



Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyon Patogenezi

İffet PALABIYIKOĞLU*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, İnfeksiyon Kontrol Komitesi, ANKARA

Kuruluş amaçları, hasta özellikleri ve verilen yaşam desteğinin düzeyinin önemli farklılıklar gösterdiği yoğun bakım üniteleri (YBÜ) bugüne kadar giderek artan bir ilginin odağı olmuştur. Gelecekte de hem verilen sağlık hizmetinin kalitesinin yükseltilmesi hem de en zorlu hastane infeksiyonlarının kaynağı olması açısından bu üniteler önemini koruyacaktır.

Hastaların altta yatan hastalıkları ve YBÜ'ye alınmalarına neden olan sorunlar günümüzde geçmiş yıllara göre daha komplikedir. İlerleyen bilgi birikimi ve teknoloji ile bu hastalara verilen yoğun bakım desteğinin de geliştiği ve invaziv işlemlerin çeşitlendiği açıktır. Bağışıklık yetmezliği olan hasta sayısındaki artış ve bu hastaların uzun yıllar yaşama olanağına ulaşması ise YBÜ infeksiyonlarının spektrumunu etkilemiştir. Giderek çeşitlenen ve karmaşıklaşan bütün bu faktörler, YBÜ infeksiyonlarının patogenezi de yakından etkilemiş ve üzerinde en çok çalışılan konulardan biri patogenezi olmuştur.

YBÜ infeksiyonlarının patogenezi de şu faktörlerin varlığı son derece önemlidir^[1,2]:

- İnvaziv monitörizasyon/girişimler,
- Yoğun bakım hastasının intrensek konak savunmasındaki geçici fakat derin bozulma,
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin endojen florayı değiştirmesi,
- Cerrahi girişimler ile lokal savunma mekanizmalarındaki bozulma,
- Uzun süre enteral beslenme yapılamaması,
- Yoğun bakım hastalarında çok değişik derecelerde mevcut olan organ yetmezlikleri.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları, üriner infeksiyonlar ve cerrahi alan infeksiyonları YBÜ infeksiyonlarının %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bu üç infeksiyon da invaziv gereç kullanımı ile ilişkilidir; YBÜ'de nozokomiyal pnömoniler (NP)'in yaklaşık %83'ü mekanik ventilasyonla, primer kan dolaşımı infeksiyonlarının %87'si arteriyel/venöz kateterizasyonla ve üriner sistem infeksiyonlarının %95'i üriner sistem kateterizasyonla ilişkili bulunmuştur. Sık ortaya çıkan bu infeksiyonlardan başka, YBÜ'de gözden kaçabilmesi ve pnömoni ile ilişkisi ne-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. İffet PALABIYIKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi,
İnfeksiyon Kontrol Komitesi 06100, Samanpazarı-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 21.01.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 27.01.2003

deniyle önemli olan sinüzit, intraabdominal sepsise yol açarak yüksek mortaliteyle sonuçlanması nedeniyle peritonitler ve antibiyotik kullanımının önemli bir komplikasyonu olan *Clostridium difficile* enterokoliti daha nadir görülen ancak bu ünitelerde önemli olan infeksiyonlardır (Tablo 1). Tüm bu YBÜ infeksiyonlarının patofizyolojisinde öne çıkan süreç, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve enterokok türleri gibi düşük virülansa sahip bakterilerin yanı sıra; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), dirençli gram-negatif basiller (*Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* vb.) ve *Candida* türlerini de içeren potansiyel olarak tehlikeli mikroorganizmaların ekzojen kaynaklardan ya da endojen olarak kazanılmasıyla kolonizasyon gerçekleşmesidir. Altta yatan ağır hastalıklara ve çok sayıda risk faktörüne sahip olmalarından dolayı yoğun bakım hastaları, hastanenin endemik florası ile kolonize olmaya son derece yatkındır.

BAŞ ve BOYUN

Sinüzit

Önceki yıllara ait çalışmalarda, YBÜ hastalarındaki insidansı %2 dolaylarında bildirilen bu infeksiyonun günümüzde özellikle mekanik

olarak ventile edilen hastalarda daha sık olduğu bilinmektedir. Nozokomiyal sinüzit (NS) kümülatif insidansının travma YBÜ'lerde %5; nöroşirürji YBÜ'lerde ise %9-27 arasında olduğu bildirilmiştir^[3,4].

Yoğun bakım hastalarında NS'ye eğilim yaratan çeşitli lokal faktörler mevcuttur. Nazotrakeal entübasyonun NS gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu ve riskin entübasyon süresi uzadıkça arttığı bilinmektedir^[5,6]. Tüpün daha iyi stabilizasyonunu sağladığı, oral sekresyonların uzaklaştırılmasını daha az zorlaştırdığı, vokal kord hasarını azalttığı ve hastaya daha az rahatsızlık verdiği için nazotrakeal entübasyon orotrakeal olana tercih edilmektedir; ancak burun mukozasını daha çok tahriş eden nazotrakeal entübasyon, ödem ve sinüs tıkanıklığı ile sonuçlanabilmektedir. Hatta büyükçe bir tüp, sinüs boşluklarının drenajını tamamen önleyebilmektedir. Ayrıca, nazotrakeal entübasyonu izleyerek %9; orofarengeal entübasyon sonrasında ise %2 oranında bakteremi geliştiği bildirilmiştir^[7]. Holzapfel ve arkadaşları, randomize ettikleri 300 yoğun bakım hastasında radyografik NS oranını, nazofarengeal ve orofarengeal entübasyonla ilişkili olarak sırasıyla %30 ve %22 bulmuşlardır^[8]. Rouby ve arkadaşları ise radyolojik maksiller sinüziti olanların %38'inde infeksiyöz sinüzit olduğunu bildirmiş; tanının pusun kantitatif kültürü ile konmasına dikkat çekmişlerdir^[5].

NS gelişiminde önemli diğer bir predispozan faktör yüz ve kafa travmasıdır. Yüz ve kafa travması, sinüslerde kan ile doku parçaları birikimine ve mukozal yapıların zedelenmesine yol açmaktadır. Bu ortam, mikroorganizmaların çoğalması için çok uygun bir vasat oluşturmaktadır. Yüz travmasında oluşan tüm sinüzitlerin %50-70'inde maksiller sinüs etkilenmekte ve bu da hemen daima burun tüpü ile aynı taraftaki sinüs olmaktadır^[1,3].

Yoğun bakım hastasının supin pozisyonundaki hareketsizliği NS'ye eğilim yaratan diğer bir faktördür. Oysa fizyolojik koşullardaki yerçeki ve pozisyonel değişiklikler mukus drenajını kolaylaştırmaktadır. Hastanın supin pozisyonu, baş ve boyundan kalbe venöz kan akımını azaltarak burun konjesyonuna ve maksiller sinüs çıkışlarında daralmaya yol açabilmekte; ardından da infeksiyon gelişmektedir. Bu etki, pozitif inspiratuvar ve ekspiriyum sonu basınç-

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları.

• Baş ve boyun
Sinüzit
Parotit
Bakteriyel menenjit
Beyin apsesi
Santral sinir sisteminin viral infeksiyonları
• Göğüs
Pnömoni
Akciğer apseleri
Ampiyem
• Karın
Peritonitler
<i>C. difficile</i> enterokoliti
Üriner sistem infeksiyonları
• Kateterle ilişkili infeksiyonlar
• Cerrahi alan infeksiyonları

lı mekanik ventilasyon desteği ile iyice arttırılmaktadır. Bununla birlikte hastaya pozisyon verilmesinin ve mekanik ventilasyon tiplerinin NS gelişimi üzerindeki etkileri çalışılmamıştır^[3].

Altta yatan ağır hastalıklar, immün fonksiyonları baskılayan kortikosteroid kullanımı ve mekanik olarak ventile edilen hastalarda üst solunum yollarının kolonizasyonu, NS patogenezinde rolü olan sistemik faktörlerin başlıcalarındandır. Antibiyotik tedavisi, dirençli bakterilerle kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır.

Primer sinüzitten farklı olarak, entübasyona sekonder gelişen NS'de rol oynayan bakteriler genellikle gram-negatif basiller, *S. aureus* ve/veya anaeroplardır. Anatomik yerleşimleri nedeniyle sinüslerdeki infeksiyon göz ve kafa içindeki boşluklara yayılma eğilimindedir. Ayrıca, YBÜ koşullarında gözden kaçabilen ya da tanısındaki zorluklar nedeniyle ortaya konulamamış olan bir NS, bakteremi/sepsisin kaynağı olabilmektedir.

Nozokomiyal sinüzit-nozokomiyal pnömoni birlikteliği: NS'li hastalardaki pnömoni oranı %54 iken, NS'si olmayanlarda bu oran %5'tir. Holzapfel ve arkadaşlarının çalışmasında, NS'nin pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir^[8]. NS ve NP açısından eş zamanlı olarak bakteriyolojik yönden dokümanite edilen 271 yoğun bakım hastasında önemli oranda aynı patojenlerin izole edildiği görülmüştür. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* ve *Haemophilus influenzae*'nin etken olduğu sinüzitlerin en az %25'inde aynı patojenlerle NP atağı gelişmiştir. Oysa KNS, streptokoklar, enterokok, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve mayalar ile oluşan NS'yi izleyen pnömonide bu etkenlerin oranı %10'u geçmemiştir^[9]. Rouby ve arkadaşları da benzer bulguları ortaya koymuştur^[5].

Parotit

YBÜ hastalarında sık ortaya çıkmayan bu infeksiyon; malnütrisyon, immünsüpresyon ya da dehidratasyondan dolayı yatkınlığı olan veya tükürük akışını azaltan antikolinergik ajanlar, antihistaminikler ve trankilizanlar gibi ilaçları kullanan hastalar ile operasyon geçirilenlerde karşılaşılabilen bir komplikasyondur. Güncel çalışmalarda, çoğu hastada anaeroplardan, MRSA ve gram-negatif basillerin etken olarak rol oynadığı bildirilmiştir^[1,10].

Bu infeksiyonun patogenezinde, tükürük akımı azalmış olan hastalarda ağızdaki mikroorganizmaların parotis kanalına doğru geri hareketinin rol oynadığı kabul edilmektedir. Bazı yazarlar, tükürükteki bakteri sayısındaki artış ile tükürük akım hızında azalma arasında ilişki olduğunu belirtmiştir^[11].

Bakteriyel Menenjit

Santral sinir sistemi (SSS), anatomi ve fizyolojisinden kaynaklanan özellikler nedeniyle infeksiyon gelişimi, tanı-ayırıcı tanı ve tedavi sürecini belirleyen kendine özgü bir sistemdir. SSS infeksiyonu olan bir YBÜ hastasında, fizyolojik ve anatomik bariyerler medikal ve cerrahi yaklaşımları engelleyici unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; fizyolojik olarak kan-beyin bariyeri pek çok antibiyotığın etkisini önlemektedir. Yine noninfeksiyöz sorunlar SSS infeksiyonlarını taklit edebilmektedir. Örneğin; nekrotik bir beyin tümörünü klinik olarak beyin apsesinde ayırmak olanaksızdır. Ayrıca, hastane infeksiyonu etkeni olan patojenler toplumdan kazanılan infeksiyonların etkenlerinden farklıdır^[12].

Çok özel anatomisi ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile dolu kompartımanları ile SSS, ulaşılabilen bakterilerin kalıcılığını kolaylaştıran bir ortamdır. Fagositoz en çok bir polimorfonükleer lökosit (PMNL) konak dokusunun yüzeyinde bakteriyi yakalayabildiğinde etkilidir; oysa bol miktarda sıvı ile dolu ventrikül boşlukları ve subaraknoid aralık bu tür fagositik yüzeyler değildir. Ayrıca, BOS çok az immünglobulin içermektedir^[13]. Daha da önemlisi, birçok bakteriyi hızla öldüren; kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürmeye yardım eden kompleman BOS'ta yoktur. Tüm bu faktörler nedeniyle bir patojen bir kez BOS'a ulaştığında infeksiyonun kendini sınırlaması neredeyse imkansızdır^[14]. Bakterilerin subaraknoid boşluğa ulaşma yolları Tablo 2'de gösterilmiştir.

