yoğun bakım yatışı öncesi kan kültürü alınmış ise, yatışından 48 saat sonra üreme saptanmışsa olgu çalışmaya alınmadı.
5. Sekonder KDE olduğu görülen hastalar çalışmaya alınmadı. İzlemede sekonder KDE olduğu tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

## **BULGULAR**

Mart 2006- Mart 2008 tarihleri arasında DEÜTF Anestezi yoğun bakım, Kalp damar cerrahi yoğun bakım ve Dahiliye yoğun bakım ünitelerine toplam 5094 hasta yatışı yapılmıştır. Bu hastalardan çalışma kriterlerini karşılayan 54 olgu ve 82 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol hastaları yöntemde belirtilen kriterlere uygun olarak 1: 1 veya 1: 2 olarak eşleştirildi. Olgu ve kontrol grupları genel özellik değişkenleri arasında anlamlılık ki kare testi ile yapıldı. Buna göre hastaların cinsiyetleri arasında farklılık saptanmadı (ki kare=0,001 p=0,978). Olgu ve kontrol grubundaki hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı öncesi geldikleri servis açısından hastalar iki gruba ayrıldı. Acil servisten yoğun bakıma gelenler ve acil servis dışında yoğun bakıma nakledilenler arasında yapılan anlamlılık testinde fark saptanmadı (ki kare=0,017 p=0,897). Gruplar alt hastalıkları açısından değerlendirmeye alındı. Ki kare analizi sonucu iki grup arasında alt hastalık açısından farklılık saptanmadı (ki kare=0,779 p=0,377). Alt hastalık açısından bakıldığında malignite %22,8 (n=31) ve travma % 16,9 (n= 23) ilk sıralarda yer almaktadır. Hasta gruplarını cerrahi girişimleri açısından değerlendirildiğinde ki kare testi ile iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( ki kare=0,002 p=0,966).

İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlılık t testi ile değerlendirildi. Buna göre iki grubun yaş ortalamaları arasında fark saptanmadı (t =0,29 p=0,76 ).

Yoğun bakım ünitesine yatış öncesi hastanede kaldığı zaman açısından gruplar t testi ile değerlendirildi. Analiz sonucu olgu ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı (t=0,03 p=0,976).

Olgu ve kontrol grupları arasında eşleşme kriterleri arasında farklılık istatistiksel olarak bulunmadı. Temel özellikler açısından olgu ve kontrol hastalarının özellikleri Tablo 10'da gösterildi.

**Tablo 10:** Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri( ki kare ve t test)

Faktörler	Grup	Sayı	Faktör varlığı sayısı (%)	Ki kare	p
Cinsiyet (erkek %)	Olgu	54	37 (68,5)	0,001	0,97
	Kontrol	82	56 (68,3)		
Alt hastalık varlığı (var %)	Olgu	54	40 (74,1)	0,779	0,37
	Kontrol	82	66 (80,5)		
Altta yatan cerrahi (var %)	Olgu	54	41 (75,9)	0,002	0,96
	Kontrol	82	62 (75,6)		
Hastaların geldiği servis ( acil, %)	Olgu	54	23 (42,6)	0,17	1,00
	Kontrol	82	34 (41,5)		
<b>Demografik Özellikler</b>					
	<b>Grup</b>	<b>sayı</b>	<b>Ortalama</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	Olgu	54	59,68	0,29	0,76
	Kontrol	82	58,69		
Yoğun bakım yatışı Öncesi zaman (süre)	Olgu	54	7,43	0,03	0,97
	Kontrol	82	7,34		

*Mikrobiyolojik sonuçlar;*

KDE gelişen 54 hastada yoğun bakım yatışı sonrası KDE gelişme zamanı ortalama  $11,78 \pm 7,56$  (3-30) gün (median 10 gün) olarak bulundu. Gram (+) bakteriler 27 (% 40,9) kültürde üredi. Koagülaz negatif stafilokoklar 12 (% 18,18 ) kültürde üreme ile en sık saptandı. *S. aureus* 10 (% 15,15) kültürde, enterokoklar 3 (% 4,54) kültürde, *Gemella morbillorum* 1 (% 1,51) kültürde ve difteroid basil 1 (% 1,51) kültürde üredi. Bakteri dirençlerine bakıldığında Koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus* kökenlerinin her ikisinde de metisilin direnci saptandı.

Gram (-) non-fermantatif bakteriler 22 (%33,33) kültürde üredi. Non-fermantatif bakteriler içinde en sık çoklu ilaç dirençli (ÇİD) izolatları ile *Acinetobacter spp.* (11 izolat %16,66) üredi. Bu etkeni 10 (%15,15 ) kültür örneğinde *Pseudomonas aeruginosa* ve 1(%1,51) kültür örneğinde *Burkholderia cepacia* izledi. Gram negatif enterik bakteriler 12 (%18,18) kültür örneğinde üredi. *Enterobacter spp.* ve *E. coli* 4'er (% 6,06) kültürde üreme ile en sık üredi, 3(%4,54) kültür örneğinde *Klebsiella pneumoniae* ve 1(1,51) kültür örneğinde *S. enteritidis* üredi. Direnç profillerine bakıldığında *E. coli*, *Enterobacter spp* ve *Klebsiella* suşları genişlemiş spektrumlu  $\beta$  laktamaz (GSBL) (+) idi.

*Candida spp* 5 (% 7,5) kültürde etken olarak izole edildi.

Genel olarak bakıldığında gram negatif bakterilerin daha fazla izole edildikleri saptandı 34 (% 51,51) kültür örneğinde izole edildi..

Otuz beş kültürde tek etken izole edilirken 31 kültür örneğinde birden çok patojen üredi. Tüm etkenlerin görülme sıklıkları Tablo 11’de toplu olarak gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenler ve sıklıkları

	Etken	Tek etken	Birden fazla etken	Toplam n (%)
Gram pozitif		<b>14</b>	<b>13</b>	<b>27 (40,9)</b>
	KNS	8	4	12 (18,18)
	<i>S. aureus</i>	4	6	10 (15,15)
	<i>Enterococcus spp</i>	1	2	3 (4,54)
	<i>Gemella morbillorum</i>	1	-	1 (1,51)
	Difteroid basil	-	1	1 (1,51)
Gram negatif		<b>7</b>	<b>5</b>	<b>12 (18,18)</b>
	<i>E.coli</i>	2	2	4 (6,06)
	<i>K.pneumoniae</i>	2	1	3 (4,54)
	<i>Enterobacter spp</i>	2	2	4 (6,06)
	<i>S. enteriditis</i>	1	-	1 (1,51)
Gram negatif nonfermantatif		<b>12</b>	<b>10</b>	<b>22 (33,33)</b>
	<i>P. aeruginosa</i>	7	3	10 (15,15)
	<i>Acinetobacter spp</i>	5	6	11 (16,66)
	<i>B. cepacia</i>	-	1	1 (1,51)
Fungal etken		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5 (7,5)</b>
	<i>Candida spp</i>	2	3	5 (7,5)
<b>Toplam</b>		<b>35</b>	<b>31</b>	<b>66 (100)</b>

*Kan kültüründe üreme;*

KDE gelişmesi üzerine iki grup arasında değişkenlerin etkilerine bakıldığında; KDE gelişen grubun yaş ortalaması ile KDE gelişmeyen grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (t: -0,29 p=0,76). Bu veriler Tablo 12’de veriler özetlenmiştir.

