

Yoğun Bakım Birimindeki Hastaların Rektal Kolonizasyonu ile Hastane Enfeksiyonu Arasında Bir İlişki Var mı?

Is There a Relationship Between Rectal Colonization and Nosocomial Infection of Patients in Intensive Care Unit?

Zuhal YEŞİLBAĞ¹, Arif Atahan ÇAĞATAY², Aslı KARADENİZ¹, Seniha BAŞARAN²,
Günseli ORHUN³, Perihan ERGİN ÖZCAN³, Halit ÖZSÜT², Haluk ERAKSOY²

¹ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 19.12.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.04.2015

ÖZ

Çok ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalarla oluşan hastane enfeksiyonları (HE), yüksek mortalite ve morbidite oranları ile yoğun bakım birimleri (YBB) için başlıca problemdir ve HE gelişiminde önceki kolonizasyon önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı, YBB'de HE gelişen hastalarda, ÇİD mikroorganizmalarla rektal kolonizasyon oranlarının ve kolonize mikroorganizmayla HE etkeni arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. YBB'de en az 48 saat süreyle yatan 18 yaş üstü 80 hastadan, yatışlarının 0, 3, 7, 14, 21. günlerinde ve daha uzun yatanlarda haftada bir devam etmek üzere rektal sürüntü kültürleri alınarak; vankomisine dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten gram-negatif basil (GNB)'ler ve karbapeneme dirençli enterik ve nonenterik basiller açısından değerlendirilmiştir. Yattığı gün (0. gün) rektal sürüntü kültürü alınamayan hastalar, 48 saatten uzun yatsalar bile çalışmaya alınmamıştır. Tanımlamada, 64 μ g/mL seftazidim ve 6 μ g/mL vankomisin içeren safra-eskülin besiyeri, kromojenik MRSA agar ve kanlı agar besiyerleri, 1 mg/L seftazidim ve seftriakson içeren MacConkey agar besiyerleri ve içlerinde 10 μ g imipenem ve meropenem diskleri bulunan 5 mL triptik soy buyyon besiyerleri kullanılmıştır. GNB izolasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmış, GSBL üretimi çift disk sinerji testiyle belirlenmiştir. Hastalar, gelişen HE açısından izlenmiş, standart mikrobiyolojik yöntemlerle HE etkenlerine yönelik bakteriyel tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Seksen hastanın 37 (%46)'sinde 0. gün rektal sürüntü kültürlerinde en az

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 216 399 9750, **E-posta (E-mail):** zuhal.yesilbag@maltepe.edu.tr

bir dirençli mikroorganizma izole edilmiştir. En sık saptanan mikroorganizma GSBL-pozitif *E.coli* (%19) olmuş, bunu sırasıyla GSBL-pozitif *K.pneumoniae* (%13), karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* (%10), GSBL-pozitif *K.oxytoca* (%3), MRSA (%1), VRE (%1), karbapeneme dirençli *Acinetobacter* sp. (%1) ve karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* (%1) izlemiştir. Sonraki günlerde yapılan rektal sürüntü kültürlerinde izole edilen mikroorganizma sayısının giderek arttığı tespit edilmiş olup, 7. günde rektal kolonizasyon saptanan hastaların oranının %72'ye yükseldiği görülmüştür. Hastaların 52 (%65)'sinde HE gelişmiş olup, bu hastalarda enfeksiyon gelişme süresi ortalama 11.8 ± 9.9 gün olarak saptanmıştır. Rektal kolonizasyon saptanan ve saptanmayan hastalar, daha sonra gelişen HE oranları açısından karşılaştırılmıştır. Sıfırıncı günde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, 3. ve 7. günlerde kolonizasyon saptanan grupta HE görülme oranı daha fazla bulunmuş olup, 3 ve 7. günlerdeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.02$, $p= 0.01$). GSBL-pozitif GNB, karbapeneme dirençli *K.pneumoniae*, karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* ve VRE enfeksiyonlarında, enfeksiyon geliştiği günden önce hastalardan alınan rektal sürüntü kültürlerinde aynı etkenler izole edilmiş olup, bu bulgu her bir etken için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.00 - 0.03$). *Acinetobacter* enfeksiyonlarında ise böyle bir korelasyona rastlanmamıştır. MRSA sadece iki hastada etken olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamız, HE etkeni olan ÇİD mikroorganizmaların önce gastrointestinal kanalda kolonize olduğunu göstermiş olup, YBB'lerde kolonize hastaların önceden tespit edilmesinin dirençli mikroorganizmaların yayılmasını önleyerek etkili bir enfeksiyon kontrolüne yardımcı olacağını düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Rectal colonization; nosocomial infection; surveillance cultures; intensive care unit.