YBÜ'de nozokomiyal menenjit açısından yüksek risk altında olan hastaların "neurosurgical" operasyon geçirmiş hastalar olması sürpriz değildir. Duranın hasarlanması ile BOS kaçağı varlığında ve subaraknoid aralığın cilt, burun boşluğu, paranazal sinüsler veya orta kulak ile ilişkilendiği durumlarda infeksiyon kolaylaşmaktadır. Bu koşulların gerçekleştiği hasta grubu; kraniyotomi, spinal füzyon, laminektomi, ventriküler şant ve rezervuarlarının

Tablo 2. Bakterilerin subaraknoid boşluğa ulaşma yolları.

• Kan dolaşımı
Patojenler: Pnökokok, meningokok, <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> (yenidoğanda), B grubu streptokoklar (yenidoğanda)
Koryoid pleksus: Muhtemelen invazyonun en sık gerçekleştiği bölge
Meningeal kan damarları: Subaraknoid boşluk boyunca
Aaraknoid villi: Sagittal sinüs ve subaraknoid aralık arasında yerleşmiştir
• Transdural yol
Patojenler: Pnökokok, gram-negatif enterik basiller, stafilokoklar (özellikle KNS), <i>H. influenzae</i>
Cerrahi: Ventriküloatrial ve ventriküloperitoneal şantları içeren girişimler
Travma: Özellikle kribriiform düzlem veya petröz kemik kırıldığında
Parameningeal infektif odaklar: Sinüzit, otit, osteomyelit vb.
Konjenital defektler: Miyelomeningosel ve spinal dermal sinüs
• Transparankimal yol
Patojenler: Anaerobik bakteriler
Beyin apsesi ventriküle ya da subaraknoid aralığa rüptüre olduğunda

implantasyonu gibi girişimler uygulanan çocuk ve erişkin hastalardan oluşmaktadır^[15].

Kafa travması geçiren hastalar, menenjit açısından risk altında olan diğer önemli bir hasta grubudur. Kafa kaidesi ve yüz kemiklerini etkileyen travma ya da kırıklar BOS fistülü oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Güncel bir seride nozokomiyal bakteriyel menenjitlerin yaklaşık %9'unda predispozan faktör olarak BOS kaçağı saptanmıştır. BOS kaçağı olmasının infeksiyon riskini 13 kez arttırdığı bildirilmiştir^[3].

SSS dışı bir infeksiyonun eş zamanlı olarak mevcut olması, infeksiyon riskini altı kez arttırmaktadır. Uzamış operasyon süresinin infeksiyon gelişimi açısından risk oluşturmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra dört saati geçen operasyonların %13.4 infeksiyon oranı ile birlikte olduğunu saptayan bir bildirim de olmuştur^[3,16].

Beyin Apsesi

Piyojenik beyin apsesi, parankimal SSS dokusunun beyin korteksinden konus medüllarise kadar herhangi bir bölgeyi tutabilen lokalize, süperatif bir infeksiyondur. Beyin apsесinin en sık birlikte bulunduğu durumlar, sinüzit, otit, mastoidit, dental infeksiyonlar gibi bir infeksiyon kaynağının varlığı; cerrahi ya da kaza sonucu kafa travması; intraabdominal infeksiyon ya da endokarditle ilişkili metastatik infeksiyonlardır.

Hastanede kazanılan beyin apsesi, rutin nöroşirürji girişimlerinin sık karşılaşılmayan bir komplikasyonudur; fakat penetran travma sonrasında veya immünsüprese hastalarda oluşabilir. Ateşli silah yaralanmalarında da risk yüksektir. Yoğun bakım hastalarında uzak bir odaktan yayılımın ortaya konulabilen en sık nedeni abdominal infeksiyondur. Bu durumda apseler sıklıkla çok sayıdadır; aerobik (özellikle gram-negatif basiller) ve anaerobik bakteriler birlikte rol oynamaktadır. YBÜ'de giderek artan oranlarda belirlenemeyen bir odaktan yayılım söz konusudur. Hematojen yayılım gerçekleştiğinde apse, orta serebral arter dağılımına uygun konumda ortaya çıkmaktadır^[3,17].

SSS'nin Viral İnfeksiyonları

Virüsler SSS'ye genellikle hematojen yolla ulaşmaktadır. Enterovirüsler mukoz membranları geçerek de ulaşabilirler; ekstrasöral dokulardaki çoğalmanın ardından viremi oluşur. "Olfactory tractus" herpes simpleks virüs (HSV) için giriş yolunu oluşturabilmektedir.

GÖĞÜS

Pnömoni

YBÜ'lerde karşılaşılan infeksiyonlar içinde hemen her zaman ilk iki sırada yer alan NP'nin patogenezinde iki önemli süreç öne çıkmaktadır: "Aerodigestif traktus"un kolonizasyonu ve kontamine sekresyonların alt solunum yollarına mikroaspirasyonu. Konak savunmasının

başlıca unsurları; epiglot ve öksürük refleksi-ri, havanın üst solunum yollarında süzülmesi ve nemlendirilmesi, solunum yolu epitelinin gerçekleştirdiği siliyer ileti, opsoninler ve fago-sitler ile sistemik -hücrel ve humoral immü-nitedir. İleri derecede ağır yoğun bakım hasta-larında nötrofil fonksiyonlarının bozuk oldu-ğu; özellikle de *S. aureus*'un intraselüler öldü-rülmesinde yetersizlik olduğu gösterilmiştir^[18]. Pnömoninin ortaya çıkması için kolonize olan bu mikroorganizmaların konak savunmasında-ki bütün aşamaların üstesinden gelerek akciğ-e-rin uç noktalarına kadar ulaşması ve çoğalma-sı gerekir. Yoğun bakım hastalarında pnömoni-ler en sık gram-negatif basiller ile gelişmekte-dir: Tablo 3'te bu süreçte yer alan patogenetik basamaklar özetlenmiştir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, endotrakeal ve nazo-gastrik tüpler VIP patogeneze önemli katkı-larda bulunmaktadır. Endotrakeal tüpler, yer-leştirilme ve manipülasyonları sırasında oluş-an mukozal hasar, vokal kordların üzerindeki ko-nak savunmasının "by-pass" edilmesi, öksürük refleksinin ve mukosilyer temizlemenin elimi-nasyonu, kontamine sekresyonların endotrake-al "cuff" üzerinde birikmesi, endotrakeal tüpü çevreleyen kontamine biyofilm oluşumuna yol açması ve NS gelişimi gibi mekanizmalarla pnömoni gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu-nunla birlikte yoğun bakım hastalarında, özel-likle majör cerrahi operasyon geçirenlerde kul-lanılmaları kaçınılmazdır^[19-21].

VIP gelişiminde endotrakeal biyofilm gelişi-mi önemli bir faktördür. Mikrobiyal biyofilm entübasyondan birkaç saat sonra başlar ve bir kez oluştuğundan sonra biyofilm içindeki bakte-

rilerin antibiyotik tedavisi ile eradikasyonu zordur. Ayrıca, yoğun bakım koşullarında en-dotrakeal tüpün antibiyotiklere dirençli çok sayıda bakteri ile erkenden kolonize olması te-daviyi olumsuz etkileyecek bir unsurdur. En-dotrakeal biyofilm agregatları, hastanın aspi-rasyonu sırasında emme kateteri tarafından bi-yofilmin ana gövdesinden ayrılır; alt solunum yollarına ulaşır ve enfeksiyona yol açar^[22,23].

Üst solunum yollarının kolonizasyonu ile VIP arasındaki ilişki, 1972 yılında Johanson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Pnömoni, kolonize olmayanların %3'ünde gelişirken, ko-lonize olanların %23'ünde gelişmiştir^[24]. Nor-mal bireylerin üst solunum yolları %2-5 ora-rında gram-negatif basillerle kolonize olurken, yoğun bakım hastalarının %55-75'i kolonizedir. Üst solunum yollarının kolonizasyonu, hastalık şiddeti ile de ilişkilidir. Tekrarlanan orofaren-geal kültürler normal bireylerin %6'sında, orta derecede ağır hastaların %35'inde ve ağır has-taların %73'ünde gram-negatif bakterilerle ko-lonizasyon olduğunu ve kolonizasyonun genel-likle YBÜ'ye alındıktan sonraki ilk günlerde gerçekleştiğini göstermiştir^[25].

Bu çalışmaları izleyen yıllarda, solunum yollarında kolonizasyon ve enfeksiyonu arttı-ran faktörler ortaya konmaya çalışılmıştır^[26]. Patojenlerle temasın artması kolonizasyonda rol oynamakla birlikte; kolonizasyon oranları-nı tek başına açıklayamamaktadır. Hemşire ve diğer sağlık personeli, hastanede çalışmayan normal bireylerle benzer kolonizasyon oranla-rına sahiptir^[25]. Yoğun bakım hastalarındaki yüksek kolonizasyon oranlarından; patojenle-rin temizlenme kapasitelerindeki azalma

Tablo 3. Gram-negatif basillerin etken olduğu nozokomiyal pnömonilerde patogenetik basamaklar.

- Başlıca predispozan faktörler
Ağır hastalık, cerrahi girişimler, antibiyotikler vb.
- Kolonizasyon (kazanım)
- Akciğere giriş
Kolonize üst solunum yolları sekresyonlarının ve/veya gastrik sekresyonların aspirasyonu
- Savunma mekanizmaları ile etkileşim
Konağın yetersiz sistemik ve lokal savunma mekanizmaları nedeniyle bakteriyel çoğalma
- İnflamatuvar eksüdat oluşumu
Ödem, inflamatuvar hücre infiltratları ve bakteriyel ürünlerin birikmesi
- Akciğerden lenfatikler ve/veya kan dolaşımı ile yayılma

ve/veya mikroorganizmaların artmış adherensi sorumlu tutulmaktadır. Artmış adherens; ko-nağın immünolojik fonksiyonlarında azalma, epitelyal yüzeylerde hasarlanma, mukosilyer temizlenmede bozulma, proinflamatuvar enzimler ve proteazların fibronektini azaltmasının sonucu gibi görünmektedir^[27,28]. Sağlıklı bireylerde tükürükteki fibronektin, ağız epitel hücrelerini kapatarak patojenik gram-negatif basillerin adherensinden korur; oysa yoğun bakım hastalarında bu glikoprotein tükürükteki konsantrasyonu azalır ve gram-negatif basillerle kolonizasyon kolaylaşır. YBÜ'ye yatan hastaların %60'ının ünitelerde yattıkları süre içinde sistemik antibiyotik almaları, kolonizasyon sürecini etkileyen çok önemli bir faktördür. Antibiyotik tedavisi kommensal orofarengal florayı değiştirebilmekte; muhtemelen normal bakteriyel floranın kaybına bağlı olarak, kullanılmış olan antibiyotiklere dirençli patojenlerin (gram-negatif ve pozitif bakteriler ile mantarlar) seçilmesi sonucunda kolonizasyon gerçekleşmektedir^[26,29].

Mikroorganizmalar, akciğere kolonize orofarengal sıvının mikroaspirasyonu sonucunda ulaşmaktadır. Mide ve bağırsaklar en önemli endojen kaynaklardır. Patojenler ayrıca orofarenks, sinüs boşlukları, burun ve diş plaklarından da aspire edilebilmektedir. Kontamine hastane ortamı, kontamine gereçler, kontamine enteral beslenme materyali ve YBÜ'deki diğer kolonize/infekte hastalar ise potansiyel ekzojen kaynakları oluşturmaktadır.