**Tablo 12:** Değişkenlerin iki grup arasında kan kültüründe üreme üzerine anlamlılık testi (t testi)

	Kültürde üreme	sayı	Ortalama	Std. sapma	t	p
Yaş	yok	82	58,69	19,01	-,29	,76
	var	54	59,68	18,83		
Diyaliz süresi (gün olarak)	yok	12	6,08	3,87	-0,08	0,93
	var	18	6,22	4,85		
vbFeeding süre-gün	<b>yok</b>	<b>75</b>	<b>10,08</b>	<b>6,07</b>	<b>-7,33</b>	<b>,00</b>
	<b>var</b>	<b>52</b>	<b>24,98</b>	<b>16,04</b>		
Entübasyon süre-gün	<b>yok</b>	<b>80</b>	<b>7,67</b>	<b>4,59</b>	<b>-5,89</b>	<b>,00</b>
	<b>var</b>	<b>54</b>	<b>15,25</b>	<b>10,06</b>		
Trakeostomi süre-gün	yok	4	12,75	6,84	1,31	,21
	var	12	21,50	12,53		
TPN süre-gün	yok	46	8,54	3,56	<b>-4,02</b>	<b>,00</b>
	var	36	14,08	8,43		
Mekanik ventilasyon süre-gün	yok	82	7,70	5,01	-6,49	<b>,00</b>
	var	54	19,37	15,06		
SVK toplam süre	yok	82	10,79	5,64	<b>-6,69</b>	<b>,00</b>
	var	54	23,27	15,41		
APACHE II	yok	82	20,04	8,14	<b>-1,29</b>	<b>,00</b>
	var	54	18,26	7,33		
Yoğun bakımda kalış süresi	yok	82	11,22	5,69	<b>-6,95</b>	<b>,00</b>
	var	54	26,83	19,11		
Hastanede kalış süresi	yok	82	25,81	18,97	<b>-4,00</b>	<b>,00</b>
	var	54	47,33	42,76		

Gruplar arasında hemodiyaliz uygulanma süreleri açısından değerlendirme yapıldığında kan kültüründe üreme üzerine anlamlı olmadığı görüldü (t: -0,08, p= 0,93).

Trakeostomi uygulama süreleri açısından iki grup arasında KDE gelişmesi üzerine anlamlılık saptanmadı( t: 1,31 p=0,21).

İki grubun APACHE II skoru ortalamaları arasında anlamlılık saptandı (t:1,29 p=0,00).

İki grubun yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ortalamaları arasında belirgin farklılık gözlemlendi (t:-6,95 p= 0,00).

Hastanede kalış süreleri açısından bakıldığında iki grubun hastanede kalış süreleri ortalamaları arasında belirgin farklılık olduğu saptandı (t :-4,00 p=0,00).

Olgu grubunda ortalama SVK süresi  $23,27 \pm 15,41$  gün saptandı. Kontrol grubunda bu süre ortalama  $10,79 \pm 5,64$  gündü. Her iki grup ortalama SVK kullanım süreleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda ortalama SVK kullanım süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (t:-6,69 p=0,00).

Olgu grubunda ortalama Total paraenteral nutrisyon (TPN) kullanım süresi  $14,08 \pm 8,43$  gün olarak bulundu. Kontrol grubunda ise TPN süresi  $8,54 \pm 3,56$  gün saptandı. Her iki grup TPN kullanma süreleri karşılaştırıldığında olgu grubunda ortalama TPN kullanım süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (t:-4,02 p=0,00).

Olgu grubunda ortalama Entübasyon kullanım süresi  $15,25 \pm 10,06$  gün bulundu. Kontrol grubunda  $7,67 \pm 4,59$  gün olarak saptandı. Her iki grup arasında Entübasyon kullanım süreleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda entübasyon uygulama süresi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (-5,89 p=0,00).

Olgu grubunda ortalama Feeding uygulama süresi  $24,98 \pm 16,04$  gün olarak bulundu. Kontrol grubunda  $10,08 \pm 6,07$  gün saptandı. Her iki grup arasında Feeding uygulama süreleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda Feeding uygulama süresi anlamlı olarak yüksek bulundu( t:7,33 p=0,00).

*Cox regresyon analizi, değişkenlerin kültürde üreme üzerine etkileri;*

Model çözümlenmesi:

T testi sonucunda kültür üzerinde etkili oldukları görülen değişkenler multivariate lojistik regresyon analizi ile geriye dönük olarak incelendi.

Öncelikle modelin istatistiksel anlamlı olup olmadığı değerlendirildi ve istatistiksel olarak uyumlu bir model olduğu saptandı.(Omnibus Test of Model Coefficients); [ overall (score)].  
Ki kare 23,697, SD ( Serbestlik derecesi)= 5 p= 0,00

Bu tablo incelendiğinde Santral venöz kateter ve Feeding uygulama sürelerinin diğer değişkenlerle birlikte kan kültüründe üreme üzerine anlamlı olarak etki ettikleri görüldü. Bunun yanında entubasyon uygulama, TPN uygulama ve Mekanik ventilasyon uygulama sürelerinin KDE gelişmesi üzerine etkilerinin ortadan kalktıkları izlendi.



Santral venöz kateter uygulama süresi KDE gelişmesi üzerine 0,83 kat daha fazla kültürde üremeye neden olduğu saptandı. [ ( exp (B)) 0,837 (%95 CI 0,749- 0,936) ]

Feeding uygulama süresi 0,84 kat daha fazla kan kültüründe üreme riski oluşturduğu saptandı.[ (exp (B)) 0,841 ( %95 CI 0,781- 0,906 )

*Hastane ve yoğun bakımda kalış süreleri;*

Hastanede kalış süresi olgu grubunda toplam hastane günü üzerinden 2556 gün, ortalama 47,33±42,76 gün (6- 263 gün) iken kontrol grubunda 2117 gün, ortalama 25,81±18,97 gün (5- 100 gün) olarak hesaplandı. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi incelendiğinde olgu grubunda 1449 (4- 113 gün) ortalama 26,83±19,11 gün iken kontrol grubunda 920 (5- 40 gün) ortalama 11,22±5,69 gün olarak bulundu. Gruplar arasında kalış süreleri açısından KDE hastalarda istatikselsel olarak belirgin fark vardı. İstatikselsel analiz verileri Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13:**Yoğun bakım ünitelerinde ve hastanede kalış süreleri (t testi )

	Grup	Sayı	Ortalama(gün)	Minimum(gün)	Maksimum(gün)	t	p
Hastanede kalış süresi	Olgu	54	47,33	6	263	4,00	,00
	Kontrol	82	25,81	5	100		
Yoğun bakımda kalış süresi	Olgu	82	26,83	4	113	6,95	,00
	Kontrol	82	11,22	5	40		

*Enfeksiyon gelişme zamanı;*

Olgu grubu hastalarında yoğun bakım yatışı sonrası KDE gelişme zamanı ortalama 11,78±7,56 gün (3- 30 gün) olarak bulundu. (Tablo 14)

**Tablo 14:**KDE gelişen grupta kültür pozitiflik zamanı

	sayı	Minimum(gün)	Maksimum(gün)	Ortalama(gün)	Std. sapma
Yatışının kaçınıcı günü	54	3	30	11,78	7,56

*Kateter günü ve insidans;*

Olgu grubunda kateterli gün sayısı 1257 gün iken kontrol grubunda 885 gün olarak hesaplandı. Toplam (olgu+kontrol) kateterli gün sayısı 2142 gün olarak bulundu. KDE gelişen hastalarda 29 kültür sonucu laboratuvar teyitli KDE iken, kalan 25 kültür sonucu kateter kaynaklı KDE olduğu tespit edildi. SVK ilişkili enfeksiyon hızı 1000 kateter günü başına 11,67 olarak saptandı. Santral venöz kateter kullanım oranı 1,00 olarak saptandı. KDE kümülatif insidansı 13,8 iken insidans yoğunluğu 1000 kateter günü başına 2,01 olarak bulundu. (hastane istatistik biriminden alınan veriye göre 2 yıllık süre içinde 26848 yoğun bakım kalış günü (hasta günü), 26909 SVK günü tespit edilmiştir.)

*Mortalite;*

Kaba olgu fatalite hızı olgu grubunda % 48,1; kontrol grubunda ise % 32,9 olarak hesaplandı. KDEna atfedilen olgu fatalite hızı ise % 15,2 olarak bulundu. Tablo 15’da veriler özetlendi.