ABSTRACT

Nosocomial infections caused by multidrug-resistant (MDR) microorganisms are a major problem in intensive care units (ICUs) with high mortality and morbidity rates and the prior colonization is an important risk factor for these infections. The aim of this study was to investigate the prevalence of rectal colonization of MDR microorganisms and the association between the microorganisms that caused colonization and infection in the patients with nosocomial infections in ICUs. Rectal swabs were obtained on the day of 0, 3, 7, 14, 21 and weekly thereafter from 80 patients over 18 years of age hospitalized in ICU for more than 48 hours, and cultured for vancomycin-resistant *enterococcus* (VRE), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended-spectrum β -lactamase (ESBL)- producing gram-negative bacilli (GNB) and carbapenem-resistant enteric and nonenteric bacilli. Patients whose rectal swabs were not obtained on admission (on the day of 0), were excluded even they were hospitalized more than 48 hours. Bile esculin agar containing 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ceftazidime and 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vancomycin, chromogenic MRSA agar and blood agar media, MacConkey agar containing 1 mg/L ceftazidime and ceftriaxone, and 5 mL tryptic soy broth media containing 10 μg imipenem and meropenem discs were used for identification. Identification of GNB was determined by conventional methods and ESBL production was determined by double-disc synergy test. Patients have been followed up for nosocomial infections. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed with standard microbiological methods. In 37 (46%) of the 80 patients, at least one MDR microorganism was isolated in rectal swab cultures on the day of 0. The most common microorganisms were ESBL-positive *E.coli* (19%), followed by ESBL-positive *K.pneumoniae* (13%), carbapenem-resistant *P.aeruginosa* (10%), ESBL-positive *K.oxytoca* (3%), MRSA (1%), VRE (1%), carbapenem-resistant *Acinetobacter* sp. (1%) and carbapenem-resistant *K.pneumoniae* (1%), respectively. The number of microorganisms isolated from rectal swab cultures on the following days have increased, and on the 7th day, the rate of the patients with rectal colonization ascended to 72%. Out of 80 patients, 52 (65%) had nosocomial infections in the follow-up and the mean duration of infection development was 11.8 ± 9.9 days in these patients. Patients with and without rectal colonization were compared in terms of subsequent nosocomial infection rates. While no statistically significant difference has been detected between two groups on the day of 0, patients with rectal colonization detected on the day of 3 and 7, had a significantly higher incidence of nosocomial infections ($p= 0.02$, $p= 0.01$). Among the patients with ESBL-positive GNB, carbapenem-

resistant *K.pneumoniae*, carbapenem-resistant *P.aeruginosa* and VRE infections, the same microorganisms have been isolated in the rectal swab cultures taken before the development of infection. This result was statistically significant for each of these microorganisms ($p= 0.00 - 0.03$). However, such a correlation was not observed for *Acinetobacter* infections. Since MRSA infections developed in only two patients, no istatistical analysis has been done for this microorganism. In conclusion, our data suggest that MDR microorganisms that cause nosocomial infections, initially colonize the gastrointestinal tract, and early detection of colonized patients in ICUs may help an effective infection control by preventing the spread of these resistant microorganisms.

Keywords: Rectal colonization; nosocomial infection; surveillance cultures; intensive care unit.

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları (HE), mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlardır ve hastanın hastanede yatış süresinin uzamasına, maliyet artışına, iş gücü ve üretkenlik kaybına neden olurlar. Etkenler, genellikle hastane florasında yer alan dirençli mikroorganizmalardır¹. HE'nin diğer servislere göre 5-10 kat fazla görüldüğü yoğun bakım birimleri (YBB)'nde dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarla sıklıkla karşılaşılmakta ve bu enfeksiyonların tedavisi önemli bir sorun oluşturmaktadır².

Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu HE'nin önemli bir kısmında enfeksiyon kaynağının asemptomatik kolonize hastalar olduğu, hastaların florasında bulunabilen bu mikroorganizmaların o kişide endojen kaynaklı enfeksiyona neden olabileceği ve ayrıca diğer hastalara da sağlık personelinin elleri ve tıbbi araçlar ile taşınabileceği ileri sürülmekte, çok ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar ile rektal kolonizasyonun enfeksiyon gelişmesi için bir önkoşul olduğu bildirilmektedir³⁻⁵. Bu çalışmada YBB'de yattıkları süre içinde HE gelişen hastalarda, ÇİD mikroorganizmalarla rektal kolonizasyon oranlarının saptanması ve kolonizasyon etkenleri ile hastane enfeksiyonu etkenleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Mart-1 Ağustos 2010 tarihleri arasında hastanemiz YBB'de en az 48 saat süreyle yatan 18 yaş üstü hastalar, vankomisine dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten gram-negatif basil (GNB)'ler ve karbapeneme dirençli enterik ve nonenterik basiller gibi ÇİD mikroorganizmalarla rektal kolonizasyon gelişmesi ve yattıkları süre içinde gelişen HE açısından prospektif olarak değerlendirildi. YBB'ye yattığı ilk gün rektal sürüntü kültürü alınamayan hastalar, 48 saatten uzun yatsalar bile çalışmaya alınmadı. Hastaların YBB'ye yatmadan önce 24 saatten fazla süreyle yattıkları bir birim var ise bunlar, hastanemiz dahili birimleri, cerrahi birimleri, acil poliklinikleri ve başka hastanelerin servisleri/YBB'leri olarak kaydedildi. Acil polikliniklerden ilk müdahale sonrası 24 saatten kısa süre içinde YBB'ye yatan hastalar ise başka bir birimde yatmamış ve toplumdan gelen hastalar olarak kaydedildi. Çalışma süresi içinde YBB'ye yatan ve 48 saatten fazla yatacağı öngörülen her hastadan yatışının 0, 3, 7, 14, 21. günlerinde

steril eküvyonlarla rektal sürüntü kültürleri alındı. Yatış süresi daha uzun olan hastalardan haftada bir olmak üzere rektal sürüntü kültürleri alınmaya devam edildi. YBB'ye yattıktan sonraki ilk 48 saat içinde kaybedilen veya taburcu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yattıkları süre boyunca gelişen HE ve etkenleri açısından takip edildi. Hastane enfeksiyonu tanımları *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak yapıldı⁶. YBB'den taburcu olduktan sonra hastanemizin başka birimlerinde yatarak izlenen hastaların takibine yattıkları birimde devam edildi.