Kolonizasyonun Endojen Mekanizması

Gastrik kolonizasyon ve gastropulmoner yol: Yoğun bakım hastalarında, stres ülseri profilaksisi ya da enteral beslenme uygulanması nedeniyle mide asiditesi genellikle azalmaktadır. Midedeki bu elverişli ortamda gram-negatif bakterilerin çoğalması kolonizasyon ile sonuçlanmaktadır^[30-32]. Gastropulmoner kolonizasyon yolu da denilebilecek bu mekanizmada, bakteriler kolonize midenin retrograd yolu ile üst solunum yollarına ulaşmakta ve alt solunum yollarına aspire edilmektedir. VIP gelişimi ve VIP öncesinde aynı tür bakterilerle midenin kolonizasyonunu inceleyen çalışmalar, VIP patogenezinde bu yolun çok önemli olduğunu göstermiştir. Marshall ve arkadaşlarının çalışmasında, pnömoni gelişen yoğun bakım hastalarının %73'ünün proksimal gastrointestinal

sistemlerinin aynı bakterilerle kolonize olduğu; bu ilişkinin en fazla *Pseudomonas* suşlarında belirgin olduğu bildirilmiştir^[2,31,33,34].

Gastrik pH < 4 olmasının bakterisidal olduğu in vitro ve in vivo çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında planlanan bir çalışmada; yoğun bakım hastaları pH'ı 6.0-7.0 olan enteral besleme formülasyonları yerine pH'ı 3.5 olacak şekilde asidifiye edilmiş ürünlerle beslenerek, gastrik kolonizasyon ve pnömoni gelişimi araştırılmıştır. Bu asidik formülasyonla beslenen hastalarda gastrik kolonizasyon oranı %2'de kalırken; ticari ürünle beslenen hastaların %43'ünde kolonizasyon gelişmiştir. Pnömoni insidansı ise ilk grupta %6 iken, ikinci grupta %15 olarak gerçekleşmiştir. Yazarlar, hasta sayılarının düşük olduğunu; bu tür uygulamaların VIP ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırarak çalışmalara gereksinim olduğunu belirtmişlerdir^[35].

Orofarengal kolonizasyon: Üst solunum yollarının kolonizasyonu ve NP ilişkisi özellikle YBÜ hastalarında 1990 yılından sonra yapılan çalışmalarla daha iyi ortaya konmuştur. Torres ve arkadaşları, VIP olan ve olmayan hastalardaki farengal, solunum yolları ve gastrik kolonizasyonu incelemişlerdir. Üst solunum yolları kolonizasyonu ve VIP arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermişler; fakat farengal ve gastrik kolonizasyonun da VIP'le ilişkili bir kaynak olduğunu belirtmişlerdir^[31]. Bonten ve arkadaşları da yoğun bakım hastalarında yürüttükleri iki ayrı çalışmada, VIP'e yol açan patojenlerin %85 ve %96'sını önceden trakeal aspiratta; %50 ve %75'ini orofarenkste izole etmişler; oysa gastrik kolonizasyonu olguların %30 ve %31'inde saptamışlardır^[30,36]. Berthelot ve arkadaşları da benzer bir çalışmada, altı ay boyunca izledikleri 59 yoğun bakım hastasının 26'sında *P. aeruginosa* izole etmişlerdir. Bu 26 hastanın 21'inde kolonizasyonun ana mekanizmasının endojen kazanım olduğu; üst solunum yollarının asıl kaynağı oluşturduğu saptanmıştır. Diğer beş hastadan dördünde *P. aeruginosa* ile kolonizasyon ve infeksiyonun çevresel ortam, bir hastada ise çapraz kontaminasyon kaynaklı olduğu belirtilmiştir^[37].

Bağırsak kolonizasyonu ve rektopulmoner yol: Bağırsaklar, gram-negatif bakteriler için çok büyük bir endojen kaynaktır; yayılımda hastaların cildi ve sağlık personelinin elleri rol

oyunmaktadır. Kolonizasyonda rektopulmoner yol olarak da adlandırılan bu mekanizmada aslında endojen mikroorganizmaların ekzojen olarak aktarımı söz konusudur. Kropec ve arkadaşları, 153 cerrahi yoğun bakım hastasında rektumun *P. aeruginosa* ile kolonizasyonunun en önemli kaynak olduğunu göstermişlerdir^[38]. Başka bir çalışmada, YBÜ'ye alınan hastaların %48'inin rektumlarının önceden kolonize olmuş durumda (en sık olarak *Enterobacter* türleri ile) üniteye kabul edildiklerini göstermişlerdir^[39]. Bu konudaki veriler özetlenecek olursa, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri ile rektal kolonizasyonun sık olduğu ortaya konmuş olmakla birlikte; bu durumun VIP patogenezi ile ilişkisi daha kapsamlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

Kolonizasyonun Ekzojen Mekanizması

YBÜ hastalarında kolonizasyonun ekzojen kaynaklarına ilişkin veriler daha çok, olgu sunumları ve salgın incelemelerinden elde edilmiştir. Lavabolar, distile su sistemleri, fosekler, tüple besleme formülasyonları ve ventilatör dolaşımı rapor edilmiş olan kaynaklardır^[3,40]. Patojenler personelin elleri ya da stetoskop ve tansiyon aleti gibi gereçlerle aktarılmaktadır. Kontamine ellerden trakeobronşiyal ağaca patojenlerin direkt aktarımı, muhtemelen ventilatör dolaşımı ya da tüplere yapılan manipülasyonlar sırasında olmaktadır. Salgınlardan olmadığı koşullarda patogeneze çapraz kolonizasyonun önemi nadiren araştırılmıştır. Olson ve arkadaşları, YBÜ'ye kabul edilen hastaların *P. aeruginosa* ile kolonizasyonunu araştırmışlar; %23'ünün üniteye kolonize olarak geldiğini, %16'sının üniteye kolonize olduğunu (bunların %36'sı çapraz kolonizasyon) saptamışlardır^[41]. Weist ve arkadaşları, YBÜ enfeksiyonlarının %37.5'inin çapraz enfeksiyon ile oluştuğunu; bundan en sık sorumlu olan bakterilerin ise gram-negatif basiller, enterokoklar ve *S. aureus* olduğunu bildirmişlerdir^[42]. Çapraz kolonizasyon sadece aynı YBÜ'de değil; farklı YBÜ'lerdeki hastalar arasında da gerçekleşmektedir^[43]. Özetle ekzojen yol, endemik koşullarda dahi kolonizasyon gelişiminde önemli olan bir mekanizmadır.

Yoğun bakım hastalarının çoğunda uygulanan mekanik ventilasyonun bileşenlerinin pnömoni patogenezi açısından ayrıca irdelenmesi yerinde olacaktır.

Pnömoni Patogenezi Açısından Mekanik Ventilasyon Komponentleri

Nebülizer ekipmanı: Nebülizerler NP'nin önemli bir kaynağıdır. Medikasyon (küçük hacimli) nebülizerler tüp kondenzatının refülüsü ile kontamine olabilmekte; ardından da patojen bakterilerin buradan akciğerlere direkt olarak geçmesi ile pnömoni gelişmektedir. Oluşan kontamine bakteriyel damlacıkların 4 µm'den küçük olmaları pnömoni riskini arttırmaktadır. Kontamine nebülizerler ile; *Legionella pneumophila*, *Serratia marcescens* ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu salgınlar bildirilmiştir.

Humidifikasyon ve mekanik ventilasyon: Bugünkü humidifikasyon pratiğinin mekanik olarak ventile edilen hastalarda pnömoni riskini arttırmadığı kabul edilmektedir (ancak yine de humidiferlerin steril su ile doldurulması önerilmektedir). Ventilatör tüplerinin değiştirilme sıklığı ise çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmiş ve yedi günde bir değiştirilmesi benimsenmiştir^[44].

Patogeneze Ağırlıklı Rolü Olan Endojen ve Ekzojen Yollar ile Kolonizasyona İlişkin Güncel Çalışmaların Gözden Geçirilmesi

1990'lı yıllarda, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun kullanımı ve YBÜ'de kalış süresinin uzamasına paralel olarak dirençli gram-negatif basillerle kolonizasyon artmıştır^[45-47]. Bu yıllarda, ağır enfeksiyonlar ve nozokomiyal epidemilere yol açan *A. baumannii* özellikle yoğun bakım enfeksiyonlarında öne geçen patojen olmuştur. Bütün çalışmalar desteklemekle birlikte; çevresel kontaminasyon kaynaklarına (respiratör gereçleri, yatak takımları, eldivenler) dikkat çekilmiştir^[48]. Ancak özellikle YBÜ'de *A. baumannii*'nin bağırsak kolonizasyonunun çok önemli olduğu bildirilmiştir^[49]. Bu konuda yayınlanan başka bir çalışmada ise; üniteye yatan hastaların %50'si *A. baumannii* ile kolonize bulunmuş; üniteye kolonize olanların ise %71'inde ilk haftanın sonunda kolonizasyon gerçekleşmiştir. Kolonizasyonun %60 oranında solunum yollarında ortaya çıktığı bu çalışmada, izolatların %18'i panrezistan suşlardan oluşmuştur. Panrezistan suşlar üreyen hastaların 1/3'ü daha sonra kontrol edilemeyen pnömoni, mediastinit ve bakteremi ile kaybedilmiştir. Bu çalışmada en çok

dikkati çeken verilerden biri, *A. baumannii* ile kolonize hastaların %98'inin antibiyotik kullanmış olmasıdır^[50].

P. aeruginosa, *A. baumannii*, *S. maltophilia* ve MRSA'nın potansiyel olarak dirençli bakteriler kabul edildiği bir çalışmada, YBÜ'de gelişen pnömonilerin %57'si bu ajanlarla; %43'ü ise diğer bakterilerle [Enterobacteriaceae, *Haemophilus* türleri, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), pnömokoklar, streptokoklar vb.] gelişmiştir. İlk grupta antibiyotik kullanımı %96 oranında iken, diğer etkenlerle oluşan grupta %38 olarak bulunmuştur^[51].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bir reanimasyon ünitesinde yatan hastaların trakeobronşiyal kolonizasyonları değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 50 hastadan 23'ü üniteye kolonize olarak gelmiş; 20'si üniteye izlenirken kolonize olmuş; ancak yedi hastada hiç kolonizasyon gerçekleşmemiştir. Üniteye izlenen hastalarda gelişen kolonizasyonda, gram-negatif basillerin özellikle de *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın ön planda olduğu belirlenmiştir. Üniteye kolonize olan hastaların %80'inde kolonizasyon ilk hafta sonuna kadar gerçekleşmiştir^[52].

Burun, farenks, rektum, yara ve kronik cilt lezyonları MRSA ile kolonize hastalar YBÜ'de çapraz infeksiyonun diğer önemli kaynağını oluşturmaktadır. MRSA ile kolonizasyon ve infeksiyon riski; YBÜ'de/hastanede uzun süre yatma, altta yatan hastalığın ağırlığı, operasyon ve manipülasyon sayısı ve önceki antibiyotik kullanımı ile artmaktadır. YBÜ'de MRSA yayılımında, hasta başına düşen hemşire sayısındaki düşüklüğün çok önemli olduğu belirtilmiştir. Bazı MRSA tipleri genellikle sporadik infeksiyonlara, nadiren salgınlara yol açsa da çoğunluğu oluşturan epidemik suşlar hastanelerde hızla yayılmaktadır^[45,46].

Vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu ise daha çok asemptomatik dışkı taşıyıcılığı şeklinde görülmektedir. YBÜ'ler başta olmak üzere, glikopeptidlerin yoğun kullanıldığı birimlerdeki hastalar VRE ile kolonizasyona duyarlıdır. VRE yoğun bakım hastalarının endojen florasında bir kez baskın hale geldikten sonra, personelin elleri; kontamine çevresel yüzeyler ve hasta bakım gereçleri ile hızla indirekt olarak yayılmaktadır. VRE salgınları sırasında, hem hasta hem de personelde

yoğun bağırsak kolonizasyonu meydana geldiği ve aylarca sürebildiği bilinmektedir. Böyle bir VRE salgınında, yatak başları, tansiyon aletleri gibi çevresel yüzeylerin %63 oranında kontamine olduğu bildirilmiştir^[45-47].

