

YOĞUN BAKIM İNFEKSİYONLARI

Melek TULUNAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde tedavi edilen hastalar altta yatan kritik hastalıkların, kullanılan çeşitli ilaçların ve uygulanan cerrahi girişim veya anestezi gibi işlemlerin immünoşüpresif etkilerine bağlı olarak enfeksiyonlara çok yatkındır. Bu nedenle de yoğun bakımlarda enfeksiyonlara sık rastlanır ve enfeksiyonlar, yoğun bakım çalışanlarının en önemli uğraşlarından biridir (1-4).

YOĞUN BAKIM İNFEKSİYONLARININ PREVALANSI

Hastane kökenli enfeksiyonların insidansı bir hastaneden diğerine değişmekle beraber %5-10 civarındadır (5, 6-13). Hastanelerin en yüksek enfeksiyon insidansı ve antibiyotik direncine sahip bölümleri ise YBÜ'dür (6,13). YBÜ'nde görülen hastane kökenli enfeksiyonların oranı %5-30 arasında değişir. Bu ünitelerdeki yatak sayıları hastanelerin tüm yataklarının sadece %5'inden azını oluşturmalarına rağmen hastane genelinde görülen tüm hastane kökenli enfeksiyonların %20-25'i yoğun bakımlarda gelişir. Yoğun bakım hastalarında hastane kökenli enfeksiyon gelişme riski ise diğer hastalardan yaklaşık 5-10 kat fazladır (1, 3, 6, 17). Farklı yoğun bakımlarda predominant olarak görülen enfeksiyonların oranları da farklılıklar gösterir. Örneğin pediatrik yoğun bakımlarda ventilatör kökenli pnömoni 1000 ventilatör-günü başına 5.8 vaka iken, cerrahi yoğun bakımlarda 1000 ventilatör-gününe 14.5 vaka ve nöroşirürji yoğun bakımlarında ise 1000-ventilatör günü için 18.3 vakadır (14). Enfeksiyon prevalansının en yüksek olduğu (%64) üniteler genellikle yanık üniteleri buna karşın en düşük olduğu üniteler koroner yoğun bakımlar ya da kardiyak cerrahi yoğun bakım üniteleridir (sırası ile %0.5, %4.7) (3). Medikal ve cerrahi yoğun bakımlarda enfeksiyon riski orta derecededir. Bununla beraber hastane kökenli enfeksiyonlar cerrahi yoğun bakımlarda (%28-31) medikal yoğun bakımlardan (%3.2-%24) daha fazladır (3). Bu durum özel bir yoğun bakım ünitesinde hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getiren özelliklerin farklı olmasından kaynaklanabilir.

YBÜ'lerinin yatak kapasiteleri enfeksiyon riskini etkiler. Onbir veya daha fazla yataklı ünitelerde enfeksiyon gelişme riski 5 ya da daha az yataklı ünitelerden daha fazladır (15).

YOĞUN BAKIM İNFEKSİYONLARININ TİPLERİ

Enfeksiyonların toplum, hastane ya da yoğun bakım kökenli enfeksiyon şeklinde sınıflandırılması bir dereceye kadar keyfi bir sınıflandırma olmakla beraber böyle bir sınıflandırma enfeksiyonların hangi patojenler ile gelişmiş olabileceğinin tahmin edilmesinde ve ampirik antibiyotik rejiminin bu tahmine dayanılarak planlanmasında önem taşımaktadır.

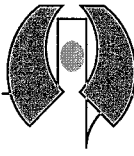
CDC (The Centers for Disease and Prevention) tarafından yapılan tanımlamaya göre, hastaneye kabulünde enfeksiyonu olmayan ya da bir enfeksiyonun inkübasyon

döneminde bulunmayan bir hastanın hastaneye yatışından 48-72 saat sonra gelişen ya da hastanın taburcu olmasını takiben 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar hastane kökenli (nozokomial) enfeksiyonlardır (16). CDC, NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) Sistemi tanımlamasına göre ise YBÜ kökenli enfeksiyonlar, hastanın yoğun bakıma kabulünde mevcut olmayan, ancak hastanın yoğun bakıma alınmasından sonra ya da yoğun bakımdan çıkarılmasından sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır (17). Yoğun bakım ünitelerinde rastlanan enfeksiyonları endojen ya da eksojen kaynaklı enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırmak da mümkündür. Endojen enfeksiyonlar, hastanın kendi florasından kaynaklanan mikroorganizmalarla, invaziv girişimlere bağlı anatomik bariyerlerin bozulması sonucu gelişen enfeksiyonlardır (örneğin cerrahi peritonit gibi). Endojen enfeksiyonlar genellikle kolonizasyonu takiben gelişir. Örneğin hastane kökenli solunum sistemi enfeksiyonları ve pnömonilerin etkenleri genellikle intestinal florada bulunan enterik mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmaların mide, orofarinks ve üst solunum yollarında önce kolonize oldukları ve daha sonra da enfeksiyonlara yol açtıkları saptanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonları ise genellikle intestinal flora kaynaklıdır. Daha nadir rastlanan eksojen enfeksiyonlar ise hastanın tedavi edildiği yoğun bakım ortamından veya diğer hastalardan, ya kontamine aygıt kullanımı veya sağlık personelinin elleri aracılığı ile bulaşan enfeksiyonlardır. Esasen sofistike laboratuvar yöntemleri ve yoğun sürveyans yapılmaksızın endojen ve eksojen enfeksiyonların birbirinden ayrılması oldukça güçtür. Üstelik böyle bir sınıflandırma, hastanın YBÜ'ne alınmasını takiben florasında meydana gelen değişiklikler ile hasta- ekip ve yoğun bakım ortamı arasındaki karmaşık etkileşimleri- ki bu etkileşimler ancak sürekli sürveyans ile anlaşılabilir- değerlendirmeye de almamaktadır (18).