Mikrobiyolojik tanımlama

Hastalardan her seferinde tek bir sürüntü kültürü alınarak tuzlu suda süspansiyon hazırlandıktan sonra VRE, MRSA, GSBL üreten GNB'ler ve karbapeneme dirençli enterik ve nonenterik basiller açısından değerlendirilmek üzere ayrı ayrı besiyerlerine ekim yapıldı.

Rektal sürüntü kültürlerinde VRE izolasyonu: Örnekler tuzlu suda süspansiyon edildikten sonra 64 µg/mL seftazidim ve 6 µg/mL vankomisin içeren safra-eskülin besiyerlerine ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Besiyerinde siyahlık oluşturan kolonilerden Gram boyaması yapıldı, katalaz testi uygulandı. Gram-pozitif kok morfolojisinde, katalaz-negatif ve %6.5 NaCl'li ortamda üreyen suşlar enterokok olarak kabul edildi. Gerekliğinde tiplendirme için API 20 Strep (bioMérieux, Fransa) kiti kullanıldı. Vankomisin MİK değerleri E-Test® (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile saptandı.

Rektal sürüntü kültürlerinde MRSA izolasyonu: Örnekler tuzlu suda süspansiyon edildikten sonra kromojenik besiyerlerinden MRSA için selektif bir besiyeri olan BBL CHROMAgar MRSA (BD, Fransa) besiyerine ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Üreyen pembe renkli koloniler MRSA olarak kabul edildi.

Rektal sürüntü kültürlerinde GSBL üreten GNB izolasyonu: Örnekler tuzlu suda süspansiyon edildikten sonra 1 mg/L seftazidim ve seftriakson içeren MacConkey agar besiyerlerine ekilerek 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen GNB'ler için hareket, dekstroz, laktoz, sükroz fermentasyonu, sitrat kullanımı, indol yapımı, üreaz ve oksidaz reaksiyonu özelliklerine göre bakteriyel tanımlama yapıldı. Gerekliğinde tiplendirme için API 20E (bioMérieux, Fransa) kitleri kullanıldı. GSBL yapımı çift disk sinerji testi ile gösterildi. GSBL-pozitif olup aynı zamanda karbapeneme dirençli olan *K.pneumoniae* suşları yalnız karbapeneme dirençli olan *K.pneumoniae* izolatları arasında gösterildi.

Rektal sürüntü kültürlerinde karbapeneme dirençli enterik ve nonenterik çomak izolasyonu: Örnekler tuzlu suda süspansiyon edildikten sonra, içlerinde 10 µg imipenem ve meropenem diskleri bulunan 5 mL triptik soy buyyon besiyerlerine inoküle edilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Besiyerlerinden 100 µL alınarak MacConkey agar besiyerine ekim yapıldı ve 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre tanımlandı. Karbapenem (imipenem ve meropenem) MİK düzeyleri E-Test® yöntemiyle doğrulandı. İki karbapenemden en az birine dirençli bulunanlar karbapeneme dirençli olarak kabul edildi.

Hastalar YBB'de yattıkları süre boyunca gelişen HE açısından izlendi ve enfeksiyon odağına yönelik alınan klinik örnekler mikrobiyolojik açıdan değerlendirildi. Endotrakeal aspirat (ETA) kültürleri koyun kanlı ve MacConkey agara ekilerek kantitatif yöntem-

le değerlendirildi. İdrar örnekleri koyun kanlı ve EMB (Eosin Methylene Blue) agara 0.01 mL inoküle edilerek kantitatif yöntemle değerlendirildi. Kan kültürleri BacT/ALERT (bioMérieux, ABD) otomatize sistemi ile yapıldı. Pozitif sinyal veren şişelerden kanlı agar ve EMB agara ekim yapıldı. Cerahat, safra ve çeşitli vücut sıvıları örnekleri koyun kanlı ve MacConkey agara ekildi. Kateter ucu kültürleri koyun kanlı agara ekilerek semikantitatif yöntemle değerlendirildi ve 15 koloni ve üzerindeki üremeler pozitif olarak kabul edildi. 35°C'de 24-48 saatlik inkübasyondan sonra kültürlerde üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı⁷. GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile gösterildi. Karbapenem ve vankomisin MİK düzeyleri E-Test[®] yöntemiyle doğrulandı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Veriler, sıklık, yüzde oran, aritmetik ortalama, standart sapma hesaplanarak tanımlandı. Kesikli değişkenler χ^2 ve Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi; p değeri ≤ 0.05 için anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, 1 Mart-1 Ağustos 2010 tarihleri arasında hastanemiz YBB'de yatmış olan toplam 80 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57.4 ± 16.5 yıl olup, 46 (%58)'sı erkek, 34 (%43)'ü kadındır. Hastaların 19 (%24)'u cerrahi birimler, 13 (%16)'ü dahili birimler, 33 (%41)'ü acil poliklinikler ve 15 (%19)'i de başka hastanelerden YBB'ye yatırılmıştır. Hastaların geldikleri birimlerde ortalama yatış süreleri 6.5 ± 11.7 (aralık: 0-80) gün; YBB'ye alındıktan sonraki ortalama yatış süreleri 28.7 ± 21.2 (aralık: 4-90) gündür. Bu hastaların 30 (%38)'unun takibine YBB'den çıktıktan sonra hastanemizin başka birimlerinde de devam edilmiştir.