Ülkemizde bir reanimasyon ünitesinde NP etkenleri ve solunum yollarında kolonize olan mikroorganizmaların irdelendiği bir çalışmada, 70 hastanın 37'sinin üniteye alındığında solunum yollarının sıklık sırasıyla MRSA, *A. baumannii* ve *Candida* türleri ile kolonize durumda olduğu; kalan 33 hastanın 16'sında üniteye izlenirken sırasıyla *A. baumannii*, *Candida* türleri ve MRSA ile kolonizasyon gerçekleştiği bildirilmiştir. Üniteye *Candida* türleri ortalama 10.8 günde kazanılırken, bakterilerle hastaların yarısı ilk hafta, diğer yarısı ikinci hafta sonuna kadar kolonize olmuşlardır. Bu üniteye gelişen VİP ataklarından sorumlu ilk üç etkenin ise sırasıyla *A. baumannii*, MRSA ve *P. aeruginosa* olduğu belirtilmiştir^[53].

Başta beta-laktamlar olmak üzere birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olan ya da hızla direnç geliştiren gram-negatif bir basil olan *S. maltophilia*, son yıllarda özellikle YBÜ'lerde önem kazanmıştır. Ülkemizde bir YBÜ'de, *S. maltophilia* pnömonisi ile YBÜ'ye alınan bir hastayı izleyen dört pnömoni ve üç solunum yolu kolonizasyonu olgusu bildirilmiştir. Altta yatan ciddi hastalıkları olan hastaların çoğunun YBÜ'de uzun süre yatan ve geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan hastalar olduğu; izole edilen *S. maltophilia* suşlarının başlangıçta duyarlı oldukları az sayıda antibiyotiğe hızla direnç geliştirdiği belirtilmiştir^[54].

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve Bakteriyel Pnömoni

ARDS, yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan, klinikte bilateral infiltratlarla kendini gösteren, akciğer fonksiyonlarında akut değişikliklerin olduğu, histolojik olarak difüz alveol hasarı saptanan bir sendromdur^[55]. Montgomery ve arkadaşları, ARDS'den ölüm nedeninin önceden sanıldığı gibi irreversibl hipoksemi olmadığını (sadece %16'sının ölüm nedeni); ilk 72 saatten sonraki ölümlerin %80'inin sepsis ile olduğunu göstermişlerdir^[56]. Bu çalışmada sepsis sendromunun kaynağının %75 olguda akciğer olduğu saptanmıştır. Suchyta ve arkadaşları, ARDS'li hastaların %60'ının sepsisle komp-

like olduğunu; ARDS'nin %40'ına ise pnömoninin yol açtığını bildirmişlerdir^[57]. Bu araştırmacılar pnömoni ile birlikte olan inflamasyonun akciğerin onarım sürecini bozduğunu düşünmüşlerdir. Pnömoni sadece akut akciğer hasarı olan hastalardaki en yaygın komplikasyon ve ölüm nedeni değildir; aynı zamanda ARDS'yi en sık başlatan klinik tablodur.

ARDS'li hastalarda antibakteriyel savunma mekanizmaları bozulmaktadır (Tablo 3). Endotrakeal tüp varlığı mukosilyer fonksiyonları önemli derecede azaltmakta; pulmoner ödem ve alveoler hipoksi varlığı akciğerin bakterisidal kapasitesini düşürmektedir. Distal hava yollarında gram-pozitif bakterilere göre zaten daha uzun sürede temizlenebilen gram-negatif basillerin yoğunluğu artmakta; nötropeni varlığında bu patolojik süreç daha fazla belirginleşmektedir. ARDS'li hastalarda gelişen pnömoni genellikle polimikrobiyaldir ve gram-negatif basiller ön plandadır^[55].

Yoğun Bakım Hastalarında Sitomegalovirüs İnfeksiyonu

YBÜ-viral infeksiyon birlikteliğinin en güncel ve çarpıcı örneği sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonudur. Belirgin immünsüpresyonu olmayan YBÜ hastalarında çoğu klinisyen, interstisyel pnömoni, enterit, ensefalit gibi değişik klinik görünümünün potansiyel nedeni olarak CMV infeksiyonunu düşünmemektedir; oysa 1995 yılından itibaren bu tür olgular -az sayıda olmakla birlikte- bildirilmiştir. Papazian ve arkadaşları beş yıllık bir dönemde, CMV ile birlikte olan 25 VIP olgusu bildirmiştir^[58,59].

Heininger ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları bir yıl süren bir araştırmada, aşık immünyetmezliği olmayan 56 yoğun bakım hastasından dördünde CMV infeksiyonu saptanmıştır. Bu hastalardan ikisinde aktif CMV infeksiyonu ağır gidişli CMV hastalığı şeklinde, birinde pnömoni, diğerinde ise ensefalit tablosunda seyretmiş ve ikisi de kaybedilmiştir. Bu hastaların YBÜ'ye geldiklerinde sepsis tablosunda olmaları dikkat çekmiştir. Çalışmanın sonuçları, sepsisin mediatörlerin dengesini bozarak neden olduğu immünsüpresyon sonucunda CMV reaktivasyonuna yol açtığını bildiren diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, belirgin immünyetmezliği olmayan yoğun bakım hastalarında, cerrahi girişimler

ve anestezi, kan transfüzyonları, şok tedavisinde kullanılan norepinefrin gibi ajanların değişik immün fonksiyonları bozarak CMV reaktivasyonunu arttırdığı yolunda bilgiler mevcuttur^[60,61].

Ampiyem

Ampiyem, yoğun bakım hastalarında pnömoni, travma ya da göğüs tüpü yerleştirilmesiyle ilgili bir komplikasyondur. Travmadan sonra, plevral boşluktaki kanın tam olarak boşaltılamaması ile ilişkilidir. Göğüs tüpünün çok acil koşullarda yerleştirilmesi, hemotoraks ve göğüs tüpü ile ilgili manipülasyonlar ampiyem insidansını arttırmaktadır.

Akciğer Apsesi

Genellikle pnömoninin komplikasyonu olarak ortaya çıkan akciğer apselerinin patogenez ve mikrobiyolojisi pnömonilerle aynıdır.

KARIN

Peritonit, İntraabdominal Apse, İntraabdominal Sepsis

Bir yoğun bakım hastasında; özellikle cerrahi yoğun bakımda izlenenlerde, infeksiyon ya da organ yetmezliği komplikasyonlarının ortaya çıkması sıklıkla, hastaların önceden geçirdiği operasyonlarla ilişkilidir. Örneğin; gastrointestinal operasyon geçirmiş olan bir hasta, anastomoz kaçağı, peritonit ya da intraabdominal sepsis gibi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır^[1].

İntraabdominal sepsis patogenezinde iki aşamalı bir süreç söz konusudur. Erken dönemdeki akut peritonit ve bakteremiye, bu fazı atlatabilenlerde intraabdominal apseler gelişmesi izlenmektedir. İntraabdominal infeksiyonların polimikrobiyal yapısı patogenezde önemlidir. Aerop bakteriler akut peritonitteki yüksek mortaliteden büyük ölçüde sorumlu olmakla birlikte; anaeroplarda özellikle apselerin gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Bu sinerjistik etki, erken dönemdeki peritonit ve geç dönemde apse oluşumunun incelendiği deneysel çalışmalarda gösterilmiş ve aerop ile anaeropl bakterileri kapsayan spektrumda antibiyotik verilmesi mortaliteyi azaltmıştır. Hemoglobinin, assit sıvısı, fibrin pıhtıları, nekrotik dokular, safra ve baryum sülfatın intraabdominal infeksiyonların ilerlemesinde rolü olduğu gösterilmiştir^[62-64].

Tablo 4. Peritonitlerin sınıflandırılması.

1. Primer peritonitler
2. Sekonder peritonitler
Akut perforasyon peritonitleri
• Gastrointestinal perforasyon
• İntestinal iskemi
• Pelvik peritonit
Postoperatif peritonitler
• Anastomoz kaçağı
Posttravmatik peritonit
• Künt karın travmaları
• Delici alet yaralanmaları
3. Tersiyer peritonitler
4. Peritonitin diğer formları
• Granülomatoz peritonit, ilaçlarla ilişkili vb.
5. İntraabdominal apseler
• Primer peritonitle birlikte
• Sekonder peritonitle birlikte

Tablo 4'te, peritonitlerin sınıflandırılması gösterilmiştir. Bu yazıda yoğun bakım hastalarında önemli olan sekonder ve tersiyer peritonitlerin patogenezi irdelenecektir. Genellikle cerrahi YBÜ'lerde karşılaşılan sekonder bakteriyel peritonitler, daha çok içi boş organların endojen mikroflorasında hastalık ya da travma nedeniyle oluşan kaçakları izlemektedir. Safra ve idrar steril oldukları sürece periton için hafif derecede irritandır; ancak infekte olduklarında çok ciddi periton reaksiyonu meydana getirirler. Perforasyondan hemen sonra mide sıvısı da genel olarak sterildir ve yol açtığı kimyasal peritonit ile bol sıvı kaybına neden olmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde 6-12 saat içinde bakteriyel peritonit halini alır. İnteraperitoneal sıvı, opsonik proteinlerin konsantrasyonunun azalmasına ve fagositozun bozulmasına neden olur. Eğer ortamda hemoglobin de varsa, özellikle *E. coli* lökotosin üreterek bakterisidal aktiviteyi azaltır. Sınırlı infeksiyonlar konakçı savunması ile ortadan kaldırılabilir; fakat devam eden kontaminasyon jeneralize peritonit, septisemi ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Peritonitin şiddetini etkileyen faktörler, bakteriyel kontaminasyonun tipi, başlangıçta olaya neden olan hasarın şekli, konakçının immün ve nutrisyonel durumudur. Peritonitin yaygınlığı ve şiddetinin iliş-

kili olduğu faktörler Tablo 5'te gösterilmiştir. Peritonitin derecesi de sebebe bağlı olarak değişmektedir. Temiz (proksimal perforasyon) veya iyi sınırlanmış kontaminasyonlar (perfore apandisit) çok yavaş ilerleyen bir seyir gösterir. Tersine, distal segmentlerde olan perforasyonlarla serbest kalan bakteriler ve infekte safra ile olan kontaminasyonlar peritoneal savunmayı süratle yenmektedir. İmmün sistemi baskılanmış olan hastalarda ise hafif bir peritonit bile hayatı tehdit edebilmektedir. Akut peritonit aslında infeksiyon (mikroorganizma) ve inflamasyonun (sitokinler) kombinasyonudur. Cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisi infeksiyonu baskılasa bile, inflamasyon üzerinde bir etkisi olmaz. Şiddetli intraabdominal infeksiyonu olan yoğun bakım hastalarında günlük laparotomi ve antibiyotik tedavisi ile dört-altı gün içinde periton boşluğunun steril hale geldiği gösterilmiştir. Buna rağmen hastaların yaklaşık %15'inde mortalite engellenememektedir. Yani bakteriyel peritonit tedavi olsa bile, neden olduğu inflamatuvar peritonit, hipersitokinemi devam eder ve tersiyer peritonit meydana gelir. Bu grup hastalarda, düzenli tedavi, cerrahi debridman ve desteğe rağmen çoklu organ yetmezliği ve mortalite engellenememektedir. Peritonitte açığa çıkan sitokin düzeyinin dolaşımında aynı anda bulunan sitokin seviyesine göre çok daha yüksek olması, sitokinlerin abdominal kompartımanda aşırı birikimine işaret etmektedir. Peritoneal inflamasyon aslında sistemik inflamasyon ile aynı humoral ve hücrel yanıtları kullanır; fakat her iki yanıt da fonksiyonel olarak ayrı kompartımanlarda; yani periton boşluğu ve sistemik dolaşımında ortaya çıkmaktadır^[65,66].

Periton boşluğuna herhangi bir şekilde ulaşan bir bakteri, 60 dakika içinde ductus thoracicus yolu ile sistemik dolaşıma geçmektedir. Bu uyarandan sonra patogeneze başlıca şu aşamalar gerçekleşmektedir:

Tablo 5. Peritonitin yaygınlığı ve şiddetinin ilişkili olduğu faktörler.