**Tablo 15:** Gruplar arasında mortalite oranları (Ki kare testi)

		Sağkalım			CI (% 95)			
		sayı (toplam)	Taburcu (%)	Ölüm (%)	p	Odds ratio	alt	üst
Grup	Olgu	54	28 (51,9)	26 (48,1)	0,07	0,52	0,26	1,07
	Kontrol	82	55 (67,1)	27 (32,9)				

### *Sağkalım;*

Sağkalım üzerine risk faktörlerinin varlığı ki kare testi ile değerlendirildi. Bu amaçla cinsiyet, cerrahi girişim, alt hastalık varlığı, mekanik ventilasyon varlığı, TPN uygulama, trakeostomi varlığı, entübasyon varlığı, feeding uygulama, foley sonda, hemodiyaliz uygulama, kültürde üreme istatistiksel analiz için kullanıldı. Bu değişkenlerden mekanik ventilasyon, TPN, trakeostomi, entübasyon, feeding, foley sonda, alt hastalık varlığı, kültürde üreme olması sağkalım üzerine risk artışı oluşturmazken, hemodiyaliz uygulaması 0,29 kat risk artışı sağladığı görüldü. Hemodiyaliz için; ki kare=36,81,  $p=0,00$  kohort=0,29 ( %95 CI=0,20- 0,41 ).

Risk faktörlerinin uygulama sürelerinin sağkalım üzerine gruplar arasında anlamlılık değerlendirmesi t testi ile yapıldı. Buna göre entübasyon uygulama süresi, trakeostomi uygulama süresi, mekanik ventilasyon uygulama süresi, APACHE II skoru, SVK toplam süre KDE gelişen grupta gelişmeyenlere göre belirgin anlamlı bulundu. Sonuçlar tablo 16 ve 17’de özetlendi.

Cox model çözümlemesinde öncelikle modelin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi ve sonuçta uyumlu bir model olduğu görüldü. (Omnibus test of model coefficients);( overall (score)). Ki kare = 76,259, SD ( serbestlik derecesi)= 11,  $p=0,000$

Bu tabloya göre hemodiyaliz süresi ve toplam santral venöz kateter uygulama süresi sağkalım üzerine diğer değişkenlerle birlikte incelendiğinde anlamlı olarak etki ettikleri görüldü.

Kültürde üreme olmasının, KDE gelişen grupta KDE gelişmeyen gruba göre ölüm riskini arttırmadığı görüldü. ([exp (B) ]= 0,693 (CI= 0,331- 1,449))

Hemodiyaliz yapılması KDE gelişen grupta gelişmeyen gruba göre 2,919 kat daha fazla ölüm riskine sahiptirler. ([exp (B) ]= 2,919 (CI= 1,469- 5,800))

Santral venöz kateter süresi KDE gelişen grupta gelişmeyen gruba göre 0,867 kat daha fazla ölüm riskine sahip olmaktadır. ([exp (B)]= 0,867 ( CI=0,825- 0,911))

**Tablo 16:** Risk faktörü varlığının sağkalım üzerine etkileri (Ki kare testi)

Risk faktörleri	Ki kare	p	RR	CI (%95)
Cinsiyet	1,50	0,22	0,76	0,50- 1,16
Cerrahi girişim varlığı	0,77	0,38	1,23	0,78- 1,93
Alt hastalık varlığı	2,45	0,11	0,62	0,33- 1,18
Mekanik ventilasyon varlığı	0,64	0,42	0,98	0,96- 1,01
TPN varlığı	2,11	0,14	0,71	0,45- 1,14
Trakeostomi varlığı	0,17	0,67	0,87	0,48- 1,59
Entübasyon varlığı	0,10	0,74	1,28	0,31- 5,23
Feding varlığı	0,12	0,72	1,15	0,53- 2,47
Foley sonda varlığı	3,17	0,07	2,62	2,11- 3,21
Kültürde üreme	3,17	0,07	1,46	0,96- 2,21
<b>Hemodiyaliz varlığı</b>	<b>36,81</b>	<b>0,00</b>	<b>0,29</b>	<b>0,20- 0,41</b>

**Tablo 17:** Risk faktörlerine maruz kalma sürelerinin sağkalım üzerine etkileri (t testi)

	Sonuç	sayı	Ortalama	Std. sapma	t	p
Yaş	taburcu	83	57,20	19,11	-1,46	,14
	ex	53	62,03	18,29		
Diyaliz suresi (gün olarak)	taburcu	4	4,75	1,25	-,68	,50
	ex	26	6,38	4,69		
Feeding süre-gün	taburcu	78	14,79	11,27	-1,47	,14
	ex	49	18,38	16,13		
Entübasyon süre-gün	<b>taburcu</b>	<b>82</b>	<b>9,14</b>	<b>5,94</b>	<b>-2,89</b>	<b>,00</b>
	<b>ex</b>	<b>52</b>	<b>13,23</b>	<b>10,38</b>		
Trakeostomi süre-gün	<b>taburcu</b>	<b>9</b>	<b>13,11</b>	<b>6,03</b>	<b>-2,91</b>	<b>,01</b>
	<b>ex</b>	<b>7</b>	<b>27,28</b>	<b>13,02</b>		
TPN süre-gün	taburcu	46	10,15	6,04	1,25	,21
	ex	36	12,02	7,49		
Mekanik ventilasyon süre-gün	<b>taburcu</b>	<b>83</b>	<b>9,62</b>	<b>7,36</b>	<b>-3,52</b>	<b>,00</b>
	<b>ex</b>	<b>53</b>	<b>16,58</b>	<b>15,49</b>		
SVK toplam süre	<b>taburcu</b>	<b>83</b>	<b>13,89</b>	<b>8,27</b>	<b>-2,24</b>	<b>,02</b>
	<b>ex</b>	<b>53</b>	<b>18,66</b>	<b>16,34</b>		
APACHEII	<b>taburcu</b>	<b>83</b>	<b>17,02</b>	<b>7,42</b>	<b>-4,59</b>	<b>,00</b>
	<b>ex</b>	<b>53</b>	<b>22,94</b>	<b>7,17</b>		
Yoğun bakımda kalış süresi	taburcu	83	15,99	11,30	-1,40	,16
	ex	53	19,66	19,12		
Hastanede kalış süresi	taburcu	83	36,66	29,03	-1,03	,30
	ex	53	30,75	36,92		

### *Maliyet;*

Toplam direkt ve indirekt hastane maliyetleri her iki grup için hesaplandı. Toplam maliyete bakıldığında olgu grubu için 1473116 \$, (ortalama 27279,95 \$), kontrol grubu için 1085224,8 \$, (ortalama 13234 \$), ortalama farkı 14045,64 \$ olarak hesaplandı (t: 5,579, p=0.000). Hasta başına düşen günlük maliyet olgu grubunda 576,37 \$ iken, kontrol grubunda 512,96 \$ idi.

Toplam antibiyotik maliyeti olgu grubunda 117392 \$ (ortalama 2173 \$), hasta başı günlük 45,92 \$ harcanırken, kontrol grubunda 45219,6 \$ (ortalama 551,45 \$), hasta başına 21,36 \$ harcama yapıldığı saptandı. Antibiyotik kullanımı için harcanan toplam ek maliyet 72172,2 \$ (ortalama 1622,46 \$) olarak bulundu (t:7,60 p=0,00).

KDE gelişmesi sonrası sadece KDE tedavisi için kullanılan antibiyotiklerin toplam maliyeti 68850,3 \$ (ortalama 1275 \$), günlük 4076 \$ dolar ek antibiyotik maliyeti olduğu saptandı (t:9,28 p= 0,00). Kişi başına bakıldığında ortalama toplam antibiyotik maliyeti 1275 \$'dır. Günlük ek maliyet ise 75,48 \$'dır (t: 12,35 p= 0,00).

KDE tedavisi için verilen antibiyotikler hesaplama dışı bırakıldığında her iki grupta da antibiyotik kullanıldığı görüldü. KDE tedavisi dışında antibiyotik kullanımının maliyeti incelendiğinde KDE gelişmiş grupta ortalama 898,92 \$ antibiyotik maliyeti hesaplanırken, KDE gelişmeyen grupta ortalama 551,45 \$ maliyet hesaplanmıştır (t:2,26 p=0,02). Ek maliyet 347,46 \$ hesaplandı.

İki grup arasında yoğun bakıma yatışları sonrası yoğun bakım maliyeti belirgin farklılık göstermektedir. KDE gelişen grupta ortalama maliyet 8153,30 \$ hesaplanırken KDE gelişmeyen grupta ortalama 3954,24 \$ maliyet hesaplandı (t:4,86 p= 0,00). Ek maliyet 4199,07 \$ hesaplandı.