Seksen hastanın 37 (%46)'sinde YBB'ye yattıkları gün rektal sürüntü kültürlerinde en az bir dirençli mikroorganizma izole edilmiştir. En sık saptanan mikroorganizma GSBL-pozitif *E.coli* (%19) olmuş, bunu sırasıyla GSBL-pozitif *K.pneumoniae* (%13), karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* (%10), GSBL-pozitif *K.oxytoca* (%3), MRSA (%1), VRE (%1), karbapeneme dirençli *Acinetobacter* sp. (%1) ve karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* (%1) izlemiştir. Sonraki günlerde yapılan rektal sürüntü kültürlerinde izole edilen mikroorganizma sayısının giderek arttığı tespit edilmiş; 7. günde rektal kolonizasyon saptanan hastaların oranının %72'ye yükseldiği görülmüştür. Hastaların bir kısmında kolonize olan mikroorganizma sayısı birden fazladır. Dirençli mikroorganizmalarla rektal kolonizasyon saptanma oranlarının günlere ve etkenlere göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

İzlem sırasında 52 (%65) hastada HE gelişmiştir. Bu hastaların 26 (%50)'sında pnömoni, 15 (%29)'ünde kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), 6 (%12)'sında üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), 2 (%4)'sinde cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), 2 (%4)'sinde intraabdominal enfeksiyon ve 1 (%2)'inde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu saptanmıştır. Pnömoni tanısı ile izlenen hastaların 2'sinde etken saptanamamış olup, CDC kriterlerine göre "klinik olarak tanımlanmış pnömoni" olarak değerlendirilmiş; kalan 24 hasta "özgül laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni" olarak tanımlanmıştır. KDE tanısı ile izlenen

Tablo I. Yoğun bakım birimlerindeki yatış gününe ve etkenlere göre rektal kolonizasyon oranları

Etkenler	Günler					
	0 (n= 80)	3 (n= 80)	7 (n= 72)	14 (n= 56)	21 (n= 46)	28 (n= 33)
VRE	1 (1)	2 (3)	7 (14)	11 (20)	8 (17)	10 (30)
MRSA	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
GSBL-pozitif <i>E.coli</i>	15 (19)	15 (19)	13 (18)	7 (13)	4 (9)	1 (3)
GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i> *	10 (13)	13 (16)	16 (22)	13 (23)	11 (24)	6 (18)
GSBL (+) <i>K.oxytoca</i>	2 (3)	4 (5)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KD <i>K.pneumoniae</i>	1(1)	3 (4)	9 (13)	12 (21)	15 (33)	12 (36)
KD <i>P.aeruginosa</i>	8 (10)	7 (9)	3 (4)	3 (5)	2 (4)	2 (6)
KD <i>Acinetobacter</i> spp.	1 (1)	1 (1)	2 (3)	2 (4)	2 (4)	1 (3)
Kolonizasyon yok	43 (54)	37 (46)	20 (28)	13 (23)	8 (17)	7 (21)

* Karbapeneme de dirençli olan suşlar hariç. KD: Karbapeneme dirençli.

2 hastada da etken saptanamayıp "klinik sepsis" olarak değerlendirilmiştir. Diğer KDE olan hastalar ise ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), titreme ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 20 mmHg) semptomlarından en az birinin bulunması ve kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi kriterine dayanılarak "laboratuvarında doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu" olarak değerlendirilmiştir. CAE; cerrahi girişim sonrası 30 gün içinde oluşan, pürülan akıntının, lokal veya klinik semptomların da eşlik ettiği deri, derialtı doku, derin yumuşak doku veya organ/boşluğu içeren enfeksiyonlar olarak tanımlanmış ve bu grupta da bir hastadan etken izole edilememiştir. HE gelişen hastalarda ortalama enfeksiyon gelişme süresi 11.8 ± 9.9 gün olarak saptanmıştır. Bu hastalarda saptanan HE etkenleri sıklık sırasına göre; *K.pneumoniae* (%24), *P.aeruginosa* (%20), *Acinetobacter* sp. (%16), *E.coli* (%14), VRE (%12), maya mantarları (%6), MRSA (%4), diğerleri (%6) şeklindedir.

Yedi hastadan izole edilen *E.coli* suşlarının 4 (%57)'ü GSBL-pozitif olarak saptanmıştır. On iki hastadan izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının 11 (%92)'i GSBL-pozitif olarak saptanmış olup bunların 4'ü aynı zamanda karbapeneme de dirençlidir. 10 hastadan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının 6 (%60)'sı, 8 hastadan izole edilen *Acinetobacter* türlerinin de tamamı (%100) karbapeneme dirençli bulunmuştur.

Kolonizasyon-enfeksiyon ilişkisi

Kolonizasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında; 0. günde kolonizasyon saptanan grupta HE gelişme oranında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p=0.24$), 3 veya 7. günlerde kolonizasyon saptanan grupta HE gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.02$, $p=0.01$) (Tablo II).