• Kontaminasyonun kaynağı
• Kontaminasyonun süresi
• Bakteriyel sinerji
• Konak savunma yanıtının yeterliliği
• Adjuvan maddelerin varlığı

Uyarana genel yanıt: Periton boşluğuna ulaşan bakteriler ile peritonun mast hücrelerinden histamin ve diğer vazoaaktif aminler salınır. Artan vasküler permeabilite ile fibrinojen içeren proteinden zengin plazma karın boşluğuna dolar. Diapedez uyarılır ve PMNL'ler bölgeye yığılır.

Hipovolemi: Vazodilatasyon uyarılır; periton boşluğuna ve subendotelyal bağ dokuya oluşan büyük miktardaki eksüdasyonun yanı sıra atonik dilate bağırsak ansları da bir miktar sıvı kaybına neden olur. Böylece infeksiyonun şiddetine bağlı olarak hipovolemik şok bile gelişebilir.

Intraabdominal basınç artışı: Yukarıdaki sürecin yanı sıra; bağırsakların ödemli ve dilate olmaları intraabdominal basıncın artmasına yol açar. Bu artmış basınç akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve bağırsak kan akımını bozar.

İnflamasyon ve konakçının yanıtı: Peritoneal kontaminasyonun ardından başta makrofajlar ve fagositik hücreler fagositoza başlar. Bakterilerin IgG veya C3b ile opsonize olmaları fagositik etkinliği artırır. Çoğalan bakterilerin $10^5/\text{mm}^3$ yoğunluğa ulaşmaları ile infeksiyon gelişir.

Konak ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşimin sonucu dört şekilde olmaktadır:

1. Konak savunması başarılı olamaz ve hasta çok hızlı kaybedilir.
2. Konak savunması mikroorganizmaları ortadan kaldırır ve toksinleri nötralize eder.
3. Konak savunması infeksiyonu ancak sınırlandırır (apse gelişimi).
4. Konak mikroorganizmaları kontrol altına alsın bile başlamış olan inflamatuvar yanıtı durduramaz [sistemik infamatuvar yanıt sendromu (SIRS)]; bu durumda mortalite yüksektir.

Sekonder peritonitler hemen her zaman polimikrobiyaldir; kültürde genellikle birden fazla aerop ve ikiden fazla anaerop bakteri ürer. Kültürde genellikle sorun olan organın florasına benzer üremeler olur. Gastrik asit sekresyonu ve mide boşalımı normal olduğu sürece mide ve duodenum perforasyonları steril kalır. Distal iskemik ince bağırsak perforasyonlarında %30 aerobik, %10 anaerobik bakterilere bağlı infeksiyonlar gelişir. Gaita periton için son derece irritandır. Fekal aerop ve anaerop

bakteriler arasındaki sinerji, infeksiyonun şiddetini artırır.

Marshall ve arkadaşları, yoğun bakım hastalarında, üst gastrointestinal sistem (GİS) kolonizasyonu ile yoğun bakım infeksiyonları ve çoklu organ yetmezliği ilişkisini araştırmışlar; tersiyer peritonit gelişen hastaların %92'sinin üst GİS'lerinin önceden kolonize olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, tersiyer peritonit etkeni olan ilk dört sıradaki mikroorganizmanın (*Streptococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, KNS ve *Candida* spp.); aynı zamanda üst gastrointestinal kolonizasyona en sık neden olan mikroorganizmalar olduğu saptanmıştır^[2].

Günümüz teknolojisinin geldiği noktada, polimikrobiyal abdominal sepsis gibi bir infeksiyon modeli ile indüklenen gen ekspresyonu karakterize edilmeye çalışılmaktadır. Yoğun bakımdaki septik hastalardaki gen ekspresyonunu araştıran insan çalışmalarında, lenfoid dokunun ve dolaşan lökositlerin gen ekspresyon profili; hatta antikor ile olan değişiklikler incelenmektedir. Fonksiyonel genomiklerin amacı, inflamasyon; cerrahi, travma, sepsis ya da şok ile oluşan "hasar"a karşı ortaya çıkan moleküler yanıtı daha iyi anlamaktır. Bu amaçla yönelik spesifik çalışmalar 1999 yılından itibaren yayınlanmaktadır. Böylelikle her yoğun bakım hastasını bireysel bazda değerlendirerek tanısız ve prognostik testler ile yeni terapötik hedeflere yönelik önemli gelişmeler mümkün olabilecektir^[67].

C. difficile Enterokoliti

C. difficile ile ilişkili enterokolit, antibiyotik tedavisi alan yoğun bakım hastalarında nadir sayılamayacak bir tablodur. Hafif bir diyare ve nonspesifik semptomlardan, bağırsak perforasyonu ile sonuçlanabilen nekrotizan enterokolite kadar uzanan bir spektrumda ortaya çıkmaktadır. Hastaların bir kısmı YBÜ'ye geldiklerinde *C. difficile* ile kolonize durumdadır; bu hastalara antibiyotik verildiğinde *C. difficile* ile ilişkili diyare meydana gelmektedir. YBÜ'ye kolonize olarak gelmeyen hastalar ise bu üniteye antibiyotik aldıklarında, bağırsakları *C. difficile* ile kolonizasyona duyarlı hale gelmektedir. Bu bakterinin bağırsakta çoğalması ve toksin salgılayabilmesi normal bağırsak florasındaki dengenin (antibiyotiklerle) bozulmasına bağlı olduğundan; en az %60'ı antibiyotik alan YBÜ hastaları risk altındadır^[1,68,69].

C. difficile infekte ya da kolonize hastalardan sağlık personelinin elleri aracılığı ile yayılmaktadır. *C. difficile*'nin çevre koşullarında spor oluşturması, bu haliyle YBÜ ortamında daha uzun süre canlı kalabildiği ve dezenfektanlara daha dirençli olduğu için ayrıca önemlidir.

Bu infeksiyonun patogenezinde en önemli faktör bakterinin iki majör toksindir. Toksin A enterotoksin ve sitotoksin, toksin B sitotoksin özelliğindedir. Her iki ekzotoksin sinerjistik etki ile kolon mukozasını etkiler. Sonuçta; kontraksiyon, inflamasyon, nekroz ve hemoraji oluşur. Ciddi seyreden olgularda inflamasyon derin dokulara ilerleyerek toksik dilatasyon ve perforasyona yol açabilir. *C. difficile*'nin neden olduğu tekrarlayan psödomembranöz enterokolitin, tekrarlayan ağır sepsis ve ARDS'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Bağırsak perforasyonu oluşursa peritonit belirtileri ortaya çıkmaktadır^[1,70].

Üriner Sistem İnfeksiyonları

Diğer YBÜ infeksiyonları kadar ağır seyirli tablolara yol açmamakla birlikte, sekonder bakteremi geliştiğinde mortalitesi yükselen üriner sistem infeksiyonlarının patogenezinde, üriner kateterin rolü çok önemlidir. YBÜ'de 48 saatten fazla yatırılan hastaların yaklaşık %95'ine üriner kateter takılmaktadır. YBÜ'de gelişen üriner infeksiyonların çok daha az bir kısmından ise sistoskopi ve diğer ürolojik işlemler sorumludur.

Üriner kateter takılan hastaların %20-40'ında yedinci günden sonra bakteriüri ya da kandidüri gelişmekte, sonraki her gün risk %5 artmaktadır. Uzun süreli kateterizasyon sonrası tüm hastalarda bakteriüri beklenmektedir. Kateterizasyon süresi olguların %45'inde bir-yedi gün, %46'sında sekiz-otuz gündür. Kateter bir yabancı cisim olduğundan; üretra ve mesanede mekanik ve kimyasal olarak inflamasyona neden olmaktadır. Daha dar kateterler üretrayı daha az irrite etmektedir. Ayrıca, teflon, silikon, silikon-elastomer yapısındaki kateterler daha düzgün ve az irrite edici özelliktedir.

Katetere bağlı bakteriürilerde bakterilerin önemli bir kısmı hastanın kendi kolon florasına ait bakterilerdir. Bunlar, hastanın hastaneye yattıktan sonra hastane ortamından kazandığı ve bağırsaklarında kolonize olan bakteriler de olabilir. YBÜ ortamındaki yoğun antibiyotik

kullanımı nedeniyle kolonize olan bu bakterilerin çoğul dirençli olmaları, beklenen bir durumdur. Üriner kateterli hastalar çoğul dirençli bakteriler için havuz rolü oynamaktadır. Bu bakteriler, periüretal alanda kolonize olmaktadır. Hastaneye yatan hastaların GİS'lerinin sıklıkla çoğul dirençli *Klebsiella* türleri ile kolonize olduğu ve bu bakterilerin başlıca üriner sistem infeksiyonları olmak üzere, endojen infeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Enterokok, *Pseudomonas*, *Proteus* ve *Enterobacter* türleri gibi dirençli bakteriler ile mayalar diğer önemli ajanlardır. Ayrıca, sağlık personelinin elleri ile veya kontamine sıvı ya da aletlerin kullanımı ile de bakteriler periüretal bölgeye nakledilir ve kolonize olur. Periüretal alanda kolonize olan bakterilerin üriner sisteme girme yolları Tablo 6'da gösterilmiştir. Kateterizasyonun ilk haftasından sonra ekstraluminal yol önem kazanır. Örneğin; *Serratia marcescens*. Genel olarak, intraluminal yolda ekzojen bakteriler, ekstraluminal yolda endojen bakteriler infeksiyon nedenidir. *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. ve nonfermentatif gram-negatif basiller gibi normal floranın üyesi olmayan bakteriler ekzojen bakterilere örnektir^[1,71-75].

Kateterle ilişkili üriner sistem infeksiyonlarının patogenezinine yönelik olarak yapılan bir çalışmada, gram-pozitif kokların %79'unun ekstraluminal, %21'inin intraluminal; gram-negatif basillerin %54'ünün ekstraluminal, %46'sının intraluminal; mayaların ise %69'unun ekstraluminal, %31'inin intraluminal yollarla kazanıldığı gösterilmiştir.

Patogenezinde kateterle ilişkili olan diğer unsurlar, kateter üzerine bakterilerin adhere olması ve bakterileri koruyan biyofilm tabakasının oluşmasıdır. Biyofilm tabakası ayrıca, bakteriyi vücudun savunma sistemlerinden ve antibiyotiklerden korumaktadır. Bu tabakada tek tür bakteri olabileceği gibi, iki, üç ve dört tür bakteri olabileceği de bildirilmiştir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada; %25 olguda tek, %50

Tablo 6. Katetere bağlı üriner sistem infeksiyonlarında bakterilerin giriş yolları.

- Kateterin yerleştirilmesi sırasında
- Kateterin lümeni yolu ile (intraluminal)
- Kateter ile mukoza yüzeyi arasından (ekstraluminal)

olguda iki, %20 olguda üç, %5 olguda ise dört bakteri türü saptanmıştır. İki haftadan daha uzun süre kalan kateterlerin büyük kısmında biyofilm oluştuğu belirlenmiştir.

YBÜ'de gelişen üriner sistem infeksiyonlarının patogenezinde rol oynayan diğer unsurlar, bakteriyel faktörler ve konak faktörleridir; ancak bunlara ilişkin ayrıntılar yoğun bakım hastalarında özellik göstermemektedir.