Hasta verileri incelendiğinde KDE gelişen grupta kullanılan ilaçlar KDE gelişmeyen gruba göre daha fazla olduğu saptandı. Bu nedenle gruplar arasında kullanılan ilaçların toplam maliyetine bakıldığında KDE gelişen grupta ortalama 10257,97 \$ maliyet hesaplanırken KDE gelişmeyen grupta ortalama 5245,98 \$ maliyete neden olduğu saptandı (t:4,94 p=0,00). Ek maliyet 5011,98 \$ hesaplandı.

KDE gelişen grupta ortalama laboratuvar maliyeti 1771,16 \$ iken KDE gelişmeyen grupta ortalama laboratuvar maliyeti 814,25 \$ olarak bulundu (t:5,80 p= 0,00). Ek maliyet 956,9 \$ hesaplandı.

KDE gelişen grupta hemodiyaliz maliyeti ortalama 221,2 \$ iken KDE gelişmeyen grupta ortalama maliyet 56,71 \$ olarak hesaplandı (t:2,77 p=0,00). Ek maliyet 164,49 \$ bulundu.

Radyolojik incelemelerin maliyetine bakıldığında KDE gelişen grupta ortalama 438,53 \$ maliyet hesaplandı. Kontrol grubunda 362,18 \$ dolar maliyet hesaplandı (t:0,96 p=0,33). Veriler Tablo 18'de özetlendi.

Tablo 18: KDE gelişmiş ve gelişmemiş gruplarda maliyetin harcama kalemlerine göre dağılımı

	Grup	n	Ortalama maliyet \$	Standart sapma	Ortalama fark \$	t	p
Toplam maliyet	Olgu	54	27279,92	20146,64	14045,48	5,57	,00
	Kontrol	82	13234,4	8704,82			
Toplam antibiyotik maliyeti	Olgu	54	2173,92	1773,38	1622,46	7,60	,00
	Kontrol	82	551,45	626,22			
Toplam antibiyotik günlük maliyeti	Olgu	54	76,14	46,69	35,04	5,15	,00
	Kontrol	82	41,09	32,61			
KDE antibiyotik Maliyeti	Olgu	54	1275,00	1245,49	1275	9,28	,00
	Kontrol	82	0,00	0,00			
KDE günlük antibiyotik maliyeti	Olgu	54	75,48	55,42	75,48	12,35	,00
	Kontrol	82	0,00	0,00			
KDE tedavisi dışı antibiyotik maliyeti	Olgu	54	898,92	1160,56	347,46	2,26	,00
	Kontrol	82	551,45	626,22			
Yoğun bakım Maliyeti	Olgu	54	8153,30	5974,52	4199,07	4,86	,00
	Kontrol	82	3954,23	4096,92			
İlaç maliyeti	Olgu	54	10257,97	7254,40	5011,98	4,94	,00
	Kontrol	82	5245,98	4566,04			
Labaratuvar Maliyeti	Olgu	54	1771,16	1271,44	956,90	5,80	,00
	Kontrol	82	814,25	639,16			
Hemodiyaliz Maliyeti	Olgu	54	221,20	488,03	164,49	2,77	,02
	Kontrol	82	56,70	181,34			
Radyolojik İnceleme maliyeti	Olgu	54	438,54	436,37	76,36	0,96	,33
	Kontrol	82	362,17	464,27			



## **TARTIŞMA**

Çalışmaya alınan hastaların olgu ve kontrol olarak sınıflandırılmaları yöntemde belirtilen esaslar doğrultusunda yapıldı. Olgu ve kontrol gruplarının sağlıklı karşılaştırılabilmesi için cinsiyet dağılımı, alt hastalık varlığı, cerrahi girişim özelliği, yaş ve yoğun bakıma devredildiği servis açısından özelliklerine bakıldı. Ayrıca olgu olarak seçilen hastalarla aynı zaman diliminde (olgunun tespit edildiği ay) ve aynı yoğun bakım ünitesinde bulunması şartı arandı. Gruplar yoğun bakıma yatışından önce hastanede kalış süreleri açısından da analiz yapıldı. Tüm bunların sonucunda olgu ve kontrol grupları arasında eşleştirme yapıldı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Önceki çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde Gram pozitif kokların primer hastane kaynaklı KDE etkenleri arasında baskın oldukları görülmektedir[13, 14, 18, 19, 76-79]. Tan ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmalarında en sık izole edilen iki etken *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* olmuştur[80]. Bizim çalışmamızda gram negatif bakteri enfeksiyonlarının primer kan dolaşımı enfeksiyonlarında daha sıklıkla rastlandıkları tespit edildi. Özellikle dirençli *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* enfeksiyonları gram negatif bakteriler içinde sıklıkla izole edilmişlerdir. Çalışmamızda farklılık olması iki nedene bağlanmaktadır. Birincisi başka odakta enfeksiyon var olduğu halde odak saptanamamış sadece kanda üreme saptanmış olması sayılabilir. İkinci neden deri kontaminantı sayılan bakterilerin en az iki kültürde üremesi gerekliliği bazı hastaların çalışmaya dahil edilmemesine neden olmuştur. Özellikle sekonder bakteriyemi şüphesi olan hastalar olgu seçimini etkileyebilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Öte yandan yoğun bakım ünitelerinde gram negatif bakterilerin; özellikle *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* enfeksiyonları, sıklıkla izole edilmeleri dikkat çekici olmuştur.

Kan kültüründe üreme üzerine risk faktörleri değişik çalışmalarda incelenmiştir.

Suljagiç ve arkadaşları 2005 yılındaki çalışmalarında hastane kaynaklı KDE için bağımsız risk faktörlerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında agresiv girişim, nazogastrik tüp, mekanik ventilasyon ve H<sub>2</sub> blokör varlığında risk artışı olduğunu saptamışlardır (p=<0,005 ) [78].

Laupland ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında da KDE için risk faktörleri araştırılmış, klinik şüphe ve p değeri anlamlı bulunan değişkenler regresyon analizine alınmış, sonuçta düşük hematokrit düzeyi ve yaş bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur[76]. Aynı

araştırmacının başka bir araştırmacı grubu ile 2004 yılında yaptıkları çalışmada KDE için risk faktörü analizi yapmıştır[77]. Bu alışma sonucunda travma/nöroşirurji yoğun bakım ünitesine yatmış olmak, yüksek APACHE II skoruna sahip olmak ve cerrahi servis hastası olmak bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Endimiani ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmalarında KDE gelişiminde İntravasküler kateter kullanımı, önceden antibiyotik kullanımı ve foley sonda varlığı risk faktörü olarak saptamışlardır[57].

Tan ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmalarında SVK uygulama süresi, Kateterin takıldığı ven ve kateterin 4 lümenli olması bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır[80].

Holton ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmalarında KDE gelişimi üzerine potansiyel risk faktörü olarak SVK varlığı ve uygulama süresi, TPN verilmesi olduğunu saptamışlardır[79].

Bizim alışmamızda gruplar arasında kan kültüründe üreme üzerine risk faktörlerinin analizi t testi ile yapıldı. Buna göre yoğun bakım kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, santral venöz kateter uygulama süreleri, total parenteral nutrisyon uygulama süreleri, entübasyon süresi ve feeding uygulama süreleri arasında istatistiksel anlamlılık saptandı.

Sonuç olarak santral venöz kateter uygulama süresi KDE gelişmesi için önemli olduğu tespit edildi. Bunun yanında yukarıda da belirtilen farklı çalışmalarda farklı risk faktörlerinin olabileceğı de saptanmıştır. Ancak ortak nokta, santral kateter kullanımı esnasında gerekli asepsi koşullarına uyularak takılması halinde enfeksiyon riskinin azaltılabileceğidir [81, 82].

Hastane ve yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri birçok çalışmada irdelenmiştir.

Rosenthal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesinde olgu ve kontrol gruplarının toplam kalış gününü sırasıyla 3332 ve 1632 gün olarak tespit etmiştir. Ortalama kişi başına kalış süresi olgu grubunda 23,39 gün ve kontrol grubunda 11,49 gün olarak bulunmuştur. Olgu grubunda toplam fazladan kalış günü 1690 gün, ortalama kişi başına 11,9 kalış günü olduğu belirtilmiştir[20]. Bizim alışmamızda olgu grubu için yoğun bakım ünitesinde ek kalış günü toplam 529 gün ve kişi başına ortalama 9,79 kalış günü olduğu tespit edildi.