Etkenlere göre kolonizasyon-enfeksiyon ilişkisi değerlendirilirken ÇİD mikroorganizmalarından her biri ayrı bir grup olarak ele alınmıştır (Tablo III). MRSA sadece 2 hastada etken olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Tablo II. Kolonizasyon olan ve olmayan hastalarda hastane enfeksiyonu (HE) gelişme oranları

	0. gün		3. gün		7. gün	
	Kolonize hastalar n (%)	Kolonize olmayan hastalar n (%)	Kolonize hastalar n (%)	Kolonize olmayan hastalar n (%)	Kolonize hastalar n (%)	Kolonize olmayan hastalar n (%)
HE gelişen hastalar (n= 52) (%100)	27 (52)	25 (48)	33 (64)	19 (36)	44 (85)	8 (15)
		p				p
		0.24				0.02*
						0.01*

* p ≤0.05, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

GSBL-pozitif *K.pneumoniae* 7 hastada enfeksiyon etkeni olarak izole edilmiştir. Bu enfeksiyonlar, yatışlardan ortalama 12.7 ± 5.5 gün sonra gelişmiştir. Hastaların %72'sinde yatışlarının 3. günü, %86'sında yatışlarının 7. günü rektal sürüntü kültürlerinde aynı etken izole edilmiştir. Yatıştan ortalama 11.2 ± 8.0 gün sonra 4 hastada gelişen GSBL-pozitif *E.coli* enfeksiyonlarında, hastaların %75'inde 0. günden itibaren rektal sürüntü kültürlerinden aynı etken izole edilmiştir. 4 hastada yatıştan 18.0 ± 7.6 gün sonra karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonu gelişmiştir. Bu hastaların yarısında yatışlarının 3. günü, %75'inde de yatışlarının 7. günü rektal sürüntü kültürlerinden izolasyon yapılmıştır. Bu oranların yüksekliği diğer etkenlerle gelişen enfeksiyonlardaki kolonizasyon oranları ile karşılaştırıldığında her üç etken için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo III).

HE gelişme süresinin ortalama 6.17 ± 2.13 gün olduğu karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının %83'ünde hastaların YBB'ye yattıkları gün, %67'sinde de yatışlarının 3. günü yapılan rektal sürüntü kültürlerinde aynı etken izole edilmiştir. HE gelişen diğer hastalardaki *P.aeruginosa* kolonizasyonu ile karşılaştırıldığında 0. ve 3. gün için bu oranlar daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.00$, $p= 0.00$) (Tablo III).

Çalışmamız süresince toplam 6 (%12) hastada VRE enfeksiyonu gelişmiştir. Bu hastalarda enfeksiyon gelişme süresi ortalama 23.6 ± 15.4 gündür. VRE suşları, bu hastaların %83'ünde yatışlarının 7. günü rektal sürüntü kültürlerinden izole edilmiştir. HE gelişen diğer hastalarla karşılaştırıldığında VRE enfeksiyonu olan grupta VRE kolonizasyon oranları 7. gün için daha yüksek bulunmuştur ($p= 0.00$) (Tablo III).

Toplam 8 hastada enfeksiyon etkeni olan *Acinetobacter* suşları bu hastalardan 1 (%13)'ünde yatışının 7. gününde, 2 (%25)'inde yatışının 14 ve 21. günlerinde rektal sürüntü kültürlerinden izole edilmiştir. HE gelişen diğer hastalardaki *Acinetobacter* sp. kolonizasyon oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

Yoğun bakım birimlerinde mekanik ventilasyon, sonda takılması, damar içi kateterler, kardiyovasküler monitöri-

Tablo III. Etkenlere göre kolonizasyon-enfeksiyon ilişkisi

GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i> enfeksiyonları		Diğer etkenlerle oluşan enfeksiyonlar		GSBL (+) <i>E.coli</i> enfeksiyonları		Diğer etkenlerle oluşan enfeksiyonlar	
n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
0. gün				0. gün			
Kolonizasyon var	3 (43)	7 (16)	0.12	Kolonizasyon var	3 (75)	6 (13)	
Kolonizasyon yok	4 (57)	38 (84)		Kolonizasyon yok	1 (25)	42 (88)	0.01*
Toplam	7 (100)	45 (100)		Toplam	4 (100)	48 (100)	
3. gün				3. gün			
Kolonizasyon var	5 (71)	8 (18)	0.00*	Kolonizasyon var	3 (75)	6 (13)	
Kolonizasyon yok	2 (29)	37 (82)		Kolonizasyon yok	1 (25)	42 (88)	0.01*
Toplam	7 (100)	45 (100)		Toplam	4 (100)	48 (100)	
7. gün				7. gün			
Kolonizasyon var	6 (86)	9 (20)	0.00*	Kolonizasyon var	3 (75)	4 (8)	
Kolonizasyon yok	1 (14)	36 (80)		Kolonizasyon yok	1 (25)	44 (92)	0.00*
Toplam	7 (100)	45 (100)		Toplam	4 (100)	48 (100)	
GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i> kolonizasyonu				GSBL (+) <i>E.coli</i> kolonizasyonu			
0. gün				0. gün			
Kolonizasyon var	0 (0)	0 (0)		Kolonizasyon var	1 (17)	0 (0)	
Kolonizasyon yok	4 (100)	48 (100)	0.11	Kolonizasyon yok	5 (83)	46 (100)	
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	
3. gün				3. gün			
Kolonizasyon var	2 (50)	0 (0)	0.21	Kolonizasyon var	1 (17)	1 (2)	
Kolonizasyon yok	2 (50)	48 (100)		Kolonizasyon yok	5 (83)	45 (98)	
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	
7. gün				7. gün			
Kolonizasyon var	3 (75)	6 (13)	0.00*	Kolonizasyon var	5 (83)	4 (9)	
Kolonizasyon yok	1 (25)	42 (88)		Kolonizasyon yok	1 (17)	42 (91)	0.00*
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	
Karbapeneme dirençli <i>K.pneumoniae</i> kolonizasyonu				VRE enfeksiyonları			
0. gün				0. gün			
Kolonizasyon var	0 (0)	0 (0)		Kolonizasyon var	1 (17)	0 (0)	
Kolonizasyon yok	4 (100)	48 (100)	0.00*	Kolonizasyon yok	5 (83)	46 (100)	
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	
3. gün				3. gün			
Kolonizasyon var	2 (50)	0 (0)	0.00*	Kolonizasyon var	1 (17)	1 (2)	
Kolonizasyon yok	2 (50)	48 (100)		Kolonizasyon yok	5 (83)	45 (98)	
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	
7. gün				7. gün			
Kolonizasyon var	3 (75)	6 (13)	0.01*	Kolonizasyon var	5 (83)	4 (9)	
Kolonizasyon yok	1 (25)	42 (88)		Kolonizasyon yok	1 (17)	42 (91)	0.00*
Toplam	4 (100)	48 (100)		Toplam	6 (100)	46 (100)	