İNFEKSİYONLARININ DAĞILIMI VE MİKROBİYOLOJİSİ

Yoğun bakım enfeksiyonları predominant olarak bakteriyel patojenlerle gelişir. Bununla beraber son yıllarda fungal enfeksiyonların ve özellikle immünoşüpresif hastalarda sistemik sitomegalovirus enfeksiyonlarının prevalansında önemli artışa rastlanmaktadır (18).

Yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonlar ile invaziv aygıt kullanımı arasında sıkı bir korelasyon vardır. İnvaziv aygıt kullanımı arttıkça ve bu aygıtların kullanım süreleri uzadıkça enfeksiyon sıklığı da önemli derecede artmaktadır (19). Bu nedenle yoğun bakımlarda gelişen enfeksiyonların kaynaklandığı bölgeler, aslında bozulmuş konak defans bariyerlerinin lokalizasyonlarını da yansıtır. Hastanelerde yatan hastalarda prevalansı en yüksek olan hastane kökenli enfeksiyonları idrar yolları enfeksiyonları buna karşın toplum kökenli enfeksiyonların en sık rastlananlarını alt solunum yolları enfeksiyonları veya pnömoniler oluşturmaktadır. YBÜ'nde ise idrar yolları enfeksiyonlarına diğer bölgelerin enfeksiyonlarından daha az rastlanmaktadır (18). Avrupa'da 1417 yoğun bakım



ünitesinde yatan toplam 10.038 yoğun bakım hastasında yapılan çok merkezli bir infeksiyon prevalansı çalışmasında (EPIC: The European Prevalence of Infection in Intensive Care) hastaların %44.8'inin infekte olduğu ve bunların %20.6'sında da infeksiyonun yoğun bakımda kazanıldığı saptanmıştır. En sık rastlanan infeksiyonların ise sırası ile pnömoni (%47), alt solunum yolu infeksiyonları (%18), idrar yolu infeksiyonu (%17) ve primer bakteremi (%12) olduğu dikkati çekmiştir (15). Bununla beraber EPIC çalışmasında infeksiyonun mevcudiyeti ve tipi CDC (The Center for Disease Control and Prevention)'nin "standart tanımlamalarına" göre dökümanite edilmiştir (16,20). 1988'de yayınlanan CDC'nin tanımlamasına göre göğüs oskültasyonunda rallerin duyulması, pürülan balgam, balgamın miktar ve karakterinde değişiklik olması veya göğüs radyografisinde yeni infiltratların saptanması pnömoni geliştiğini gösteren bulgulardır (16,20). Oysa yapılan çalışmalar, yoğun bakım hastalarında bronkoalveolar lavaj (BAL) ve korunmuş fırça tekniği gibi invaziv ve daha güvenilir yöntemler kullanıldığında, mekanik ventilasyon uygulanan ve CDC pnömoni bulgularına sahip hastaların yalnızca üçte birinden azında pnömoni bulgularının olduğunu göstermektedir (21-23). Bu nedenle EPIC çalışmasının sonuçlarının ihtiyatla yorumlanması gerektiği bildirilmektedir.

İdrar yolları infeksiyonları 1990 yılının başlarına kadar hastane kaynaklı infeksiyonların en önemlilerinden biri (%30-40) olmasına rağmen muhtemelen sürveyans ve önlemeye yönelik işlemlerdeki düzelmeler ve idrar kateterlerinin daha iyi bakımı sonucu günümüzde daha geri plana itilmiştir (24).

YBÜ'ndeki potansiyel patojenler ile predominant bakteriyel flora bir yoğun bakımdan diğerine önemli farklılıklar gösterir. Yoğun bakımda kazanılan infeksiyonlarda rol oynayan en önemli bakteriyel patojenler enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* v.b.) ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif basillerdir. Bununla beraber *Acinetobacter spp.* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi nonfermantatif gram-negatif basiller de YBÜ'nde giderek daha sık karşılaşılan patojenler arasına girmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* başta beta-laktamlar olmak üzere pekçok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençlidir ve bu nedenle de infeksiyonlarının tedavisi sırasında çok fazla seçenek yoktur. Ko-trimoksazol seçilecek antibiyotiklerin başında gelmektedir (25).

Staphylococcus aureus, koagülaz-negatif stafilokoklar (başlıca *S. epidermidis*) ve enterokoklar gibi gram pozitif bakteriler ile gelişen infeksiyonlar yoğun bakımlarda gram-negatif infeksiyonlardan sonra ikinci sırada yer almakta ve son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır. *S. aureus* alt solunum yolları infeksiyonları, intravasküler kateter sepsisi, bakteremi, yara veya yumuşak doku infeksiyonlarında önemli rol oynayan ve YBÜ'nde sık rastlanan patojenlerden biridir. *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* biyomateryellere yapışma yetenekleri ve "slime" oluşturma özelliklerinden dolayı intravasküler infeksiyonlar ve bakteremilerin en önemli etkenleridir ve tedavileri de kolay değildir.

EPIC çalışmasında YBÜ'nde en çok rastlanan mikroorganizmaların Enterobacteriaceae (%34), *Staphylococcus aureus* (%30), bunların da %60'ı metisilin

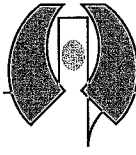
dirençli) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%29) olduğu saptanmıştır (15). Ülkemizde yapılan ve bazıları çok merkezli olan çalışmalarda ise yoğun bakımlarda hastane infeksiyonlarının % 70- 80'inin gram negatif bakteriler ile meydana geldiği, bunların çoğunun da *Pseudomonas spp.* tarafından oluşturulduğu ve gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının gram negatif infeksiyonlardan sonra ikinci sırayı aldığı saptanmıştır (26-30).

DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALAR

Son 20 yılda hastane kökenli infeksiyonların epidemiyolojilerinde önemli değişiklikler olmuş ve YBÜ'nde, sorun yaratan dirençli mikroorganizmalar ve antibiyotik direnci giderek daha ciddi bir sorun haline gelmiştir. ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project) verileri YBÜ'nde 1996'da enterokok (özellikle *Enterococcus faecium*) klinik izolatlarda %10.4 oranında vankomisin direncine (VRE), *Staphylococcus aureus*'larda ise %35.9 metisilin direncine (MRSA) rastlandığını göstermektedir (17). Yurdumuzda da zaman zaman vankomisine dirençli *E. faecium* vakaları bildirilmektedir (31). Enterokokal izolatlarda glikopeptid direnci son yıllarda dramatik artış göstermiştir. Glikopeptid direncinin aminoglikozidler ve beta-laktamları da içeren diğer ajanlara direnç artışı ile birlikte olması da bir hayli ürkütücüdür.

VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu gelişmesi için en önemli risk faktörleri altta yatan ciddi hastalıklar, immünsüpresyon, vasküler veya üriner kateterler, uzun süre hastanede yatma, önceden cerrahi girişim geçirme, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı veya vankomisin tedavisidir (32). Bu nedenle de YBÜ, VRE epidemileri için en ideal bölgelerdir. Enterokoklar genellikle gastrointestinal sistemde ve kadın genital traktusunda kolonize olurlar. Bu nedenle VRE infeksiyonlarının çoğunun kaynağı bu rezervuarlardır. Yoğun bakımdaki hastalar VRE ile bulaşmış hastane çalışanlarının elleri veya kontamine çevre yüzeylerine temas sureti ile VRE ile bulaşır ve asemptomatik olarak kolonize olabilirler. YBÜ'nde vankomisin direncinin yayılmasının sınırlanması için HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee)'in önerilerine rijit olarak uyulması gereklidir. Bu amaçla da öncelikle vankomisin kullanımı kısıtlanmalı, el antisepsisi ile infeksiyon kontrol kurallarına uyulmalı ve VRE ile kolonize veya infekte hastalarda bariyer izolasyonu önlemleri alınmalı ve sürveyans kültürleri yapılmalıdır (33). VRE salgını durumunda ya da asemptomatik taşıyıcıların endemik olarak artması halinde ise, asemptomatik hastaların gaita veya perirektal sürüntüleri ile birlikte ortam kültürleri alınmalı ve rutin bakteriyolojik analizler yapılmalıdır.

Son yıllarda vankomisine orta derecede (intermediate) duyarlı *S. aureus* (VISA)' a bağlı infeksiyonlar da bildirilmektedir (34). Bu durum stafilokoklarda yüksek-düzeyde glikopeptid direnci gelişebileceğini göstermektedir. Gram-pozitif organizmalar (*Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar) genellikle cerrahi yara infeksiyonu veya santral kateter takılmasına bağlı kan yayımı infeksiyonlarına neden olan organizmalardır. Son 10 yılda bu patojenler arasında metisilin-dirençli *S. aureus*



(MRSA) ve metisilin-dirençli koagülaz-negatif stafilkokklar (KNS) giderek artmaktadır. MRSA infeksiyonlarının artmasına bağlı olarak vankomisin kullanımının artması muhtemelen vankomisine dirençli enterokok izolatlarındaki dramatik artışta önemli rol oynamaktadır. Yanıklı hastalar, intravenöz ilaç uygulananlar, diabetikler, hemodializ hastaları veya kronik cilt hastalığı olanlarda MRSA infeksiyonları diğer hastalardan daha sık gelişmektedir (35). MRSA, YBÜ'ne genellikle daha önce MRSA ile kolonize olmuş bir kaynak hastanın alınması ile girmektedir. Hastanelerde MRSA salgınlarında rol oynayan en önemli rezervuarlar MRSA ile infekte veya kolonize hastalardır. Bununla beraber salgınlarda ara sıra sağlık çalışanlarının kolonizasyonları da rol oynayabilir. MRSA, solunum yolu kolonizasyonları veya infeksiyonları olan trakeostomili hastaların sekresyonlarının ortama saçılması sonucu hava yolu ile de bulaşabilir. Yoğun bakım çalışanlarının elleri geçici olarak mikroorganizma ile bulaşabilir. Bu durum MRSA'nın personelin elleri ile ya da kontamine çevre yüzeyleri aracılığı ile direkt temas sonucu diğer hastalara bulaşmasına da yol açabilir. Bir ünite MRSA ile kolonize veya infekte bir hasta saptandığında derhal izolasyon önlemleri alınmalıdır. Günümüzde toplumda da MRSA taşıyıcılarına rastlandığından endemik vakaların saptanması nadir değildir. MRSA salgınları infeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyulması ile patojenin bir hastadan diğerine geçişinin önlenmesini gerektirir. Bir ünite MRSA epidemisi geliştiğinde sağlık personeli arasında asemptomatik kolonizasyonu olanların saptanarak tedavi edilebilmesi için kültürleri de içeren epidemiyolojik araştırmalar yapılmalıdır. Hastane çalışanlarında burun veya cilt kolonizasyonu tesbit edildiğinde topikal mupirosin veya basitrasin uygulaması ve/veya oral antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Bununla beraber kolonizasyonun tekrarlayabileceği unutulmamalıdır. Tedavinin maliyetinin yüksek olması yanında direnç geliştirme ve toksisite potansiyelinin de bulunması nedeni ile epidemiler dışında MRSA ile kolonize sağlık personelinin tedavisi gerekli değildir (35).