Orsi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi 3- 163 olarak bulunmuş. KDE bağılanan hastanede kalış süresi toplam 2004 gün (ortalama 19,1 gün) tespit edilmiştir[14].

Laupland ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada KDE gelişen hastalarda yoğun bakım ünitesi kalış gününde belirgin uzama tespit edilmiştir. Hastanede kalış günü olgu grubunda ortalama 45 gün (24- 99), kontrol grubunda 19 gün (10- 37) ve yoğun bakımda kalış günü olgu grubunda ortalama 17,1 gün (11,8- 25,1), kontrol grubunda 4,7 gün (2,9- 9,1)saptanmıştır[76]. Aynı araştırmacının başka bir ekip ile 2006 yılında yaptığı çalışmada olgu grubunda ortalama yoğun bakım kalış günü 15,5 ( 8- 26) gün, kontrol grubunda 12 (7- 18,5) gün olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım kalışında uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunurken hastane kalışı üzerinde KDE gelişimi olgu ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamış. (olgu grubu 32 ( 19,5- 61,5), kontrol 32,5 ( 16,5- 63,5)[18]

Warren ve arkadaşlarının yaptığı 2006 yılındaki çalışmada ortalama hastane kalış süresi olgu grubunda 46 ( 22- 62) gün ve kontrol grubunda 16 (7- 20) gün olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesi kalış gününe bakıldığında olgu grubunda 30 ( 15- 42) gün, kontrol grubunda 8 ( 3- 9) gün olarak saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.[19]

Digiovine ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresi olgu grubunda ortalama 24,16 gün, kontrol grubunda 20,29 gün bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerine bakıldığında KDE gelişen grupta ortalama 13,24 gün, kontrol grubunda 5,68 gün olarak bulunmuştur[13].

Literatürler incelendiğinde yoğun bakım ünitesinde ek kalış süresi değişik çalışmalarda 4- 33,5 gün arasında bildirilmektedir ve ortalama 10- 20 gün arasında değişmektedir[8, 11, 13, 16, 18-21, 39].

Bizim çalışmamızda KDE gelişen ve gelişmeyen grupların yoğun bakım ünitesinde ortalama kalış süreleri arasındaki fark 15,61 gün saptandı. Bu sonuç literatürlerle uyumlu bulundu. Tüm bu veriler ışığında yoğun bakım ünitesinde primer KDE gelişmesi sonucunda, hastalarda hem hastanede kalış süresinde hem de yoğun bakım kalış süresinde belirgin artışa neden olmaktadır.

Yoğun bakıma yatan hastalarda katater takılması sonrası enfeksiyon gelişme zamanı değişik çalışmalarda incelenmiştir.

Wisplinghoff ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları 24179 olgunun alındığı geniş serili çalışmada KDE ortalama başlangıç zamanı hastanın yoğun bakıma yatışından itibaren 12 ile 26 gün arasında bulunmuştur[12]. Bizim çalışmamızda hasta verileri incelendiğinde

olgu grubu hastalarında yoğun bakım yatışı sonrası KDE gelişme zamanı ortalama 11,78 gün ( min 3- max 30 gün, median=10) olarak bulundu.

Digiovine ve arkadaşlarının yaptıkları 1999 yılındaki çalışmada yoğun bakım yatışının 10,4'üncü gününde (median: 5,5 gün, ( 2- 61 gün) KDE geliştiği tespit edilmiştir[13].

Laupland ve arkadaşlarının yaptıkları 2006 yılındaki çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde KDE gelişme zamanı median 7 gün ( İQR:4- 13 gün ) olarak tespit etmişler[18]. 2004 yılındaki çalışmalarında KDE gelişme zamanını median 7,4 gün ( İQR:3,9- 14,3 gün) olarak bulmuşlardır. 2002 yılındaki çalışmalarında median 8,3 gün ( İQR:4,6- 17,2 gün) olarak bulmuşlardır[77].

Suljagiç ve arkadaşlarının çalışmasında KDE gelişim zamanı 11 gün ( ortalama± SD: 17,7±15,97 gün) olarak hesaplanmıştır[78].

Literatür bilgilerine bakıldığında olgunun yoğun bakıma yatışından itibaren KDE gelişme zamanı ortalama 12 gün olarak saptanmıştır. Bunun yanında KDE başlangıç zamanı 2 gün ile 30 gün arasında değiştiği görülmektedir. Katater takılmasından sonra kısa sürede enfeksiyon gelişmesi; yeterli asepsi şartlarının sağlanamamış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte çoğu hastada yoğun bakım yatışı sonrası acil şartlarda santral kateter takılmakta ve bu da gerekli asepsinin sağlanamamasına neden olmaktadır. Bu nedenlerle santral katetere bağlı gelişen enfeksiyonlarından korunma önlemlerinin daha sıkı uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmalarda kateter günü ve insidans farklılık göstermektedir.

Warren ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada kateter kullanılan 1132 hastadan 41'inde KDE saptamışlardır (% 4). İnsidans yoğunluğunu 1000 kateter günü başına 3,6 saptamışlardır[19].

Laupland ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında 51 hastada KDE tespit edilmiştir. İnsidans % 4,4 ve insidans yoğunluğunun 1000 yoğun bakım günü başına 5,2 olarak hesaplamışlar[76]. Aynı araştırmacılar 2006 yılındaki çalışmalarında da insidansı % 4 ve insidans yoğunluğunu 1000 yoğun bakım günü başına 5,4 olduğunu tespit etmişlerdir[18].

Deshpande ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesinde santral venöz kateter takılan hastalarda katetere bağlı komplikasyonların insidansını hesaplamaya çalışmışlardır. Çalışmalarının sonucunda insidans 1000 kateter başına 4,01 olarak bulunmuştur[83].

Endimiani ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmalarında insidans 1000 kateter günü başına 10,1 olarak saptanmıştır[57].

Tan ve arkadaşlarının 2007 yılında yoğun bakım ünitesinde kateter kaynaklı KDE'lerin insidans ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında insidans 1000 kateter günü başına 9,43 olarak saptamışlardır[80].

Hastane kaynaklı KDE insidansı değişik çalışmalarda % 3- 5 arasında olduğu bulunmuştur[7-10, 84-88]. Bununla birlikte KDE insidansı %0- 18 arasında değiştiği belirtilmektedir[89]. Rosenthal ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları, 8 ülkeden 55 yoğun bakım ünitesinin katıldığı çalışmada SVK ilişkili bakteriyemi insidansı % 30 (1000 kateter günü başına 12,5 vaka) olarak saptanmıştır[90].

Bizim çalışmamızda KDE kümülatif insidansı 1000 kateter günü başına 13,8 bulundu. İnsidans yoğunluğu 1000 kateter günü başına 2,01 saptandı. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre bizim çalışmamızda insidans daha yüksek hesaplanmıştır. Bunun sebebi muhtemelen çalışmaya farklı yoğun bakım ünitelerinden hasta alınması olabilir. Çalışmaya 3 yoğun bakım ünitesinden hasta alınmıştır. Her yoğun bakım ünitesinin hasta profili ve bakım hizmetleri farklılık göstermektedir. Bunun yanında çalışmanın yapıldığı dönemde bazı yoğun bakımlarda hasta sirkulasyonu hızlı iken bazısında yavaş olmuştur. Bir başka neden de hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarından önce antibiyotik kullanmış olmaları KDE gelişmesi üzerinde etkili olmuş olabilir.

Kaba olgu fatalite hızı olgu grubunda % 48,14 olarak bulundu. Kontrol grubunda % 32,94 olarak hesaplandı. KDE'una atfedilen olgu fatalite hızı % 15,2 olarak saptandı.

Laupland ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmalarında hastane olgu fatalite hızı olgu grubunda %42, kontrol grubunda %26 olarak bulunmuştur (p=0,002). KDE'una atfedilen mortalite oranı ise % 16 ( %95 CI= 5,9- 26,0) olarak saptanmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında KDE gelişen hastaların belirgin ölüm riski ile karşı karşıya olduklarını belirtmişlerdir (OR= 2,64, %95 CI 1,40- 5,29 )[18].