KATETERLE İLİŞKİLİ İNFEKSİYONLAR

Intravasküler kateterler, YBÜ'de de primer kan dolaşımı infeksiyonlarının başlıca nedenlerindedir ve bu infeksiyonların %90'ı santral venöz kateterizasyon ile ilişkilidir. Santral venöz kateterler (SVK), YBÜ'lerde ve giderek artan oranda diğer birimlerde; intravenöz (IV) sıvılar ve kan ürünleri, ilaçlar, parenteral beslenme ve hemodinamik durumun monitörizasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Hastanede yatma süresi ve kateterin kalma zamanına paralel olarak artış gösteren SVK ile ilişkili infeksiyonlar, yoğun bakım hastalarındaki morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Ayrıca, altta yatan hastalıkları daha ağır olan bu hastalar, SVK infeksiyonlarını da içeren hastane infeksiyonlarına daha fazla yatkındır^[76,77]. Kateterle ilişkili infeksiyonların patogenezinde karmaşık pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Patogenezinde çok önemli rol oynayan ilk iki faktörü birlikte değerlendirmek yerinde olacaktır. Kateter yerleştirildikten 24 saat sonra, konak ve mikroorganizma kaynaklı iki komponenti olan biyofilm tabakası oluşmaktadır. Kateterin iç ve dış yüzeyleri konak proteinlerinden zengin olan trombin bir kılıfla kaplanmaktadır. Bu proteinler vücuttaki yabancı cisimleri saran biyofilmlerin konakçı proteinlerini oluşturmaktadır. Bunlar, fibronektin, fibrinojen, laminin, trombospondin ve kollajeni içermektedir. *S. aureus* fibrinojen ve fibronektine, KNS'ler fibronektine kuvvetle bağlanmaktadır. *Candida albicans*'ın ise fibrine iyi bağlandığı gösterilmiştir^[78,79]. Biyofilm tabakası, mikroorganizmaların kateter yüzeyine adherensine yardımcı olmaktadır; ayrıca mikroorganizmalar biyofilm içine yerleşerek glikopeptidler gibi antimikrobik maddeler, antikor, makrofaj ve fagositik nötrofillerin etkisinden korunur. Biyofilmin başka potent immünmodülatör etkileri de vardır. Bunlar, mononükleer

hücrelerin blastogenezinin engellemek, T ve B hücrelerini azaltmak, sitotoksik aktivite ve immünglobulin üretimini inhibe etmektir. KNS, *S. aureus* ve *Candida parapsilosis*, bazı enzimlerinin aktifleşmesi ile sonuçlanan intrensek fenotipik değişiklikler gösterme potansiyeli taşımaktadırlar. Bu sürecin sonunda fibröz glikokaliks madde (ekzopolisakkarid) oluşması, biyofilm gelişiminin bir parçası olan çok önemli mikrobiyal bir faktördür. Biyofilm oluşturması KNS'lerin majör virülans faktörü olmasına karşın, biyofilm oluşturmayan suşlar da klinik olarak önemli infeksiyonlara yol açmaktadır. Örneğin; *S. epidermidis*'in alfa ve gama hemolizinler, lipaz, esteraz ve proteaz gibi ekstraselüler ürünleri virülansına katkıda bulunmaktadır. *S. aureus* ve *C. albicans* ise ayrıca koagülaz üretirler ve trombogenezinde rol alırlar^[80-84]. Kateter ucu etrafında trombus oluşması, mikrobiyal kolonizasyon ve infeksiyon riskini çok arttırmaktadır. Trombus, bakteriler için bir vasat oluşturarak hızlı ve kolay çoğalmalarını sağlamaktadır. YBÜ'de yürütülen bir çalışmada, SVK yerleştirilmesinin üzerinden bir hafta geçmişse, %33-76 oranında trombus oluşumunun söz konusu olduğu bildirilmiştir^[76,85].

Hidrofobisite ve mikroorganizmaların yüzey yükleri gibi diğer mikrobiyal faktörler, mikroorganizmanın silikon gibi bir kateter materyaline adherensine katkıda bulunmaktadır. Hidrofobik olan stafilokoklar poliüretan veya teflondan yapılan kateterlere, silikondan yapılanlara göre daha fazla bağlanmaktadır. Patogenezinde rol oynayan üçüncü faktör, kateterin yapıldığı materyaldir ve sözü edilen bu mikrobiyal özelliklerle yakından ilişkilidir. Kateter yüzeyinin hidrofobisitesi, yüzey yükü, düzensizlikleri, defektleri ve trombojenitesi gibi fiziksel özellikleri adherensini kolaylaştırmaktadır. *S. aureus* ve *Candida* türlerinin polivinil klorid kateterlere teflon kateterlerden daha kolay yapıştıkları gösterilmiştir. Ayrıca, silikon kateterler, nötrofiller üzerinde direkt toksik et-

Tablo 7. Kateterle ilişkili infeksiyonların patogenezinde rol oynayan faktörler.

- Konak proteinleri
- Mikrobiyal faktörler
- Kateter materyali
- İyatrojenik faktörler

ki yaratmakta, nötrofillerin kemotaktik yanıtını azaltmakta ve lokalize kompleman yetersizliğine yol açmak suretiyle daha kolay infekte ve kolonize olmaktadır.

İyatrogenik faktörler ise, özellikle yoğun bakım hastaları gibi yüksek riskli hastalardaki tıbbi yaklaşımlar ile ilişkili faktörlerdir. Bunların başlıcaları; total parenteral nütrisyon (TPN) sıvıları ya da lipid emülsiyonlar kullanımı, interlökin-2 (IL-2) verilmesi ve uzun süreli hemodiyalizdir. TPN kullanımı, tünelli kateterlerde yüksek infeksiyon oranı ile karşımıza çıkmaktadır. %25 dekstroz ve lipid emülsiyonlar başta *Candida* türleri ve *Malassezia furfur* olmak üzere mikrobiyal çoğalma ile birliktedir. IL-2'nin ise stafilokoklara karşı nötrofil kemotaksisini bozarak bu bakteri ile kateter kolonizasyonu ve infeksiyonuna yatkınlık yarattığı kabul edilmektedir. Son olarak; kronik hemodiyaliz hastalarında *S. aureus*'un burun taşıyıcılığı %30-65 arasındadır ve bu hastalarda taşıyıcı olmayanlara göre üç kat fazla kateterle ilişkili *S. aureus* infeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Taşıyıcılardaki kateter infeksiyonlarından sorumlu olan *S. aureus*'ların çoğu, burundaki *S. aureus* ile aynı suştur^[84].

Kateterle ilişkili kolonizasyon ve infeksiyonda dört patojenik teori, bir başka deyişle dört potansiyel kaynak mevcuttur (Tablo 8).

Kateter kolonizasyonu hastanın cilt florası; özellikle de kateter giriş yerinde bulunan mikroorganizmaların cinsi ile yakından ilişkilidir. Kateter infeksiyonlarının %50'sinden çoğu KNS'ler ile oluşmakta; bunu *S. aureus* ve mantarlar izlemektedir. Ancak YBÜ koşullarında gram-negatif basiller hızla normal cilt florasının yerini aldığından, kateterle ilişkili infeksiyonlarda önem kazanmaktadır. Ayrıca, gram-negatif bakteriler bir hastadan diğerine sağlık personelinin elleri aracılığı ile nakledilebilmekte ve kateter kolonizasyonu gerçekleştiril-

mektedir. İn vitro kateter çalışmaları, çoğu gram-negatif bakterinin kateter yüzeyine kuvvetle yapıştığını göstermiştir. Gram-negatif basillerin adherensine ilişkin bilgiler sınırlı olmakla birlikte; bu basillerdeki fimbria adhezinlerinin, konak hücre yüzeyindeki glikoprotein veya glikolipidlerdeki şeker rezidülerini tanıdığı gösterilmiştir^[76,86]. Stafilokok ve *Candida* türleri dışında uzun süreli SVK infeksiyonları ile ilişkili olan mikroorganizmalar şunlardır: *Bacillus* ve *Corynebacterium* türleri, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *S. maltophilia*, mikrokoklar, *Achromobacter* türleri, hızlı üreyen mikobakteriler ile *M. furfur* ve *Fusarium oxysporum* gibi değişik funguslar^[87].

Kateterle ilişkili infeksiyonların patogenezindeki ikinci teori, kateter hubunun kaynak oluşturmasıdır. Tekrarlayan manipülasyonlar sonucunda hub yolu ile bakterilerin iç luminal yüzeye geçmesi ve venöz dolaşıma ulaşması söz konusu olabilmektedir. Segura ve arkadaşları, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının %10'unun hub kontaminasyonu ile oluştuğunu bildirmişlerdir. Hastaların küçük bir kısmının yoğun bakım hastası olduğu bu çalışmada, kateterizasyon süresi iki haftanın üzerindedir. Bu patogenez modeli daha çok uzun süreli kateterizasyonda geçerlidir^[87,88].

Patogenezdeki üçüncü teori, vücuttaki uzak bir infeksiyon kaynağından (pnömoni, üriner sistem vb.) bakteremik yayılım olmasıdır. Hematojen yol olası bir senaryodur; ancak kateterle ilişkili infeksiyonların gelişiminde çok nadiren rol oynamaktadır. Daha çok *Enterococcus* spp., *E. coli* ve *Klebsiella* spp. gibi enterik bakteriler ile mantarların rol oynadığı kateter infeksiyonlarında akla gelmektedir. Özellikle *Candida* türleriyle ilişkili kateter infeksiyonlarının kabaca yarısı, mayanın gastrointestinal kanaldan gelerek kateter yüzeyindeki fibrin ve fibrinojene yapışması ile gelişmektedir^[89].

İnfüzat kontaminasyonu patogenezdeki dördüncü mekanizmadır. Parenteral nütrisyon solüsyonları ve lipid emülsiyonları bakteriyel ve fungal çoğalmaya uygundur. Bu mekanizmada en sık karşılaşılan ajanlar; *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* ve *Serratia* gibi gram-negatif basiller ile *Candida parapsilosis* ve *M. furfur* gibi mantarlardır.

Tablo 8. Kateterle ilişkili kolonizasyon ve infeksiyon patogenezinde önemli olan kaynaklar.

- Kateterin derideki giriş yeri
- Kanül ile infüzyon setinin birleşme yeri (hub)
- Endojen (hematojen) yol
- Kontamine infüzyon materyali

Spesifik Kateter Tiplerinde İnfeksiyon Patogenezi

1. Pulmoner arter kateterleri: Mermel ve arkadaşları, pulmoner arter kateter infeksiyonlarında patogenezi ve epidemiyolojiyi inceledikleri bir çalışmada, kolonizasyon insidansını %22, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu insidansını %0.7 olarak bulmuşlar ve son dekada pulmoner arter kateter infeksiyon riskinin azaldığını bildirmişlerdir. Bakteriyel izolatların moleküler subtipendirme çalışmaları, kolonizasyon ve infeksiyonun %80'inin ciltten kaynaklandığını göstermiştir^[90].

Altmışdokuz pulmoner arter kateterinin incelendiği bir başka çalışmada, kateter kolonizasyon insidansı %21.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, kateterizasyon beş günü geçtiğinde kolonizasyon riskinin arttığı (%15.4'ten %41.2'ye çıkmış) ve eğer kolonizasyon gelişmişse kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu riskinin %13.3 olduğu bildirilmiştir^[91].

2. Çok lümenli SVK'lar: Klinik uygulamalara 1980'li yılların başlarında giren bu kateterler, özellikle YBÜ'lerde hızla kullanım alanı bulmuşlardır. Çok lümenli SVK'ların kolonizasyon riski %6.9-11.5 arasındadır; bunlardaki kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu oranları ise %1.3-13.1 arasındadır^[92]. Kruse ve Shah, 1984-1992 yılları arasında yapılmış çok lümenli kateterlerle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları konulu çalışmaları derlemiş ve çok lümenli kateter ya da pulmoner arter kateteri uygulanan hastaların tek lümenli kateter uygulananlara göre daha kritik hastalar olduklarını; muhtemelen yüksek olabilen infeksiyon oranlarının kateter tipinden çok daha ağır olan hastalarda kateter sterilitesinin sürdürülmesindeki zorluklar, daha fazla kateter manipülasyonu ve hastaların immünitesindeki sorunlar ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir^[93].