Gram-negatif mikroorganizmalar YBÜ'nde tedavi edilen hastalarda gelişen hastane infeksiyonları özellikle de ventilatör ile ilişkili pnömoni ve idrar kateterleri ile ilişkili üriner sistem infeksiyonlarında önemli rol oynarlar. Son yıllarda genişletilmiş-spektrumlu beta - laktamaz (ESBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve enterobacter'ler ile meydana gelen hastane infeksiyonları özel önem kazanmaktadır. ESLB üreten organizmaların çoğu genellikle çeşitli antibiyotiklere dirençlidir ve üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonamı hidrolize ederek bu potent antibakteriyel ajanları etkisiz hale getirirler (7). Hastanede özellikle de YBÜ'nde uzun süre yatan, invaziv girişimler uygulanan ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler kullanılan hastalarda ESBL üreten *Klebsiella* ve *E. Coli* suçlarına daha sık rastlanmakta (36) ve bu suşlar bazan nozokomial salgınlara yol açmaktadır. Bazı çalışmalar beta - laktam / beta - laktamaz inhibitör kombinasyonlarının (ampisilin / sulbaktam, tikarsilin / klavulanik asid veya piperasilin / tazobaktam) kullanılmasının ESLB üreten *K.pneumonia* ile kolonizasyon veya infeksiyon riskinde azalmaya yol açtığını göstermektedir. Beta-laktam / beta - laktamaz inhibitör kombinasyonlarının tercih edilmesi ile birlikte el

yıkamaya ve infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi belki de ESLB - üreten *K. pneumonia* salgınının kontrol edilmesine yarayan basit, ancak çok önemli infeksiyon kontrol işlemleridir (7,36).

Yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan antimikrobial ilaçlara dirençli diğer patojenler imipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ile sefotaksim, seftriakon veya seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *P. aeruginosa* veya *Enterobacter spp.*'dir. Bununla beraber bu patojenlerin direnç oranları son 10 yılda nisbeten stabil kalabilmiştir. Ancak önemli bir istisnası *P. aeruginosa* arasında florokinolon (ofloksasin veya siprofloksasin gibi) rezistansına rastlanmasıdır. YBÜ'nde gelişen özellikle geç-başlangıçlı (hastaneye kabulden bir hafta sonra ortaya çıkan) hastane infeksiyonlarının hemen çoğu, çoğul antimikrobial dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturmaktadır (7,36).

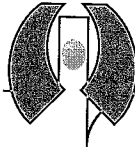
Yoğun bakım ünitelerinde kazanılan infeksiyonların sık rastlanan etkenlerinden biri de *Candida albicans*'dir. *Candida spp.* arasında antifungal ajanlara direnç gelişmesine genellikle nadiren rastlanmaktadır. Bununla beraber uzun süre azol tedavisi gören veya CD4 düzeyi düşük olan bazı edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS'li) hastalarda azol-dirençli *C. albicans* infeksiyonları geliştiği bildirilmiştir (7,36). Kısa süre önce Amerika Birleşik Devletleri'nden 50 merkezin katıldığı bir çalışmada ise hospitalize hastaların kanlarından izole edilen *C. albicans*'ların %10'unda flukonazol direnci olduğu saptanmıştır (7,36).

Yukarıda sayılan tüm bulgular dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon gelişmesi halinde uygun antimikrobik bulunmasında ciddi sorunlarla karşılaşılacağına habercisidir. Bir yandan antimikrobik ajanlara direncinin artması ve bir yandan da dirençli organizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde terapötik seçeneklerin azalması ilaçlara dirençli infeksiyonların yayılmasının sınırlanması ve yoğun bakım ortamlarında hastane kökenli infeksiyon risklerinin azaltılmasına yönelik etkin stratejilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (4,7, 8, 36). Nitekim özellikle gelişmiş ülkelerde risk altında olanlarda antibiyotik kullanımı ve antimikrobial direncin sınırlanması ile ilişkili yeni stratejiler belirlenmekte ve ayrıca yoğun bakım infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolüne yönelik çeşitli kılavuzlar hazırlanmaktadır (8,35,37,38).

İNFEKSİYON GELİŞMESİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

Konağa ait spesifik faktörler

Hospitalize kritik durumda olan hastalar, tıbbi tedavinin infeksiyöz komplikasyonları ile savaşma yetenekleri önemli ölçüde bozulmuş hastalardır. Altta yatan kritik hastalık, konağın savunma mekanizmalarını önemli ölçüde zayıflatır. Yaş, maligniteler, otoimmün hastalıklar, geçirilmiş splenektomi, diyabet, böbrek yetmezliği ve infeksiyonlar gibi durumlar ise infeksiyöz olaylara normal hümmoral ve hücre-aracılıklı immün yanıtı önemli ölçüde azaltır. Benzer şekilde immünsüpressif veya kemoterapötik ajanların ve glukokortikoidlerin kullanılması da konak defans mekanizmalarının



bozulmasına yol açabilir. H2 antagonistler, antasitler ve proton pompa inhibitörleri gibi gastrik asiditeyi azaltan ve stres ülser profilaksisinde kullanılan ajanlar orofarinks ve trakeanın normal bakteriyel florasında değişikliğe neden olabilir. Bu sekresyonların aspirasyonu ise çoğu kez enterik gram negatif mikroorganizmalar ile alt solunum yolları enfeksiyonları veya pnömonilerin gelişmesine yol açabilir (35-37).

Kritik durumda olan hospitalize hastalarda uygulanan tıbbi müdahaleler de enfeksiyona karşı normalde mevcut olan doğal bariyerlerde önemli bozulmalara yol açabilir. Örneğin yanıklar ve travma cildin koruyucu özelliğinin ve bariyer fonksiyonunun kaybolmasına, endotrakeal intübasyon ise üst solunum yollarının mukozal klirens mekanizmalarında bypass'a yol açarak alt solunum yolu enfeksiyonları gelişmesine zemin hazırlar. Intravasküler kateterler, drenler ve intrakranial basınç monitörleri gibi invaziv aygıtların kullanılması dermisin koruyucu tabakasını hasarlayarak mikroorganizmaların doğrudan kan akımı, santral sinir sistemi veya diğer organlara geçmesine yol açar. Kanser kemoterapisi ise enfeksiyona mukozal bariyerlerin kaybı ile mukosite neden olabilir (35,36).