Rosenthal ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmalarında olgu grubunun %52,4 (77 hasta)'ü ölümlerinde kontrol grubunda bu oran %29,6 (42 hasta) bulunmuş, KDE' ye bağlanan mortalite oranı ise %24,6 olarak hesaplanmıştır[20].

Orsi ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmalarında kaba olgu fatalite hızı olgu grubunda %57,1 kontrol grubunda %21,9 bulunmuş, KDE'ye atfedilen mortalite oranı %35,2 hesaplanmıştır[14].

Digiovine ve arkadaşlarının 1999 yılındaki çalışmalarında KDE gelişen hastalarda mortalite oranı %35,3 kontrol grubunda %30,9 (RR, 1,33; %95 CI 0,56- 3,16; p=0,51)saptanmıştır. Kaba mortalite oranları arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Bunun bir nedeni olarak olgu sayılarının azlığı gösterilmiştir(olgu 68, kontrol 68 kişiden oluşturulmuştur).[13].

Warren ve arkadaşları 2006 yılındaki çalışmalarında KDE gelişen hastalarda mortalite artışını tespit etmişlerdir. KDE gelişen grupta 21 hastada (% 51), kontrol grubunda ise 301 hastada (% 28) prognoz ölümle sonuçlanmış, atfedilen mortalite ise % 23 hesaplanmıştır[19].

Çalışmaların verileri ışığında olgu fatalite hızları % 16- %35,2 arasında değiştiği görülmektedir. KDE gelişiminin mortalite oranı üzerinde belirgin risk artışı birçok araştırmada saptanmakla birlikte bazı yayınlarda farklılık saptanmadığı yönünde bilgiler mevcuttur[7, 9, 10, 18, 19, 77, 87]. Bizim çalışmamızın verilerine bakıldığında KDE'ye atfedilen mortalite oranı %15 olarak tespit edildi. Birçok yayında daha yüksek mortalite oranları bulunmasına rağmen bizdeki daha düşük oranın hasta sayısının az olmasına ve ikincil primer KDE ataklarının dikkate alınmamasına ve sekonder bakteriyemi şüphesi olan hastaların çalışmaya alınmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmalarda sağkalım üzerine risk faktörleride incelenmiştir.

Laupland ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmalarında KDE gelişen hastaların kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduklarını ve hastaların taburcu olmasından önce yaklaşık 2 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduklarını belirtilmiştir. Sonuçta KDE gelişiminin ölüm üzerine bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır[77].

Warren ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmalarında kateter kaynaklı ve kateterden kaynaklanmayan KDE'lerin hastane kaba mortalite oranını artırdığını ancak lojistik regresyon analiziyle diğer değişkenlerin varlığında hastane mortalitesi üzerinde prediktif değerinin olmadığını tespit etmişlerdir[19].

Suljagic ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada hastane kaynaklı KDE gelişimi üzerine multivariate logistic regresyon analizi ile nazogastrik tüp kullanma, mekanik ventilasyon uygulama ve H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanımının prediktif değeri olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise agresif girişimler risk faktörü olarak bulunmuştur (p= 0,00). KDE gelişen hastalarda sağkalım üzerine bağımsız risk faktörleri olarak mekanik

ventilasyon ve SAPS II skorunun hastanın yatışında 40'ın üzerinde olması istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (Sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p= 0,04$ )[78].

Ylipalosaari ve arkadaşlarının çalışmalarında sağkalım risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada KDE gelişimi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur[91]. Bizim çalışmamızda KDE gelişiminin sağkalım üzerine etkisi saptanmadı. Bunun bir nedeni olgu sayımızın az olması olabilir.

Bizim çalışmamızda sağkalım üzerine bağımsız risk faktörlerinin etkileri öncelikle ki kare testi ile değerlendirildi. Ki kare test sonucunda hemodiyaliz varlığı sağkalım üzerine bağımsız risk faktörü olarak bulundu (ki kare= 38,817  $p= 0,00$  kohort= 0,294 %95 CI= 0,216-0,419). Hemodiyaliz varlığının ölüm riskini 0,294 kat artırdığı tespit edildi. Değişik çalışmalarda sağkalım üstüne farklı risk faktörleri saptanmıştır. İnvazif girişimlerin uygulama sürelerinin uzaması halinde sağkalım üzerine belirgin etkileri vardır. Mekanik ventilasyon, SVK, entübasyon uygulama süreleri bunlardandır. Bunun yanında KDE gelişimi sırasında elde edilen APACHE II skorunun yüksek olmasında ölüm riskini artırmaktadır[92]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç bulunmuştur. Ancak Digiovine B ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada herhangi bir ilişki saptanmamıştır[13].

KDE gelişen hastalarda maliyet analizi değişik çalışmalarda incelenmiştir.

Rosenthal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KDE gelişen hastalarda toplam maliyeti 830,500 \$ ve kontrol hastaları için 408,000 \$ olarak saptamışlar, ek maliyetin 422,500 \$ olduğu ve ortalama KDE atak başına 2,975.35 \$ ek maliyete neden olduğunu göstermişlerdir. Antibiyotik harcamaları hesaba katıldığında olgu grubunda toplam 1131,988 \$, kontrol grubunda ise 437,832 \$ toplam maliyet hesaplanmıştır. Böylece toplam maliyette 694,156 \$ ek maliyet artışı ve atak başına 4888,42 \$ ek maliyet artışı olduğunu saptamışlardır[20].

Warren ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada toplam hastane maliyeti olgu grubunda ortalama (median) 80,235\$ (48,542\$-114,218\$), kontrol grubunda ortalama 16,663 \$ (9,228\$- 29,347\$) hesaplamışlardır. Atak başına 11,971 \$ ( 6,732\$- 18,352\$) ek maliyet olduğu belirtilmiştir[19].

Laupland ve arkadaşlarının yaptıkları 2006 yılındaki çalışmada KDE gelişen hastalarda ortalama ( median) 103,987\$ ( 45,740\$- 131,412\$) , kontrol grubunda 87,120\$ ( 35,043\$- 115,915\$)  $p= 0,02$  maliyet hesaplanmıştır. KDE gelişen grupta KDE atfedilen olgu başına 12321 \$ (ortalama 16,867 \$) ek maliyet bulunmuştur. Hastane maliyetine bakıldığında KDE gelişen grupta ortalama 109,540 \$ ( 56,103 \$- 133,119 \$), kontrol grubunda ortalama 71,083

\$ ( 33,582 \$- 94,223 \$) bulunmuştur.  $p < 0,0001$ . Hasta başına KDE'ye atfedilen maliyetin ortalama 36,546 \$ (25,155 \$) olduğu belirtilmiştir[18].

Orsi ve arkadaşlarının yaptıkları 2002 yılındaki çalışmada toplam 490,000 Euro, kişi başına 13,611 Euro maliyet hesaplanmıştır. Ek maliyetin olgu başına 15,413 Euro olduğunu belirttikleri çalışmada yoğun bakım ünitesi toplam maliyetinin 1275,318 Euro, kişi başına 19,620 Euro olduğu hesaplanmıştır. Çalışmalarının devamında ek antibiyotik maliyetleri de hesaplanmıştır. Buna göre toplam antibiyotik maliyeti 50,118 Euro ve kişi başına ek maliyet 771 Euro olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde kalan hastaların maliyetlerinin diğer ünitelere göre KDE gelişen grupta anlamlı belirgin artışa neden olduğu belirtilmiştir[14].

Yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda diğer servislerde yatan hastalara göre laboratuvar incelemeleri, mikrobiyolojik incelemeler, ilaç analizleri daha sıklıkla yapılmaktadır. Bu hastalarda KDE gelişmesi ile tetkik miktarlarında da artış gözlenmektedir. Bu nedenle KDE gelişen hastalarda daha çok laboratuvar işleminin yapılması nedeniyle maliyet artışı saptanmaktadır.