Tablo III. Etkenlere göre kolonizasyon-enfeksiyon ilişkisi (Devamı)

	Karbapeneme dirençli <i>P.aeruginosa</i> enfeksiyonları n (%)	Diğer etkenlerle oluşan enfeksiyonlar	p	Karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonları n (%)	Diğer etkenlerle oluşan enfeksiyonlar n (%)	p
0. gün						
Kolonizasyon var	5 (83)	2 (4)		0 (0)	0 (0)	
Kolonizasyon yok	1 (17)	44 (96)	0.00*	8 (100)	44 (100)	
Toplam	6 (100)	46 (100)		8 (100)	44 (100)	
3. gün						
Kolonizasyon var	4 (67)	3 (6)		0 (0)	0 (0)	
Kolonizasyon yok	2 (33)	43 (94)	0.00*	8 (100)	8 (100)	
Toplam	6 (100)	46 (100)		8 (100)	8 (100)	
7. gün						
Kolonizasyon var	2 (33)	1 (2)		1 (13)	1 (2)	
Kolonizasyon yok	4 (67)	45 (98)	0.03*	7 (87)	43 (98)	0.2
Toplam	6 (100)	46 (100)		8 (100)	44 (100)	

* $p \leq 0.05$, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

zasyon gibi enfeksiyonlara yatkınlığı artıran invazif işlemler, antasid, H2 reseptör antagonisti, immünoşüpresif tedavilerin uygulanması, parenteral beslenme gibi girişimler konak savunmasını önemli oranda etkiler^{8,9}. Savunma mekanizmalarının yetersiz kalışı, hastaların nozokomiyal patojenlerle hızla kolonize olmasına yol açar^{8,10}.

Hastaların florasında bulunan bu mikroorganizmalar o kişide endojen kaynaklı enfeksiyona neden olabilir. Kolonize hastalar aynı zamanda bu patojenlerin diğer hastalara taşınmasında da kaynak görevi görürler. Dirençli mikroorganizmalarla rektal kolonizasyonu araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızdaki 80 hastanın 37 (%46)'sinde YBB'ye yattıkları gün yapılan rektal sürüntü kültürlerinde en az bir dirençli mikroorganizma izole edilmiştir. Sonraki günlerde yapılan rektal sürüntü kültürlerinde izole edilen mikroorganizma sayısının giderek arttığı tespit edilmiş olup, 7. günde rektal kolonizasyon saptanan hastaların oranının %72'ye yükseldiği görülmüştür. Bu durum, YBB'de yatış süresinin uzamasıyla, kontamine yüzeylerle ve sağlık çalışanlarının elleri ile temasın artması ve bunun sonucunda nozokomiyal patojenlerle daha fazla karşılaşılıyor olması şeklinde açıklanabilir.

Dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonun, enfeksiyon gelişimi için ön koşul olduğu düşünülmektedir. Örneğin GSBL-pozitif bakteriler ile oluşan enfeksiyonların klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce gastrointestinal kanalın kolonize olduğu

gösterilmiştir^{11,12}. Ayrıca MRSA ile kolonize hastalarda MRSA enfeksiyon hızının daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹³. Bizim çalışmamızda da, rektal kolonizasyon saptanan ve saptanmayan hastalar HE gelişme oranları açısından karşılaştırılmış ve 0. günde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, 3. ve 7. günlerde kolonizasyon saptanan hastalarda HE görülme oranı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo II).