Kritik durumda olan hastalarda genellikle beslenme de bozulmuştur. Akut hastalık sırasında çoğu kez oral alım azalmıştır, oysa enfeksiyonla savaşma ve yaralanmış dokuların iyileştirilmeye çalışılması metabolizmayı artırır ve katabolik duruma yol açar. Katabolizma ise, immün fonksiyonda bozulma, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyöz komplikasyonlarda artışa neden olur. Böyle bir hastanın enteral yolla beslenmesi sırasında aspirasyon pnömonileri gelişebilir. Öte yandan hasta tek başına parenteral yolla beslenecek olursa bir yandan intravenöz kateterlerin kullanılmasına bağlı olarak kateter enfeksiyonu riskinde bir yandan da bakteriyel translokasyonda artış görülebilir. Parenteral yolla kullanılan lipid formülasyonları ise hastane kökenli fungal kan akımı enfeksiyonlarının riskinde artışa eşlik edebilir (35).

Çevresel ve mikrobiyal faktörler

Yoğun bakım üniteleri mikroorganizmalar, hastalar, ekip ve cansız bir çevrenin karmaşık bir ekosisteminden oluşur. Hastane personeli ve ortamdaki yüzeyler enfeksiyon için bir rezervuar olarak hizmet edebilir ve hastane kökenli patojenlerin hastaya geçmesine yol açabilir. YBÜ'nde yoğun monitorizasyon yöntemlerinin kullanılması ve çoğu kez hastalara acil müdahaleler yapılması, hastanın patojenik mikroorganizmaları barındırabilen medikal aygıtlar ve personelin elleri ile direkt temasına neden olarak bu mikroorganizmalar ile bulaşmasına yol açabilir. İrrigasyon solüsyonları, ventilatörler, nemlendiriciler, lavabolar, medikasyonlar, çevredeki yüzeyler ve medikal aygıtlar kontamine olabilir ve yatkın hastalara patojenik bakterilerin geçmesine yol açabilir. Bununla beraber YBÜ'nde kazanılan enfeksiyonlar daha çok hastanın kendi endojen florasından kaynaklanır. Kritik yoğun bakım hastalarının endojen florasında önemli değişiklikler gelişebilir ve endojen floranın az patojenik organizmalarının yerini dirençli gram negatif basiller veya funguslar alabilir (7, 8, 35-38).

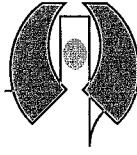
Antimikrobik ajanlara direnç gelişmesinde rol oynayan faktörler

a. Konak defansı. Yoğun bakım hastaları normal konak defans mekanizmalarının bozulması nedeni ile antimikrobik ajanlara dirençli patojenler ile hızla kolonize olurlar. Kolonizasyonlar ise daha önce de değinildiği gibi daha sonra klinik enfeksiyonlara yol açabilirler. YBÜ'nde yatan hastalar invaziv aygıtların normal cilt ve mukozal bariyerleri hasarlaması nedeni ile nosokomial enfeksiyonlara yatkındır. Bunların yanı sıra yoğun bakım hastalarının çoğu kez altta yatan ciddi hastalıkları, süprese immün sistemleri ve malnütrüsyonları mevcuttur. Sık hospitalizasyon hikayeleri de olan bu hastalar YBÜ'ne gelmeden önce antibiyotik uygulanmış ve antimikrobial dirençli patojenler ile kolonizasyon veya enfeksiyon gelişmiş hastalardır. Bu faktörlerin hepsi özellikle de antibiyotik kullanımı, antimikrobik ajanlara dirençli patojenler ile hastane kökenli enfeksiyon gelişmesine katkıda bulunurlar (7,35,36).

b. Çapraz-geçiş. YBÜ'nde çeşitli faktörler antimikrobik ilaçlara dirençli patojenlerin bir hastadan diğerine taşınmasında önemli rol oynarlar. Herşeyden önce yoğun bakımlarda yapılan müdahalelerin genellikle acil müdahaleler olması el yıkama ve gerekli aseptik tekniklere yeteri kadar dikkat edilmemesine neden olmaktadır. Öte yandan bu ünitelerde çalışan çok sayıda sağlık personelinin tüm bireyleri enfeksiyonların önlenmesine yönelik kurallar hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. Üstelik bu konuda bilgilendirilmiş personelin bile el yıkama, eldiven ya da önlük giyme ve maske takma alışkanlığı konusundaki motivasyonları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Antibiyotiklere dirençli patojenlerin bir hastadan diğerine (eksojen flora) sağlık personelinin elleri aracılığı ile nakledildiğini gösteren çeşitli kanıtlar mevcuttur. El yıkamada kullanılan spesifik ajanlar, invaziv aygıtların asepsi derecesi ve yoğun bakım personelinin sayısı da bu patojenlerin hastalar arasındaki geçişinde önemli rol oynar. Antimikrobiklere dirençli organizmalar bazen yoğun bakıma, hastanenin bir başka departmanından bu bakteriler ile kolonize veya infekte olmuş kritik hastaların alınması ile de girebilir (7,35,36).

c. Antimikrobik ajanların kullanılması. Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklere direnç kazanmasında rol oynayan en önemli faktörlerden biri sık antibiyotik kullanılmasıdır. Gerçekten de antimikrobik ilaçlara direnç gelişmesinde antibiyotik kullanımı kadar önemli hiçbir şey yoktur (7,8,35,36). Hastane genelinde antibiyotik kullanımının antibiyotik direncine yansımaları gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Hastane enfeksiyonları ve direnç gelişimi, sağlık personelinin özellikle el yıkama, eldiven ve gömlek giyme konusunda eğitimi ve motivasyonu, risk altında olan sağlık personeline enfeksiyonun kontrolü, immünizasyon, yüksek riskli hastaların izolasyonu, hastane kökenli enfeksiyon surveyanı, antibiyotik kullanımının sınırlandırılması, akılcı ve rotasyonel antibiyotik kullanımı, yoğun bakımların yeterli fiziksel alt yapıya sahip olmasının sağlanması, YBÜ ile enfeksiyon kontrol komitesi ve mikrobiyoloji laboratuvarı arasında sıkı bir iletişim kurulması ile azaltılabilir (5). Şüphesiz bu konuda en önemli görev, hastane kökenli enfeksiyonların



önlenmesi ve kontrolü konusunda öneriler getirmek üzere kurulmuş olan hastane infeksiyon komitelerine düşmektedir (4, 35, 36).