Yukarıda değinilen çalışmalar ve bizim çalışmamızda görüldüğü gibi, yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalarda KDE'ü gelişmesi halinde istatistiksel olarak anlamlı maliyet artışı olmaktadır. Bu maliyet artışında yoğun bakım ünitelerinde yapılan; yoğun invaziv girişimler, yoğun antibiyoterapi ve diğer amaçlarla kullanılan medikasyonlar, radyolojik işlemler, laboratuvar tetkikleri ve personel bakımı etkili olmaktadır. Çalışmamızda radyolojik işlemler dışında diğer tüm maliyetlerde belirgin istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Sadece KDE tedavisi için antibiyoterapi 1275 \$'dır ( $t:9,28$   $p= 0,00$ ) ve kişi başına 75,48 \$ ( $t:12,35$   $p=0,00$ ) ek maliyet artışına neden olmaktadır. Maliyet ülkeden ülkeye ekonomik göstergeler ve antibiyotik birim fiyatlarına göre değişmektedir.

Çalışmamızda maliyetin yüksek bulunması ekonomik şartlar ve ülkemizde antibiyotik birim fiyatlarının yüksekliğine bağlanmaktadır.

Radyolojik işlemlerde kontrol grubuyla yapılan kıyaslama fark gözlenmemiştir. Önceki çalışmalarda farklılıktan bahsedilmektedir. Çalışmamızda farklılık saptanmamasının nedeni olarak olgu grubunda KDE gelişimi sonrası kısa sürede ölmesi nedeniyle daha az radyolojik tetkik yapılmasına bağlı olduğu düşünüldü.



## **SONUC VE ÖNERİLER**

Birçok çalışmada primer KDE'lerin ana nedeni olarak santral venöz kateterin gösterilmiştir. Özellikle hastanın yoğun bakım ünitesinde yatıyor olması bu riski daha da arttırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde agresiv girişimlerin sıklıkla uygulanması, santral kateterlerden TPN, antibiyotik ve antibiyotik dışı ilaç verilmesi kateterlere bağlı enfeksiyon ve komplikasyonların daha sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların nerdeyse tamamında santral kateter kullanımı söz konusudur. Bu sırada kateter kullanımına bağlı enfeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığı da artmakta, dolayısıyla hem maliyet artışı, hem yoğun bakım ünitelerinde kalış süresinde uzama hem de yoğun bakım mortalite oranlarında belirgin artışlara yol açılmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu parametrelerde artış olduğu gösterildi. Santral venöz kateter kullanımına bağlı olarak primer KDE gelişmesinin önlenmesi konusunda her geçen gün üzerinde daha çok durulan bir konu olmuştur. Çalışmamızda da gösterildiği gibi sadece KDE'nin 1275 \$ ek maliyete neden olduğu, diğer harcama kalemleri de göz önüne alındığında iki grup maliyet ortalamaları arasında 19,902 dolar fark olduğu saptandı. Ayrıca KDE gelişen hastaların ortalama 15 gün daha fazla yattığı saptanmıştır. Bu açıdan Santral venöz katetere bağlı enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi halinde hem maliyetin azalacağı, hem de yoğun bakım kalış süresini kısılacağı düşünülmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi için kateter takılırken asepti-antisepsi kurallarına uyulması ve kateterin mümkün olduğunca deneyimli kişilerce takılması gerekmektedir[93, 94]. Bununla birlikte yeni koruyucu stratejilerin; deri antisepsisi, maksimum sterilite koşullarının sağlanması, antimikrobiyal madde içeren kateter kullanılması, antimikrobiyal kateter kilit sıvılarının kullanılması[95], kateter takılması esnasında göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada bazı kısıtlamalar söz konusudur. Bunların başında primer KDE tanısı koymadaki zorluktur. Birçok hasta her ne kadar sadece kan veya kateter ucu kültüründe etken izole edilirse de aslında çoğunda gösterilemeyen bir enfeksiyon odağı bulunmaktadır. Bu nedenle hasta seçimi özenle yapılarak kuşkulu görülen her olgu sekonder KDE kabul edilip çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun sonucunda primer KDE olan hasta sayısı düşük kalmıştır. Çalışmaya alınacak olgu sayısının yüksek tutulması halinde maliyet, yoğun bakım kalış günü, mortalite oranları daha doğru olarak verilebilir. Bu amaçla daha yüksek olgu sayılarıyla bu tür çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Beemann, S.E., Hendersen D.K., *Infections caused by percutaneous intravascular devices*. . Principles and Practise of Infectious Diseases, ed. G.L. In: Mandell, Bennet, J.E., Dloin, R., (eds). Vol. 6 ed. 2005, Philadelphia Churchill Livingstone Inc. . 3347-3362.
2. Jarvis, W.R., *Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(8): p. 552-7.
3. Ding, J.G., et al., *Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007*. BMC Infect Dis, 2009. **9**: p. 115.
4. Higuera, F., et al., *Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(1): p. 31-5.
5. O'Grady N, P., et al., *Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. Am J Infect Control, 2002. **30**(8): p. 476-89.
6. Pittet, D., et al., *Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(6): p. 1068-78.
7. Rello, J., et al., *Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes*. Intensive Care Med, 1994. **20**(2): p. 94-8.
8. Pittet, D., D. Tarara, and R.P. Wenzel, *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA, 1994. **271**(20): p. 1598-601.
9. Pittet, D., et al., *Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(2): p. 684-93.
10. Valles, J., C. Leon, and F. Alvarez-Lerma, *Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC)*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(3): p. 387-95.
11. Warren, D.K., et al., *Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(8): p. 1329-35.
12. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(3): p. 309-17.
13. Digiorgine, B., et al., *The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(3): p. 976-81.
14. Orsi, G.B., L. Di Stefano, and N. Noah, *Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002. **23**(4): p. 190-7.
15. Coello, R., et al., *The cost of infection in surgical patients: a case-control study*. J Hosp Infect, 1993. **25**(4): p. 239-50.

16. Diaz Molina, C., et al., [*The estimation of the cost of nosocomial infection in an intensive care unit*]. *Med Clin (Barc)*, 1993. **100**(9): p. 329-32.
17. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000*. *Am J Infect Control*, 2000. **28**(6): p. 429-48.
18. Laupland, K.B., et al., *Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections*. *J Hosp Infect*, 2006. **63**(2): p. 124-32.
19. Warren, D.K., et al., *Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(8): p. 2084-9.
20. Rosenthal, V.D., et al., *The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis*. *Am J Infect Control*, 2003. **31**(8): p. 475-80.
21. Soufir, L., et al., *Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999. **20**(6): p. 396-401.
22. RS, I., *prevention and control of nosocomial infection in the intensive care unit*. 1999, Lippincot-Raven: New York. p. 1074-1080.
23. Maki, D.G., D.M. Kluger, and C.J. Crnich, *The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies*. *Mayo Clin Proc*, 2006. **81**(9): p. 1159-71.
24. Mermel, L.A., et al., *The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping*. *Am J Med*, 1991. **91**(3B): p. 197S-205S.
25. Richet, H., 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): p. 2520-5.
26. Merrer, J., et al., *Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2001. **286**(6): p. 700-7.
27. Lorente, L., et al., *Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters*. *Crit Care*, 2005. **9**(6): p. R631-5.
28. Platt, R., Goldman, DA., Hopkins, CC, ed. *Epidemiology of nosocomial infections*. Infectious Diseases, ed. B.J. In: Gorbach SL, Blacklow NR (eds). Vol. 2nd ed. 1998, WB Saunders Company: Philadelphia. 108-122.
29. Andersen, B.M., *Economic consequences of hospital infections in a 1,000-bed university hospital in Norway*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1998. **19**(10): p. 805-7.
30. Yalcin, A.N., et al., *Nosocomial infections in a Turkish university hospital: a 2-year survey*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003. **24**(4): p. 235-6.
31. Yalcin, A.N., M. Hayran, and S. Unal, *Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish university hospital*. *J Chemother*, 1997. **9**(6): p. 411-4.
32. Inan, D., et al., *Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital*. *BMC Infect Dis*, 2005. **5**(1): p. 5.
33. Yalcin, A.N., *Socioeconomic burden of nosocomial infections*. *Indian J Med Sci*, 2003. **57**(10): p. 450-6.
34. Erbay, H., et al., *Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey*. *Intensive Care Med*, 2003. **29**(9): p. 1482-8.