Yoğun bakım hastalarında çok lümenli kateter infeksiyonlarının araştırıldığı bir başka çalışmada, hastalar septik olmaları (diğer bir infeksiyon kaynağı mevcut) ve nonseptik olmalarına (tanımlanan bir infeksiyon kaynağı yok) göre ikiye ayrılmıştır. Nonseptik yoğun bakım hastalarında önemli kateter kolonizasyonu ya da kan dolaşımı infeksiyonu atağı görülmezken; septik grupta kolonizasyon insidansı %26.3 ve kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu insidansı %9.6 olmuştur. Bu araştırmacı-

lar, çok lümenli kateterlerde infeksiyon riskinin tek lümenlilere göre yüksek olmadığını; fakat septik hastalarda riskin muhtemelen artacağını belirtmişlerdir^[94]. Yoğun bakım hastalarında, çok lümenli kateterlerin sağlayacağı yararlar ve infeksiyon açısından yaratacağı riskler her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir^[1].

3. Arteriyel kateterler: Arteriyel kateterlerle ilgili çalışmalar, perkütanöz yola karşı "cut-down" ile yerleştirme ve uzamış arteriyel kanülasyon zamanı (> 4 gün) olmak üzere infeksiyon riskini arttıran iki parametre ortaya koymuştur. Arteriyel kateterlerde en sık (%82) tanımlanan etken KNS'lerdir.

4. Uzun süreli SVK'lar: Akut yoğun bakım hastalarında çok nadir kullanılmakla birlikte; TPN ve kemoterapi alan hastalarda uygulanmaktadır. Tüneli SVK'larda önemli kateter kolonizasyonu insidansı 1000 kateter günü için yaklaşık ikidir.

CERRAHİ ALAN İNFEKSİYONLARI

Cerrahi alan infeksiyonlarının patogenezindeki ana unsurlar; doğal savunma bariyeri olan deri-mukoza epitel devamlılığının bozulması, infeksiyon etkenlerinin bulaşması, potansiyel virülansın aktif hale geçmesi ve organizmanın (genel durumu ve lokal faktörlerle ilişkili olarak) buna direnememesidir. İnfeksiyon etkenlerinin tür ve virülanslarına ilişkin özellikler yoğun bakım hastalarında özellik göstermemektedir. Beslenme bozukluğu, cerrahi girişim, travma, yanık, kemoterapi alımı, transplantasyon nedeniyle vücut direncini düşüren ilaçların kullanımı gibi organizmaya ait faktörlerin ise pek çoğu yoğun bakım hastalarında mevcuttur^[95].

Cerrahi alan infeksiyonları ile ilişkili lokal faktörlerden başlıcaları, travma ya da yabancı cisim nedeniyle dokuların zedelenmiş olması, ödem varlığı, periferik damar bozukluğu ve şok tablosudur. Bu faktörler içinde YBÜ koşullarında en öne çıkanı; doku oksijen saturasyonunu düşüren ve fagositozu olumsuz etkileyen şok tablosudur. Hipoksik ortam ayrıca anaerob üremeyi kolaylaştırmaktadır^[96].

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA GELİŞEN FUNGAL İNFEKSİYONLARIN PATOGENEZİ

Tüm dünyada yoğun bakımlarda izlenen hastalardaki sistemik fungal infeksiyonlar art-

maktadır. Buna neden olduğu kabul edilen başlıca faktörler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Ancak daha güncel çalışmalarda bu faktörlerin daha az sayıda olduğu bildirilmiştir. Mc Kinnen ve arkadaşları, 301 cerrahi YBÜ hastasında *Candida* infeksiyonları için risk faktörlerini araştırmış; periferik ya da santral IV kateter ve mesane kateteri varlığı, mekanik ventilasyon varlığının ve enteral ya da IV beslenme uygulanmamasının risk oluşturduğunu göstermişlerdir^[97]. Blumberg ve arkadaşları ise 4276 cerrahi YBÜ hastasında yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, sadece cerrahi operasyon geçirme (özellikle abdominal), akut böbrek yetmezliği ve TPN'nin kandidaya bağlı kan dolaşımını infeksiyonu riskini arttırdığını saptamışlardır^[98].

Hastaların YBÜ'de izlenmesine neden olan kritik hastalıklar sıklıkla bağırsağın bariyer fonksiyonlarını bozar ve retiküloendotelial sistem (RES)'in mantarları klerensini azaltır^[99]. Yoğun bakım olanaklarında son 20 yılda sağlanan gelişmeler Tablo 9'da gösterilen ne-

denlerle YBÜ'lerde (özellikle de daha çok mekanik ventilasyon ile intravasküler ve üriner kateterin kullanıldığı cerrahi YBÜ'lerde) fungal infeksiyonlarda artış ile sonuçlanmıştır^[100].

YBÜ'de gelişen fungal infeksiyonların önemli bir kısmının *Candida* spp. ile geliştiği; *Aspergillus* türlerinin daha nadir olmakla birlikte ağır ve ölümcül akciğer infeksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Tablo 10'da, YBÜ'de ortaya çıkabilen fungal infeksiyonlara ilişkin önemli özellikler gösterilmiştir.

***Candida* türleri ile gelişen kolonizasyon ve infeksiyonun patogenezi:** Çoğu *Candida* infeksiyonunun endojen kökenli olduğu bilinmekle birlikte; son zamanlarda nozokomiyal geçişe ait bildirimler de olmuştur^[101,102]. Ayrıca, YBÜ'de personelin ellerinden kaynaklanan çapraz infeksiyon ile sistemik *Candida* infeksiyonu salgınları da bildirilmiştir^[103,104].

C. albicans başta olmak üzere *Candida* türleri sıklıkla normal bir konağın orofarenks ya da intestinal kanal mikroflorasının bir komponentidir. Konak savunmasında bozulma, maya-

Tablo 9. Yoğun bakım hastalarında sistemik fungal infeksiyonlardaki artış ile ilişkili olan faktörler.

- Daha agresif kanser kemoterapileri
- Transplantasyon operasyonlarında artış
- Diğer nedenlerle immünsüprese olan hasta sayısındaki artış
- HIV ve uzun yaşayan HIV hastaları
- Daha agresif yoğun bakım uygulamaları
- Yeni ve daha çok sayıda prostetik gereç kullanımı
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- IV ilaç kullananların sayısındaki artış
- Daha fazla parenteral nütrisyon ürünü ve lipid solüsyonu kullanımı

Tablo 10. Yoğun bakım hastalarında gelişen başlıca invaziv fungal infeksiyonlar.

	<i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp.	Mucorales
Etkilenen hastalar	Cerrahi operasyon geçirme Nötropeni TPN Yanıklar Yenidoğanlar Kortikosteroid kullanımı IV ilaç kullanımı	Nötropeni Transplantasyon Kortikosteroid kullanımı Yanıklar Kronik granüloematöz hastalığı Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Nötropeni Diyabet Yanıklar IV ilaç kullanımı
Kazanma yolu	Endojen Nozokomiyal el teması Damar yolu	Hava yolu ile Nozokomiyal	Hava yolu ile

TPN: Total parenteral nütrisyon.

ların aşırı çoğalmasına neden olur; fakat sağlıklı bireylerde bu durum sistemik infeksiyona yol açmazken, yoğun bakım hastalarında yaşamı tehdit eden infeksiyonlar ile sonuçlanabilmektedir.

Bir kez kolonize olduktan sonra *Candida* türleri kan dolaşımına geçmek üzere mukozal bariyerlere penetre olabilmektedir. Yoğun bakım hastaları için geçerli olan kötü beslenme, travma, hipotansiyon, steroid ya da siklosporin tedavisi gibi pek çok faktör gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü bozmaktadır. Postoperatif ileus, invaziv gereçlerle mukozal bariyerlerin hasarlanması ve mezenterik hipoperfüzyon, mukozal invazyon ve bunu izleyen translokasyonu kolaylaştırmaktadır^[105]. *Candida* ile kolonize olan hasta sayısında son dekada büyük bir artış olmuştur. Nötropenik 424 kanser hastasından oluşan büyük bir seride, kolonize olmayanlarda %0.5 oranında; çok sayıda bölgede kolonizasyonu olan hastalarda ise %32 oranında kandidemi geliştiği bildirilmiştir. YBÜ'de on günden uzun kalan nonnötropenik 435 hastada ise fungal kolonizasyon oranı %64 olarak bildirilmiştir^[106]. Herhangi bir anatomik bölgesinde *Candida* kolonizasyonu olmayan bir hastada nadiren ciddi *Candida* infeksiyonu gelişeceği kabul edilmektedir.

Abdominal cerrahi sonrasında periton örneklerinde yoğun *Candida* kolonizasyonu da infeksiyon için uyarıcıdır. Buna ilişkin bir çalışmada, abdominal cerrahi sonrasındaki ilk hafta içinde idrar, peritoneal sürüntü, trakeal aspirat ve yara akıntısında *Candida*'nın erken izolasyonunun ciddi morbidite ve yüksek mortalite ile birlikte olduğu bildirilmiştir^[107]. YBÜ'de gelişen kandidemilerin çoğu postoperatif peritonit ve intravasküler kateter ile ilişkili bulunmuştur^[108]. Pittet ve arkadaşları ise yoğun bakım hastalarının dışkılarında yoğun *Candida* spp. izolasyonunu kandidemi için önemli bir risk faktörü olarak saptamışlardır^[109].

Abdominal cerrahi geçiren hastalarda *Candida* kolonizasyonu ve infeksiyonla ilişkisi çok çalışılmış bir konudur; ancak diğer bölgelerde kolonizasyon -infeksiyon ayrımı zordur. Özellikle solunum yolu örneklerinden *Candida* izolasyonunun -hasta semptomatik ve ağır immunokompromize olmadıkça- klinik önemi yoktur^[110]. Ülkemizde bir reanimasyon ünitesinde

izlenen hastaların funguslar ile kolonizasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, mekanik olarak ventile edilen hastalardan %12'sinin üniteye *C. albicans* ile kolonize durumda geldikleri; %12'sinin üniteye izlenirken *C. albicans* ile kolonize oldukları; diğer hastaların ise üniteye yattıkları süre boyunca funguslarla kolonize olmadıkları saptanmıştır. Hastalardan sadece birinde *Candida* pnömonisi şüphesi (histolojik inceleme yapılmadığından kesin tanı değil) olması nedeniyle, solunum yolları kolonizasyonunun infeksiyonun kuvvetli bir göstergesi olmadığı düşünülmüştür^[111].

C. albicans uzun süre kandidemik hastalardan en sık izole edilen tür olmuştur; ancak YBÜ'lerde son beş yılda nonalbicans türler artmıştır. Bunun başlıca nedenleri; YBÜ'lerde izlenen immünsüprese hasta sayısındaki artış, antifungal ajanların profilaktik kullanımında artış, preemtif tedavi (yüksek riskli hastalarda erken tedavi) ve ampirik antifungal tedavidir.

***Aspergillus* spp. infeksiyonlarının patogenezi:** Aspergillozis olgularının pek çoğu infeksiyonu hava yolu ile kazanmaktadır. Hastalar bu organizma ile kolonize olarak asemptomatik kalabilir. Ağır immünsüpresyon (özellikle nötropeni), sitotoksik ilaçlar ya da kortikosteroid kullanımı gibi predispozan faktörlerin varlığında bu kolonizasyon invaziv infeksiyon ile sonuçlanabilmektedir. Önceden var olan akciğer hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis, transplantasyon ya da invaziv tüberküloz vb.) da invaziv akciğer infeksiyonuna ve/veya dissemine infeksiyona eğilim yaratır. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda solunum yollarının kolonizasyonu yaygındır; ancak çoğu olguda bu geçicidir ve infeksiyon ile sonuçlanmaz^[105,112].