İNFEKSİYONDA TANI YÖNTEMLERİ

Hikaye, fizik muayene ve vital bulgular

İnfeksiyon tanısının konulması ve uygun tedavinin seçilmesinde klinik değerlendirmenin önemi büyüktür. Klinik değerlendirme ayrıntılı hikaye ve fizik muayeneyi içermelidir. Bununla beraber yoğun bakım hastalarının durumlarının bozuk olması veya trakeal tüpün iletişimi engellemesi çoğu kez bu hastalarda hikaye alınmasını zorlaştırır. Düzenli olarak her gün ve hatta günde birkaç kere fizik muayene yapılmalıdır. Böylece gelişen komplikasyonlar ya da hastanın durumunda meydana gelen değişikliklerin gözden kaçırılmasını önlemek mümkün olabilir. Vital bulgular yakından izlenmeli ve beden ısısı sürekli olarak takip edilmelidir (1, 2, 18, 38-40).

YBÜ'nde infeksiyon dışı ateş nedenleri

Ateş infeksiyonun önemli klinik bulgularından biri olmasına rağmen yoğun bakım hastalarında infeksiyon dışı çeşitli nedenler ile de ateş gelişebilir. Bu yüzden ateşin etiyojisi araştırılırken infeksiyon dışı nedenler de irdelenmelidir.

Yoğun bakım hastalarında bazı ilaçlar, tedaviler, inflamasyon ve bazı acil endokrin durumlar non-infeksiyöz ateş nedeni olabilir. Yoğun bakımlarda kullanılan çeşitli ilaçlar hipersensitivite reaksiyonları ile ateşe neden olabilir. Hipersensitivite reaksiyonları dışında bazı ilaçlar (amfoterisin B, eritromisin, potasyum klorür ve sitotoksik kemoterapiler) uygulanma bölgelerinde lokal inflamasyona (flebit, steril abse veya yumşak doku reaksiyonu gibi) yol açarak, bazı ilaçlar (atropin, epinefrin) ısı kaybını önleyerek ve diğer bazıları ise termoregülasyonu değiştirerek (butirofenon trankilizanlar, fenotiazinler, antihistaminikler) ateşe yol açabilir. Pirojen maddeler içeren veya nadir de olsa mikroorganizmalar ile bulaşmış ilaçlar veya ilaç uygulama sistemleri (sulandırma solüsyonları, intravenöz sıvılar veya intravasküler sıvıların verilmesinde kullanılan aygıtlar), beta-laktam antibiyotikler, fenitoin, kinidin ve prokainamid gibi antiaritmikler ve metildopa gibi antihipertansifler de ateşe yol açabilir. Alkol, metadon, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi bazı ajanların kesilmesi bir febril reaksiyonun nedeni olabilir. İlaç ateşinin en önemli özelliklerinden biri, ateşe rağmen hastanın genel durumunun iyi olmasıdır (38-41). Bununla beraber ilaç ateşinde de infeksiyonda olduğu gibi beyaz küre ve sedimentasyon hızı artabilir. Her zaman raşa ve eisino-filiye rastlanmaz. Beta-laktam ve sülfonamid antibiyotikler, aminoglikozidler, florokinonlar, makrolidler, azalidler ve glikopeptidlerden daha fazla ilaç ateşi oluşturma eğilimindedir. İlaç ateşi, tipik olarak ateşe yol açan ilacın kesilmesinden 3 gün sonra ortadan kalkmasına karşın raşa yol açması halinde daha uzun sürebilir. Malign hipertermi ve nöroleptik malign sendrom da ateşe yol açan durumlar arasındadır.

Ateş, eritrosit ve trombosit gibi kan ürünlerinin çoğul transfüzyonuna bağlı olarak gelişebilir. İnfeksiyonun tedavisi sırasında mikroorganizmaların hızla öldürülmesi,

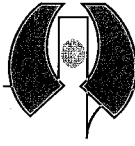
lizis gelişen organizmalardan biyolojik olarak aktif fragmanların salınmaması ve sitokinlerin de etkisi ile ateş, vazodilatasyon, eritroderma ve ara sıra hipotansiyona yol açabilir. Tümör lizis sendromu, bazı malignitelerin tedavisi ile granülosit-koloni stimüle eden faktör, granülosit makrofaj koloni-stimüle eden faktör ve interlökin-2 infüzyonu ateş kaynağı olabilir.

Kimyasal olarak oluşmuş (penisilinler, eritromisin, vankomisin, amfoterisin B, potasyum klorür ve bazı kemoterapötik ajanların periferik uygulanması ile gelişen inflamasyon) trombofilebiti infeksiyondan ayırmak kolay değildir. Pulmoner infarktüs ve erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'nun fibroproliferatif fazı gibi bazı inflamatuvar olaylar, akut ve kronik pankreatit, akut miyokard infarktüsü ve postperikardiotomi sendromu ateşe eşlik edebilir. Yoğun bakım hastalarında nadiren, ateş tiroid krizi veya akut adrenal yetmezlikten kaynaklanabilir. Özellikle 55 yaşın üstünde olan ve septik bir kaynak bulunamayan buna karşın hiperdinamik tablosu ve vazopressör gereksinimi olan hastalarda gözden kaçmış adrenal yetmezlik akla getirilmelidir. Kortikotropin stimülasyon testinin pozitif olması tanıyı doğrular. Akut adrenal yetmezlik de sepsise benzer şekilde ani başlayan yüksek ateş ve hipotansiyona eşlik edebilir.