35. RW, H., *Cost-benefit analysis of infection control programs*, in *Hospital infections*, B. JV, Editor. 1998, : Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia. p. 249-267.
36. Mundy, L., *Determining the cost-effectiveness of hospital epidemiology and infection control programs*, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, C. Mayhall, Editor. 1999, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. p. 1437-1443.
37. Wilcox, M.H. and J. Dave, *The cost of hospital-acquired infection and the value of infection control*. *J Hosp Infect*, 2000. **45**(2): p. 81-4.
38. Plowman, R., et al., *The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed*. *J Hosp Infect*, 2001. **47**(3): p. 198-209.
39. Orrett, F.A., P.J. Brooks, and E.G. Richardson, *Nosocomial infections in a rural regional hospital in a developing country: infection rates by site, service, cost, and infection control practices*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1998. **19**(2): p. 136-40.
40. Haley, R.W., et al., *Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections: a comparison of methods*. *J Infect Dis*, 1980. **141**(2): p. 248-57.
41. Westwood, J.C., S. Legace, and M.A. Mitchell, *Hospital-acquired infection: present and future impact and need for positive action*. *Can Med Assoc J*, 1974. **110**(7): p. 769-74.
42. Astagneau, P., et al., *Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence survey*. *J Hosp Infect*, 1999. **42**(4): p. 303-12.
43. French, G.L. and A.F. Cheng, *Measurement of the costs of hospital infection by prevalence surveys*. *J Hosp Infect*, 1991. **18 Suppl A**: p. 65-72.
44. Dinkel, R.H. and U. Lebok, *A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates*. *J Hosp Infect*, 1994. **28**(4): p. 297-304.
45. Renaud, B. and C. Brun-Buisson, *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): p. 1584-90.
46. DK, H., *Infections to percutaneous intravaskuler devices*, in *Principles and Practive of Infectious Diseases*, M. GL, Editor. 2000, Churchill-Livingstone Inc. : Philadelphia. p. 3005-3020.
47. Mermel, L.A., et al., *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001. **22**(4): p. 222-42.
48. Cunha, B.A., *Intravenous line infections*. *Crit Care Clin*, 1998. **14**(2): p. 339-46.
49. Raad, II and G.P. Bodey, *Infectious complications of indwelling vascular catheters*. *Clin Infect Dis*, 1992. **15**(2): p. 197-208.
50. Siegman-Igra, Y., et al., *Epidemiology of vascular catheter-related bloodstream infections in a large university hospital in Israel*. *Scand J Infect Dis*, 2000. **32**(4): p. 411-5.
51. Polderman, K.H. and A.R. Girbes, *Central venous catheter use. Part 2: infectious complications*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(1): p. 18-28.
52. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999*. *Am J Infect Control*, 1999. **27**(6): p. 520-32.
53. Biffi, R., et al., *Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(5): p. 935-40.

54. Greene, J.N., *Catheter-related complications of cancer therapy*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(2): p. 255-95.
55. Swanson, D.S., *Central venous catheter-related infections due to nontuberculous Mycobacterium species*. Pediatr Infect Dis J, 1998. **17**(12): p. 1163-4.
56. Raad, II, et al., *Catheter-related infections caused by the Mycobacterium fortuitum complex: 15 cases and review*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(6): p. 1120-5.
57. Endimiani, A., et al., *A two-year analysis of risk factors and outcome in patients with bloodstream infection*. Jpn J Infect Dis, 2003. **56**(1): p. 1-7.
58. Bouza, E., et al., *A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study)*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(9): p. 838-42.
59. Pearson, M.L., *Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Am J Infect Control, 1996. **24**(4): p. 262-77.
60. Goldmann, D.A. and G.B. Pier, *Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization*. Clin Microbiol Rev, 1993. **6**(2): p. 176-92.
61. Raad, I., *Intravascular-catheter-related infections*. Lancet, 1998. **351**(9106): p. 893-8.
62. Linares, J., et al., *Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments*. J Clin Microbiol, 1985. **21**(3): p. 357-60.
63. Sherertz, R.J., *Surveillance for infections associated with vascular catheters*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(11): p. 746-52.
64. Öztürk, R., *Damar içi kateter enfeksiyonları*, in *Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Hastane enfeksiyonları*, S.E. M. Günaydın, A. Saric, H. Leblebicioğlu Editor. 2002, SİMAD Yayınları Samsun. p. 225-247.
65. Hampton, A.A. and R.J. Sherertz, *Vascular-access infections in hospitalized patients*. Surg Clin North Am, 1988. **68**(1): p. 57-71.
66. S.F. Bradley, C.A.K., *Infections associated with vascular catheters*, in *Intensive Care Medicine*, R.S.I. J.M. Rippe, M.P. Fink, F.B. Cera Editor. 1996, Little, Brown and Company Boston. p. 1141 - 1152.
67. Zufferey, J., et al., *Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips*. J Clin Microbiol, 1988. **26**(2): p. 175-7.
68. Kite, P., et al., *Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal*. Lancet, 1999. **354**(9189): p. 1504-7.
69. Raad, I. and H. Hanna, *Intravascular catheters impregnated with antimicrobial agents: a milestone in the prevention of bloodstream infections*. Support Care Cancer, 1999. **7**(6): p. 386-90.
70. Sitges-Serra, A., *Strategies for prevention of catheter-related bloodstream infections*. Support Care Cancer, 1999. **7**(6): p. 391-5.
71. Mermel, L.A., *Prevention of intravascular catheter-related infections*. Ann Intern Med, 2000. **132**(5): p. 391-402.
72. Crnich, C.J. and D.G. Maki, *The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(9): p. 1232-42.
73. Crnich, C.J. and D.G. Maki, *The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(10): p. 1362-8.

74. Randolph, A.G., *An evidence-based approach to central venous catheter management to prevent catheter-related infection in critically ill patients*. Crit Care Clin, 1998. **14**(3): p. 411-21.
75. Spencer, R.C., *Novel methods for the prevention of infection of intravascular devices*. J Hosp Infect, 1999. **43 Suppl**: p. S127-35.
76. Laupland, K.B., et al., *Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate*. Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2462-7.
77. Laupland, K.B., et al., *Intensive-care-unit-acquired bloodstream infections in a regional critically ill population*. J Hosp Infect, 2004. **58**(2): p. 137-45.
78. Suljagic, V., et al., *Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients*. Am J Infect Control, 2005. **33**(6): p. 333-40.
79. Holton, D., et al., *Central venous catheter-associated bloodstream infections occurring in Canadian intensive care units: A six-month cohort study*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2006. **17**(3): p. 169-76.
80. Tan, C.C., et al., *Central venous catheter-related blood stream infections: incidence and an analysis of risk factors*. Med J Malaysia, 2007. **62**(5): p. 370-4.
81. Eggimann, P., et al., *Long-term reduction of vascular access-associated bloodstream infection*. Ann Intern Med, 2005. **142**(10): p. 875-6.
82. Pronovost, P., et al., *An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2725-32.
83. Deshpande, K.S., et al., *The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population*. Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 13-20; discussion 234-5.
84. Maki, D.G. and C.J. Crnich, *Line sepsis in the ICU: prevention, diagnosis, and management*. Semin Respir Crit Care Med, 2003. **24**(1): p. 23-36.
85. Brun-Buisson, C., F. Doyon, and J. Carlet, *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 617-24.
86. Richards, M.J., et al., *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System*. Crit Care Med, 1999. **27**(5): p. 887-92.
87. Garrouste-Orgeas, M., et al., *A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome*. J Hosp Infect, 2000. **44**(3): p. 206-13.
88. Crnich, C.J. and D.G. Maki, *The Role of Intravascular Devices in Sepsis*. Curr Infect Dis Rep, 2001. **3**(6): p. 496-506.
89. Elliott, T., ed. *Catheter-Associated infections: New development in prevention*. In: Current topics in intensive care, ed. I.B. H. Vol. 4. 1997, WB Saunders;: London: 182-205.
90. Rosenthal, V.D., et al., *Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries*. Ann Intern Med, 2006. **145**(8): p. 582-91.
91. Ylipalosaari, P., et al., *Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study*. Crit Care, 2006. **10**(2): p. R66.
92. Harbarth, S., et al., *Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care*. Arch Surg, 2002. **137**(12): p. 1353-9; discussion 1359.

93. Coopersmith, C.M., et al., *Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit*. Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 59-64.
94. Eggimann, P., et al., *Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care*. Lancet, 2000. **355**(9218): p. 1864-8.
95. Raad, I., H. Hanna, and D. Maki, *Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(10): p. 645-57.