Sonuç olarak; kritik hastalığı olan hastaların bakımının merkezleştirilmesinin ve yoğun bakım teknolojisindeki gelişmelerin getirdiği bazı avantajlar olduğu açıktır. Bunların başlıcaları; daha sağlıklı sürveyans, her hastaya daha çok zaman ayırabilen nitelikli hemşire ile bakım verilebilmesi, özel gereçlerle destek ve resüsitasyon olanağı ve çok özelleşmiş hekimliktir. Ancak endotrakeal tüp, üreter ve intravasküler kateterler, cerrahi drenler gibi çok sayıda yaşam kurtaran invaziv aygıt, nozokomial patojenlerle kolonize olarak iki yüzlü keskin bıçak gibi davranmakta ve zaten immün-

süprese olan ya da YBÜ koşullarında immün-süpresyon gelişen hastalarda enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Yoğun antibiyotik uygulanmış olarak YBÜ'ye alınan ya da üniteye yoğun antibiyotik tedavisi uygulanan hastaların da katkısıyla (!) yoğun bakım enfeksiyonlarının öneminin artarak süreceği ve buna paralel olarak patogeneze yönelik çalışmaların çok çeşitleneceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Steinberg SM, Nichols RL. Infections in the surgical critical care unit. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:647-59.
- Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract: The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.
- Bonten MJM. Nosocomial sinusitis. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:239-46.
- Westergren V, Berg S, Lundgren J. Ultrasonographic bedside evaluation of maxillary sinus disease in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1997;23:393-8.
- Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-83.
- Pedersen J, Schurizek BA, Melsen NC, Juhl B. The effect of nasotracheal intubation on the paranasal sinuses. A prospective study of 434 intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:11-3.
- Depoix JP, Malbezin S, Videcoq M, et al. Oral intubation v. nasal intubation in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1987;59:167-9.
- Holzappel L, Chevret S, Madinier G, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: Results of a prospective, randomized clinical study. *Crit Care Med* 1993;21:1132-8.
- Bert F, Lambert-Zechovsky N. Pathogens responsible for concurrent sinusitis and pneumonia in intensive care unit patients. *Infection* 1996;24:52-3.
- Raad II, Sabbagh MF, Caranasos GJ. Acute bacterial sialadenitis: A study of 29 cases and review. *Rev Infect Dis* 1990;12:591-601.
- Fox PC. Bacterial infection of salivary glands. *Curr Opin Dent* 1991;1:1411-4.
- Haas DW, Kaiser AB. Central nervous system infections. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:686-97.
- Simberkoff MS, Moldover NH, Rahal JJ Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. *J Lab Clin Med* 1980;95:362-5.
- Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:118-37.
- Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:301-22.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
- Osenbach RK, Loftus CM. Diagnosis and management of brain abscess. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:403-20.
- Stephan F, Yang K, Tankovic J, et al. Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:315-22.
- Bonten MJM, Bergmans DCJJ. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:211-38.
- Kollef MH, Nikolaos JS, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999;116:1339-46.
- American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. A Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-25.
- Koerner RJ. Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator associated pneumonia. *J Hosp Infect* 1997;35:83-9.
- Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulized gentamicin. *Intensive Care Med* 2002;28:426-31.
- Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
- Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. *N Engl J Med* 1969;281:1137-40.
- Penn RG, Sanders WE, Sanders CC. Colonization of the oropharynx with gram-negative bacilli: A major antecedent to nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control* 1981;9:25-34.
- Niederman MS, Merrill WW, Ferranti RD, et al. Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. *Ann Intern Med* 1984;100:795-800.
- Woods DE. Role of fibronectin in the pathogenesis of gram-negative bacillary pneumonia. *Rev Infect Dis* 1987;9:386-90.
- Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995;21:365-83.

30. Bonten MJM, Gaillard CA, van der Geest S, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated patients. A stratified, randomized, double blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1825-34.
31. Torres A, El-Ebiary M, Gonzales J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-7.
32. Hunter JD, Corry PR. Ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2002;2:148-50.
33. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: A frequent case of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982;1:242-5.
34. Garvey BM, Mc Cambly JA, Tuxen DV. Effects of gastric alkalization on bacterial colonization in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989;17:211-6.
35. Heyland DK, Cook DJ, Schoenfeld PS, et al. The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: Results of a multicenter randomized trial. *Crit Care Med* 1999;27:2399-406.
36. Bonten MJM, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in the intensive care patients. *Chest* 1994;105:878-84.
37. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001;27:503-12.
38. Kropec A, Huebner J, Riffel M, et al. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *P. aeruginosa* and *S. aureus* infections in a surgical ICU. *Intensive Care Med* 1993;19:161-5.
39. Flynn DM, Weinstein RA, Nathan C, et al. Patients' endogenous flora as a source of "nosocomial" *Enterobacter* in cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987;156:363-8.
40. Koss WG, Khalili M, Lemus JF, et al. Nosocomial pneumonia is not prevented by protective contact isolation in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2001;67:1140-4.
41. Olson B, Weinstein RA, Nathan C, et al. Epidemiology of endemic *P. aeruginosa*: Why infection control efforts have failed? *J Infect Dis* 1984;150:808-16.
42. Weist K, Pollage K, Schulz I, Rüden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:127-32.
43. Bergmans DCJJ, Bonten MJM, van Tiel FH, et al. Cross-colonization with *P. aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998;53:1053-8.
44. Stamm AM. Ventilator associated pneumonia and frequency of circuit changes. *Am J Infect Control* 1998;26:71-3.
45. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:1243-64.
46. Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
47. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus. Risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:140-7.
48. Cefai C, Richards J, Gould FK, McPeake P. An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilator equipment. *J Hosp Infect* 1990;15:177-82.
49. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Dominique MA. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *A. baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996;23:329-34.
50. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *A. baumannii*: Clinical and infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:565-7.
51. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Crit Care Med* 1998;157:531-9.
52. Palabıykoğlu İ, Ünal N, Bengisun JS, Ünsal M, Güngör S, Tulunay M. Bir reanimasyon ünitesinde 1998 yılında izlenen hastalarda primer ve sekonder trakeobronşiyal kolonizasyonların değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001;49:90-5.
53. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N. Solunum yollarının kolonizasyonu ve nozokomiyal pnömoni. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:41-5.
54. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Aşık İ, et al. Bir yoğun bakım ünitesinde gelişen mukoid fenotipte *S. maltophilia*'ya bağlı nozokomiyal pnömoniler ve trakeobronşiyal kolonizasyonlar. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;38:2985-8.
55. Peters JI, Coalson JJ. Bacterial pneumonia in adult respiratory distress syndrome. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:745-53.
56. Montgomery AB, Stager MA, Carrico C, et al. Causes of mortality in patients with the ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9.
57. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CC, et al. ARDS: A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074-8.
58. Safder A, Armstrong D. Infections in patients with neoplastic diseases. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:715-25.

59. Papazian L, Fraisse A, Gorbe L, et al. CMV. An unexpected cause of ventilator associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280-7.
60. Heining A, Jahn G, Engel C, et al. Human CMV infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.
61. Kutza AST, Muhl E, Hackstein H. High incidence of active CMV infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1076-82.
62. Dunn D, Rotstein O, Simmons R. Fibrin in peritonitis: IV. synergistic intraperitoneal infection caused by *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* within fibrin cloths. *Arch Surg* 1984;119:139-43.
63. Yeğen C. Peritonitler: Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:103-10.
64. Marin R, Ross R. The acute abdomen: An overview and algorithms. *Surg Clin North Am* 1997;1227-35.
65. Kuzu MA. İnflamasyon, sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu ve peritonitin fizyopatolojisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001;5:69-83.
66. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996;224:10-8.
67. Chung TP, Jason M, Laramie BS, Province M, Cobb P. Functional genomics of critical illness and injury. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl):51-7.
68. Fridkin SC, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:479-96.
69. Borriello SPB. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *JAC* 1998;41(Suppl C):13-9.
70. Eckel F, Huber W, Weiss W, Lersch C. Recurrent pseudomembranous colitis as a cause of recurrent severe sepsis. *Z Gastroenterol* 2002;40:255-8.
71. Wagenlehner FME, Naber KG. Hospital acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000;46:171-81.
72. Warren JW. Catheter associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22.
73. Bakır M. Üriner kateter infeksiyonlarının önlenmesi ve tedavide temel prensipler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(Ek 1):106-15.
74. Paradisi F, Corti G, Mangani V. Urosepsis in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998;14:165-80.
75. Burke JP, Zavasky DM. Nosocomial urinary tract infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:173-87.
76. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use: Infectious complications. *Intensive Care Med* 2002;28:18-28.
77. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infection in critically ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1558-60.
78. Raad I, Hanna H. Nosocomial infections related to use of intravascular devices inserted for long-term vascular acces. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:165-72.
79. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, et al. Fibronectin, fibrinogen and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988;158:693-701.
80. Öztürk R. Damar içi kateter infeksiyonları. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (editörler). *Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları*. Samsun: Simad Yayınları, 2002:225-47.
81. Goldman DA, Pier GB. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:176-92.
82. Norwood S. Catheter colonisation and catheter-related bacteremia. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:674-86.
83. Sönmez E. Damar içi kateter sepsisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:193-9.
84. Boyce JM. Coagulase negative staphylococci. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:365-83.
85. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: Incidence, risk factors and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998;114:207-13.
86. Goldman DA, Pier GB. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:176-92.
87. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:893-8.
88. Segura M, Alvarez-Lerma F, McTellado J, et al. A clinical trial on the prevention of catheter-related sepsis using a new hub model. *Ann Surg* 1996;223:363-7.
89. Anaisse E, Samonis G, Kontoyiannis D, et al. Role of catheter colonization and infrequent haematogenous seeding in catheter related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:134-7.
90. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related-infections with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: A prospective study using molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91(3B):197-205.
91. Rello J, Coll P, Net A, et al. Infection of pulmonary artery catheters: Epidemiologic characteristics and multivariate analysis of risk factors. *Chest* 1993;103:132-7.
92. Mangano R, Martin M. Safety of triple lumen catheters in the critically ill. *Am Surg* 1991;57:370-4.
93. Kruse J, Shah N. Detection and prevention of central venous catheter-related infections. *Nutr Clin Prac* 1993;8:163-5.

94. Norwood S, Jenkins G. An evaluation of triple-lumen catheter infections using a guidewire exchange technique. *J Trauma* 1990;30:706-12.
95. Sawyer RG, Pruett TL. Wound infections. *Surg Clin N Am* 1994;74:519-22.
96. Rabinowitz RP, Caplan ES. Management of infections in the trauma patients. *Surg Clin North Am* 1999;79:1373-83.
97. Mc Kinnen PS, Debra A, Goff A, et al. Temporal assesment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401-9.
98. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie MJ, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *CID* 2001;33:177-86.
99. Dean DA, Burchard KW. Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J Surgery* 1998; 22:127-34.
100. Rello J, Diaz E. Epidemiology and aetiology of fungal infection in the intensive care unit. In: Vincent JL (ed). *The Management of Fungal Infections in the Intensive Care Unit*. The Liposome Company, 1999:11-22.
101. Tekeli E. Yoğun bakım infeksiyonlarının dünü, bugünü, yarını (değişen profili). *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(Ek 1):14-34.
102. Vrioni G, Bernard PM. Molecular typing of *Candida* isolates from patients hospitalized in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;42:50-6.
103. Burnie JP, Odds FC, Lee W, Webster C, Williams JD. Outbreak of systemic *Candida albicans* in an intensive care unit caused by cross infection. *Br Med J* 1985;290:746-8.
104. Huang YC, Lin TY, Peng HL, et al. Outbreak of fungemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998;30:137-42.
105. Pittet D. Links between fungal colonization and infection. In: Vincent JL (ed). *The Management of Fungal Infections in the Intensive Care Unit*. The Liposome Company, 1999:33-42.
106. Petri MG, Konig J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
107. Rantala A, Niinikoski J, Lehtonen OP. Early *Candida* isolations in febril patients after abdominal surgery. *Scand J Infect Dis* 1993;25:479-85.
108. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9: 499-511.
109. Pittet D, Monad M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
110. Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al. The role of *Candida* spp. isolated from broncoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
111. Palabıyıkoglu İ, Oral M, Tulunay M. *Candida* colonization in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 2001;47:239-42.
112. Kaiser L, Huguenin T, Lew D, Chapuis B, Pittet D. Invasive *Aspergillus*. Clinical features of 35 proven cases at a single instution. *Medicine* 1998;77:188-94.