Subaraknoid kanama, akut gut atağı, hematomlar, yağ embolisi, transplant rejeksiyonu ve kateterizasyona bağlı veya spontan olarak gelişen derin ven trombozu gibi daha pekçok non-infeksiyöz neden de YBÜ'nde ateşin kaynağı olabilir. Ateşin non-infeksiyöz nedenlerinin saptanabilmesi öncelikle şüphe etmeyi, iyi bir fizik muayene yapmayı ve kullanılan ilaçlar/yapılan tedavilerin gözden geçirilmesini gerektirir. Şüphe halinde ateşin olası infeksiyöz nedenlerini ekarte etmeye yönelik işlemler de yapılmalıdır. Yoğun bakımlarda daha önce normotermik olan bir hastada ateş gelişir gelişmez hemen otomatik olarak, zaman alıcı ve pahalı bir dizi laboratuvar ve radyolojik test yapılmaktadır. Bu testlerin yapılması hastayı rahatsız ettiği gibi, gereksiz kan kaybına ve hastanın gereksiz yere radyasyona ve nefrotoksik ajanlara maruz kalmasına neden olmaktadır. Bu durumu önlemek, kaynakların rasyonel kullanımını sağlamak ve etkin değerlendirme yapmak amacı ile ACCCM (the American College of Critical Care Medicine) ve IDSA (Infectious Disease Society of America), geçici işbirliği yaparak YBÜ'nde daha önce afebril olan erişkin bir hastada ateşin ortaya çıkması halinde izlenecek yolları belirlemişlerdir (40). ACCCM ve IDSA'ya göre her yoğun bakım ünitesi ateş karşısında sırası ile yapılacak işlemleri bir protokole bağlamalı, öncelikle hikaye ve fizik muayene bulguları değerlendirilmeli ve bunlar yapılmadan laboratuvar veya radyolojik testler istenmemelidir. Bu testlerin hikaye ve fizik muayene bulgularının infeksiyon şüphesi yaratması halinde istenmesi önerilmektedir.

Laboratuvar testleri, radyolojik ve görüntüleme araştırmaları

Ateşi olan ve infeksiyondan şüphe edilen hastalarda laboratuvar ve radyolojik araştırmalar yapılmalıdır. Lökosit sayısının artması ve nötrofil hakimiyeti genellikle olası bir infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilirse de lökositoz ve nötrofilinin infeksiyonun ne spesifik ne de sensitif bir göstergesi olmadığı unutulmamalıdır. Nötrofil



sayısı üst gastrointestinal kanama, kan transfüzyonu veya cerrahi girişime bağlı olarak da yükselebilir. Öte yandan ciddi sistemik infeksiyonda kemik iliği süpresyonuna bağlı olarak lökopeni gelişebileceği unutulmamalıdır. ARDS ya da non-infeksiyöz orijinli inflamasyon infeksiyon olmaksızın lökositoya yol açabilir. Bu nedenle lökosit sayısı ve diferansiyel sayı titizlikle yorumlanmalıdır. Aynı durum eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) için de geçerlidir. CRP, inflamasyon veya doku hasarının başlangıcında karaciğerden salınan bir akut faz proteini olup, inflamasyon ve travma gibi non-infeksiyöz nedenler ile de yükselebilir. Bu nedenle CRP, infeksiyonun hassas bir indikatörü değildir (1, 2, 18,42). İnterlökin (IL)-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler infeksiyon ve inflamasyonun marker'larıdır (18,42). Sepsis, DİK'e neden olabildiğinden koagülasyon marker'ları elde edilmelidir. Antitrombin III, protein C ve trombosit düzeylerinde azalma, D-dimer düzeyinde artma ve diğer hematolojik bulgular sepsisten kaynaklanabilir. Sepsis ve ciddi infeksiyonlar monositlerin yüzey antijeni olan HLA-DR ekspresyonunda süpresyona yol açabilir. Prokalsitonin düzeyinin saptanması sepsisin erken tanısında faydalı olabilir. Ancak prokalsitonin düzeyinin infeksiyon dışında major travma, major cerrahi gibi non-infeksiyöz inflamasyonlarda da arttığı unutulmamalıdır (18,42).

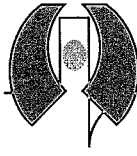
İdrar, solunum sistemi sekresyonları ve diğer vücut sıvılarının gram boyalarında lökosit ve hücre içi mikroorganizmaya rastlanması infeksiyona işaret edebilir. Endotrakeal intübasyonu veya idrar kateteri olan hastalarda idrar veya derin trakeal aspirat kültürlerinde bakteri ve lökosit bulunması, bu bölgelerin hızlı kolonizasyonları nedeni ile her zaman invazif infeksiyonu göstermemekte, aksine daha çok kolonizasyona yol açan mikroorganizmaları göstermektedir. Örneklerdeki lökosit sayısında artma, ya da lökositler içinde mikroorganizma (hücre içi mikroorganizma) infeksiyon açısından daha anlamlıdır. Son yıllarda mikroorganizmaların hızla saptanması ve olası antimikrobik direncinin önlenmesi için yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Bunlardan en popüler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'na dayalı immünoassayler'dir. Bu yöntem infeksiyonun spesifik amilinin ve ilaç-dirençli genlerin 24 saat içinde hızla saptanabilmesine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda PCR, vücut sıvıları ve doku örneklerinde bakteriyel, viral ya da fungal RNA'ların saptanmasında giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (1,42).