GSBL-pozitif enterik basillerin, kolonizasyon oranlarının dağılımında en büyük kısmı oluşturdukları dikkati çekmiştir. Dışkıda GSBL-pozitif GNB'lerin kolonizasyonu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır^{11,12,14-16}. Ünver ve arkadaşlarının¹⁵ çalışmasında, 250 dışkı örneğinin %15.2'sinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* saptanmış olup; yatan hastalarda bu oranın %22, poliklinik hastalarında %14.4 olduğu görülmüştür. Aynı merkezde bir yıl sonra dışkı örneklerinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* oranı %21.3 olarak saptanmıştır¹⁴. Azap ve arkadaşları¹⁷ yatan hastaların rektal sürüntü kültürlerinde GSBL-pozitif GNB oranını %43.7, Duman ve arkadaşları¹⁸ yenidoğan YBB'de bu oranı %33.7, Oğuz-Mızrakçı ve arkadaşları¹¹ ise erişkin YBB hastalarında %29.3 olarak saptamışlardır. Ben-Ami ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında, İsrail'de hastaların %10.8'inin hastaneye yatışta dışkıda GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae* taşıyıcısı oldukları; 2001-2002 yılları arasında Baltimore'da bir hastanede²⁰ de YBB'ye yatışta hastalarda bu oranın %2 olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, YBB'ye yattıkları gün hastaların %34'ünde rektal sürüntü kültürlerinde GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae* izolasyonu yapılmıştır. Bu hastaların %59'u YBB'ye yatmadan önce başka servislerde yatmış olup, %41'i ise toplumdan gelen hastalardan oluşmaktadır. Bu durum, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bildirildiği gibi, toplumda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığının azımsanamayacak boyutta olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda GSBL-pozitif *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının %71'inde yatıştan sonraki 3. gün, %86'sında yatıştan sonraki 7. gün; GSBL-pozitif *E.coli* enfeksiyonlarının da %75'inde 0. günden itibaren hastaların aynı etken ile önceden kolonize oldukları gösterilmiştir. Aynı şekilde karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının yarısında yatıştan sonraki 3. gün, %75'inde de 7. günde aynı etken rektal sürüntü kültürlerinden izole edilmiştir. Bu oranlar enfeksiyon gelişen diğer hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, ÇİD *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarından önce bu mikroorganizmalar ile gastrointestinal sistemin (GİS) kolonize olduğunu bildiren çalışmaları destekler niteliktedir^{4,21,22}.

P.aeruginosa enfeksiyonlarının, hastalarda daha önceden bulunan kolonizasyon sonucu gelişebileceği yayınlarda bildirilmiştir^{5,23}. Murthy ve arkadaşlarının⁵ orofarinks ve rektal sürüntü kültürleri olarak *P.aeruginosa* kolonizasyonunu araştırdıkları çalışmada, YBB'de kolonizasyon oranı %34, rektal sürüntü kültürlerindeki pozitiflik oranı orofarinks sürüntü kültürlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Pena ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında, YBB'de karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* kolonizasyonu %16, Armand-Lefèvre ve arkadaşlarının²⁵ çalışmasında %10 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların YBB'ye yattıkları gün karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* kolonizasyon oranı %10'dur. Çalışmamızda enfeksiyon gelişme süresinin ortalama 1 hafta olduğu karbape-

neme dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında bu hastaların aynı etkenle 0. ve 3. günlerde kolonize olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu, *P.aeruginosa*'nın enfeksiyon gelişmeden önce GİS'te kolonize olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur^{5,23-25}.

Çalışmamızda HE görülen hastaların %12'sinde VRE etken olarak saptanmıştır. Birçok çalışmaya göre, VRE kolonizasyonunun erken tespitinde dışkı veya rektal sürüntü tarama kültürlerinin yapılması en uygun yöntem olarak bildirilmiştir^{26,27}. Endtz ve arkadaşlarının²⁸ 1995-1996 yılları arasında yaptıkları taramada VRE oranı hem ayakta hem de yatan hastalarda %2; Gordts ve arkadaşlarının²⁹ çalışmasında %3.5; Fridkin ve arkadaşlarının³⁰ çalışmasında YBB'de %10 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Ceryan ve arkadaşlarının³¹ çalışmasında rektal sürüntü kültürlerinde VRE oranı %2.5; Aygün ve arkadaşlarının³² çalışmasında %1.9; Ertek ve arkadaşlarının³³ çalışmasında ise %13 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda YBB'ye yattıkları gün hastaların %1'inde VRE kolonizasyonu saptanırken bu oran 7. günde %14'e yükselmiştir. Kolonizasyon oranlarımız ülkemizden ve yurtdışından bildirilen oranlara benzer bulunmuştur. VRE enfeksiyonu saptanan hastalarımızın %83'ünde yatışlarının 7. günü rektal sürüntü kültürlerinden VRE izole edilmiş ve bu bulgu HE gelişen diğer hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

MRSA enfeksiyonu oranı çalışmamızda %4 (n= 2) olarak saptanmıştır. MRSA kolonizasyonu için primer vücut bölgesi burun olmasına karşın, yapılan çalışmalarda GİS kolonizasyonunun da önemli klinik etkileri olduğu vurgulanmıştır¹³. Bizim çalışmamızda burun taşıyıcılığına bakılmamıştır; rektal MRSA kolonizasyonu iki hastada saptanmış ve bunların da birinde MRSA enfeksiyonu gelişmiştir. Hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Çalışmamızda ÇİD mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar içinde en sık saptanan mikroorganizma *Acinetobacter* sp. olmuştur. Son yıllarda özellikle YBB'ler için önemli bir tehdit haline gelen dirençli *Acinetobacter* sp. enfeksiyonları hastanemiz YBB'de de sorun oluşturmaktadır. Öyle ki; çalışmamızda enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Acinetobacter* suşlarında %100'e varan karbapenem direnç oranları, klonal bir yayılmayı düşündürmekle birlikte ülkemiz verilerine göre yüksek bulunmuştur. Baltimore'da yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu yedi bakteriyemi olgusunun altısında daha önceden GİS'in kolonize olduğu gösterilmiştir³⁴. Çalışmamızda ise *Acinetobacter* suşlarının rektal kolonizasyon ve enfeksiyon ilişkisine bakıldığında; toplam sekiz hastada enfeksiyon etkeni olan *Acinetobacter* suşları bu hastalardan birinde (%13) yatışının 7. gününde, ikisinde (%25) yatışının 14 ve 21. günlerinde rektal sürüntü kültürlerinden izole edilmiştir. Bu oranlar, HE gelişen diğer hastalardaki *Acinetobacter* sp. kolonizasyonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu, çalışmamızda karbapenem dirençli *Acinetobacter* sp. enfeksiyonları için rektal sürüntü kültürlerinin duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir. *Acinetobacter* türlerinin orofarinks, cilt, aksilla gibi başka vücut bölgelerinde de kolonize olabildiği bilindiğinden, hastalarda bu bölgelerin de kolonizasyon açısından taranmasının daha faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda, hastaların yarıya yakınında YBB'ye yattığı gün en az bir dirençli bakteriyle kolonize olduğu, bu oranın yatış süresi uzadıkça arttığı, 3 ve 7.

günde rektal kolonizasyon saptanan grupta saptanmayanlara göre HE gelişme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her ne kadar çalışmamızın en önemli sınırlaması olarak, kolonizasyon ve enfeksiyon etkenlerinin moleküler tiplendirilmesi yapılamamış olsa da, GSBL-pozitif GNB, karbapeneme dirençli *K.pneumoniae*, karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* ve VRE enfeksiyonlarında kolonizasyonla enfeksiyon etkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu, *Acinetobacter* enfeksiyonlarında ise böyle bir korelasyona rastlanmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında çalışmamız, HE etkeni olan ÇİD bakterilerin önce gastrointestinal kanalda kolonize olduğunu göstermiştir. Özellikle YBB'de ÇİD bakterilerle kolonizasyonun belirlenmesinin HE ile mücadeleye olumlu katkı sağlayacağı ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Şardan YÇ. Hastane enfeksiyonları: Tanımlar, sürveyans, epidemilere yaklaşım, s: 545-57. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
2. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001; 48(3): 161-76.
3. Yerer M, Metan G, Alp E, et al. Yoğun bakım ünitesine kabulde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu. Erciyes Tıp Derg 2007; 29(2): 110-4.
4. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(10):966-8.
5. Murthy SK, Baltch AL, Smith RP, et al. Oropharyngeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. J Clin Microbiol 1989; 27(1): 35-40.
6. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16(3): 128-40.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard. 2009, 10th ed. NCCLS Document M2-A10. NCCLS/ CLSI, Wayne, PA.
8. Widmer AF. Infection control and prevention strategies in the ICU. Intensive Care Med 1994; 20 (Suppl 4): 7-11.
9. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17(4): 236-48.
10. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15(9): 587-627.
11. Oğuz-Mızrakçı S, Arda B, Erdem HA ve ark. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kolonizasyonu için risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2013; 47(2): 223-9.
12. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, et al. Extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(2):1228-30.
13. Williams VR, Callery S, Vearncombe M, et al. The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Infect Control 2009; 37(2): 106-10.
14. Küçükbaşmacı Ö. Dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009; 39(3-4): 85-8.
15. Ünver D, Küçükbaşmacı Ö. Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının saptanması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38(3-4): 126-31.

16. Han JH, Nachamkin I, Zaoutis TE, et al. Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella species* in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(12): 1242-5.
17. Azap KÖ, Arslan H, Karaman Ö, Togan T. Risk factors for faecal carriage of extended *spectrum* beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the community. *Turk J Med Sci* 2007; 37(1): 31-8.
18. Duman M, Abacioglu H, Karaman M, Duman N, Özkan H. Beta-lactam antibiotic resistance in aerobic commensal fecal flora of newborns. *Pediatr Int* 2006; 47(3): 267-73.
19. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 925-34.
20. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(2): 105-8.
21. David L, Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 657-86.
22. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infec* 2010; 74(4): 344-9.
23. Noone MR, Pitt TL, Bedder M, Hewlett AM, Rogers KB. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in an intensive therapy unit: role of cross infection and host factors. *Br Med J* 1983; 286(6362): 341-4.
24. Pena C, Guzman A, Suarez C, et al. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 1967-71.
25. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(3): 1488-95.
26. De Lisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003; 123 (5 Suppl): 504S-18S.
27. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 686-707.
28. Endtz HP, Braak N, Belkum A, et al. Faecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997; 35(12): 3026-31.
29. Gordts B, Van Landuyt H, Leven M, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33(11): 2842-6.
30. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al; Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project and the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporin on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135(3): 175-83.
31. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 8-13 Ekim 2000, Antalya. Kongre Kitabı, s: 380.
32. Aygün H, Memikoğlu O, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun sürveyansı. *Türk Anestesi ve Reanimasyon Derg* 2008; 36(3): 168-73.
33. Ertek M, Yazgı H, Aktaş E, Erol S, Taşyaran M. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyalere duyarlılıkları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre Kitabı, s: 273.
34. Thom KA, Hsiao WW, Harris AD, et al. Patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains. *Am J Infect Control* 2010; 38(9): 751-3.