Karaciğer fonksiyon testleri karaciğer veya safra yolları infeksiyonları hakkında fikir verebilir. Arter kan gazları hipoksemi, hipokseminin derecesi ve asit-baz durumunun saptanmasında faydalıdır. Solunumsal asidoz sepsisinin ilk bulgularından biri olabilir. Akciğer grafisi fizik muayenede saptanamayan infiltratların yakalanabilmesini sağlayacağından değerlidir. Ancak yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon dışı nedenler ile de (ARDS, kardiojenik ödem v.b) pulmoner infiltratlara rastlanabileceği unutulmamalıdır. Bilgisayarlı tomografi (CT) özellikle abdomen ve toraksda gözden kaçmış infeksiyonlarının saptanmasında değerlidir. Bununla beraber zaten kötü durumda olan ve çeşitli yaşam destekleyici müdahaleler yapılan kritik hastaların radyoloji departmanına transportunu

gerektirmesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Ultrasonografi infeksiyon kaynağı olabilecek gözden kaçmış loküle sıvıların saptanması ve üstelik bu sıvılardan örnek alınmasında faydalıdır. Hastanın transportunu gerektirmeksizin yatak başında yapılabilmesi ve radyoopak maddelere gereksinim yaratmaması avantaj yaratsa da bazı hastalarda yeterli görüntü elde edilmesinde güçlük ile karşılaşılması değerini azaltmaktadır (1,18).

KAYNAKLAR

- 1) Reed RL. 2000 Contemporary issues with bacterial infection in the intensive care unit. Surg Clin North America; 80: 895-909.
- 2) Quenzer R, Allen S. 1994 Infections in critically ill. In: Bongard FS, Sue DY, ed. Critical care diagnosis and treatment. Norwalk, Appleton and Lange; 131-55.
- 3) Singh N, Yu VL. 2000 Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. Clinical research is mandatory. Chest; 117:1496-9.
- 4) Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. 1999 Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. Chest; 115:34S-41S
- 5) Bergogne-Berezin E. 1999 Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. Drugs; 58:51-67.
- 6) Brawley RL, Weber DJ, Samsa GP, et al. 1989 Multiple nosocomial infections: an incidence study. Am J Epidemiol; 130:769-80.
- 7) Fridkin SK. 2001 Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med; 29 (Suppl.): N64-N68.
- 8) Kollef MH, Fraser VJ. 2001 Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med; 134:2983-314.
- 9) Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control 1999; 27:279-84.
- 10) Wolf M, Brun-Buisson C, Lode H, et al. 1997 The changing epidemiology of severe infections in the ICU. Clin Microbiol Infect; 3: 6-47.
- 11) Trilla A. 1994 Epidemiology of nosocomial infection in adult intensive care units. Intensive Care Med.; 20:1-4.
- 12) Fraiese AP. 1997 Epidemiology of resistance in intensive therapy units. J Med Microbiol; 46: 447-9.
- 13) Arcibald L, Philips L, Monnet D, et al. 1997 Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis; 24:211-15.
- 14) National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) report: data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997; a report from the NNIS System. Am J Infect Control 1997; 25: 447;87.
- 15) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. 1995 The prevalence of nosocomial infection in intensive care



- units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA; 274:639-44.
- 16) Garner JS, Jarvis WS, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16:128-40.
 - 17) Emory TG, Culver DH, Horan TC, et al. 1991 National nosocomial infection surveillance system (NNIS); descriptions of surveillance methods. Am J Infect Control.; 19:19-35.
 - 18) Humphreys H, Willatts S, Vinsent JL. 2000 Epidemiology of infection. In: Humphreys H, Willatts S, Vincent JL, eds. Intensive care infections. London, WB Saunders; 18-26.
 - 19) Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. 1991 Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. Am J Med; 91:185S-91S.
 - 20) Haley RW, Quade D, Freeman HE, et al. 1980 Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): summary of study design. Am J Epidemiol; 111:472-85.
 - 21) Medury GU. 1995 Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med; 16:61-93.
 - 22) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. 1989 Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis; 139:877-84.
 - 23) Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. 1995 Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. Chest; 107:85-95.
 - 24) Emory TG, Gaynes RP. 1993 An overview of nosocomial infection including the role of microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev; 6:428-42.
 - 25) Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Aşık İ, ve ark. 2000 Bir yoğun bakım ünitesinde gelişen mükoid fenotipe *Stenotrophomonas maltophilia*'ya bağlı nosokomial pnömoniler ve trakeobronşial kolonizasyonlar. İnfeksiyon Der.; 14:47-52.
 - 26) Günseren F, Mamıkoglu L, Öztürk S, et al. 1999 A surveillance study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospital in Turkey. J Antimicrob Chemother; 43:373-8.
 - 27) Yücesoy M, Uluğ N, Kocagöz S, Ünal S, 2000 Çetin S, Çalangu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. J Chemother; 12:294-8.
 - 28) Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Oral M ve ark. 2000 Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları: risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. Hastane İnfeksiyonları Derg; 4:150-55.
 - 29) Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Ünal N ve ark. 2000 Bir reanimasyon ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı. Flora; 5:110-5.
 - 30) Yetkin A, Gündoğan K, Akduman D ve ark. 1998 Yoğun bakım ünitesindeki infeksiyon etkeni bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg; 12: 132.
 - 31) Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, ve ark. 1999 Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg; 13:1-4.
 - 32) Centers for Disease Control: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR 1993; 42:597-9.
 - 33) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:105-113.
 - 34) From the Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin- Illinois, 1999. JAMA 2000; 283-597-8.
 - 35) Dieckhaus KD, Cooper BW. 1998 Infection control concepts in critical care. Crit Care Clin; 14:55-70.
 - 36) Fridkin SK, Gaynes RP. 1999 Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med; 20:306-16.
 - 37) Warren DK, Fraser VJ. 2001 Infection control measures to limit microbial resistance. Crit Care Med; 29:N128-N134.
 - 38) Scott G. 2000 Prevention and control of infections in intensive care. Intensive Care Med; 26:S22-S25.
 - 39) Marik PE. Fever in the ICU. Chest 2000; 117:855-69.
 - 40) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, et al. 1998 Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Crit Care Med; 392-419.
 - 41) Ambrose PG, Owens R, Quintiliani R, et al. 1998 Antibiotic use in the critical care. Crit Care Clinics; 14:283-308.
 - 42) Reinhart KR, Meisner M, Hartog C. 2001 Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. Advances in Sepsis; 1: 42-51.