

# Nozokomiyal Sepsis: Risk Faktörleri, Hastanede Yatış Süresi, Ek Maliyet, Prognozu Etkileyen Faktörler ve Mortalite

Dr. Ata Nevzat YALÇIN\*

\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Nozokomiyal sepsisin patogenezi oldukça karmaşık olup, hastadan hastaya hatta organizmadan organizmaya değişiklik göstermektedir. Oldukça dinamik olarak gerçekleşen bu oluşumda belirli faktörler olayın patogenezinin her basamağına değişen bir önemle katkıda bulunmaktadır. Nozokomiyal sepsisin gelişiminde rol oynayan değişik risk faktörlerini temel olarak dört ayrı kategoride değerlendirmek olasıdır (Tablo 1) (1).

Değişik etkenler nozokomiyal sepsis oranını etkilemektedir. Bunlardan sıklığı en çok etkilediği düşünülen 5 makroepidemiolojik faktör şunlardır;

1. Sağlık kuruluşu (boyutu, eğitim verip vermediği, kanser merkezi genç/yaşlı, akut/kronik bakım),

2. Çalışılan grubun tipi (genç/yaşlı, akut/kronik bakım),

3. Zaman,

4. Hastanede yatış süresi,

5. Sağlık kuruluşundaki yer (koğuş, yoğun bakım ünitesi) (1).

Nozokomiyal sepsis olgularının oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktörlerden birisi hastanın yattığı hastanenin boyutu ve özellikleridir. Banerjee ve arkadaşları 1980 ile 1989 yılları arasında 124 merkezde yaptıkları bir çalışmada her 1000 hasta için; küçük eğitim vermeyen hastanelerde 1.3, büyük eğitim vermeyen hastanelerde 2.5, küçük eğitim hastanelerinde 3.8 ve büyük eğitim hastanelerinde 6.5 oranında primer nozokomiyal sepsis saptadıklarını ve bu oranların geçen süre içerisinde istatistiki olarak anlamlı bir biçimde arttığını bildirmişlerdir (2).

Nozokomiyal sepsis oranının artışından sorumlu en önemli faktörlerden birisi ileri yaştır (3,4). Özellikle 60 yaş üzerinde hastane infeksiyonları sıklığı artmakta, bu oran 65 yaşından sonra daha da dikkat çekici hale gelmektedir. Bu orandan altta yatan hastalıkların yüksek sıklığı, hastaneye yatan yaşlı nüfus sıklığı sorumlu tutulmaktadır. Azalmış hasta direnci, yetersiz hijyen, mobilitede azalma, zayıf beslenme özellikle yaşlı bireylerde nozokomiyal sepsis artışına katkıda bulunmaktadır (1).

Leibovici ve arkadaşları bakteriyemik bireylerde septik şokun gelişmesinde en önemli ve anlamlı risk faktörlerinden birisinin ileri yaş olduğunu bildirmişler ve gram pozitif mikroorganizmaların yol açtığı septik şokun, gram negatif mikroorganizmalarla oluşanlara göre daha ileri yaşlarda görüldüğünü ve aradaki farkın anlamlı

**Tablo 1.** Nozokomiyal Sepsiste Risk Faktörleri.

1. ALTTA YATAN DURUMLAR	2. MİKROBİYOLOJİK FAKTÖRLER	3. TEDAVİYE İLİŞKİN FAKTÖRLER	4. ÇEVRESEL FAKTÖRLER
Uç yaşlar	Mikroorganizma tipi	Hastanede yatış süresi	Ekzojen nedenler
Varolan komorbiditeler	Primer infeksiyonun yeri	Kateterler	Hemşire/hasta oranı
Altta yatan hastalıklar	Bireyin kolonizasyonu	Primer infeksiyonun tedavisinin yeterliliği	Yoğun bakım ünitelerine kabul
Hastalığın ciddiyeti	olayı	İşlemler	
Malnutrisyon	Antimikrobik direnç		

olduğunu ortaya koymuşlardır (5). Vaka/fatalite oranı da yaşla bağlantılı olup, nozokomiyal bakteriyemiler ileri yaşta sadece ölüm oranını arttırmakla kalmayıp, artan morbidite ve ek hastane masraflarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Çocuklarda ve yenidoğanlarda da nozokomiyal sepsis önemli bir problemdir. Özellikle yenidoğanlarda sıklık diğer yaş gruplarından daha fazla olup, düşük doğum ağırlığı (< 2500 gram) umbilikal kateterizasyon, hastanede kalış süresi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma, 5 gün üzerinde mekanik ventilasyon, nekrotizan enterokolit gibi risk faktörleri anlamlı bir biçimde katkıda bulunmaktadır (6).

Nozokomiyal sepsis gelişiminde mikroorganizmalar en önemli risk faktörlerini oluşturan unsurlardandır. Nozokomiyal sepsis olgularının oluşumunda sorumlu mikroorganizmanın virulansı, primer infeksiyonun geliştiği yerle birlikte etkenlerin antibiyotiklere direnç paternleri oldukça önem taşımaktadır. Nozokomiyal patojenlere özgü risk faktörleri ise diğer önemli bir husus olup Tablo 2'de gösterilmiştir (1).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastanenin diğer ünitelerine göre nozokomiyal sepsis olgularının daha fazla geliştiği bölümlerdir. Özellikle

bu ünitelerde 10 günden fazla kalınması ve üriner kateter kullanılması, üç günden fazla IV kateter kullanılması, şokun varlığı istatistiki olarak anlamlı bulunan önemli risk faktörleridir (7). Çapraz infeksiyon sıklığı (yetersiz el yıkama, asepsinin düzeyi, yoğunluk) cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması, kateterizasyon, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme, canlılığını yitirmiş dokular, drenlerin kullanılması yanında yoğun bakım ünitelerine yatan hastalarda daha sıklıkla altta yatan ciddi hastalığın varlığı, immünsüpresyon ile malnutrisyon da diğer önemli predispozan faktörlerdir (5).

Batı Avrupa'da 17 ülkeyi kapsayan bir çalışmada, nozokomiyal sepsis gelişiminde kateterizasyon, mekanik ventilasyon yanında YBÜ'de 48 saatten fazla kalma, travma ile stres ülser profilaksisinin de önemli birer risk faktörü olduğu görülmüştür (8). Yüksek oranda antibiyotik tüketimi de YBÜ'de nozokomiyal sepsis sıklığını arttırmakta, özellikle solunum yolu infeksiyonlarının önlenmesi yoluyla antibiyotik kullanımının azaltılıp, infeksiyon oranının düşürülebileceği düşünülmektedir (9).

Karaciğer, akciğer, kalp, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda nozokomi-

**Tablo 2.** Nozokomiyal Patojenlere Özgü Risk Faktörleri.

- Koagülaz negatif stafilkokoklar: Kateterler, hastanede yatış süresi, intravenöz lipid emülsiyonları,
- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*: Ciddi altta yatan hastalık, uzamış hastanede yatış süresi, kötü klinik prognoz, önceden antibiyotik kullanımı, ciddi yanık,
- Enterokoklar: Ciddi altta yatan hastalık, cerrahi girişim, yanık, antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde kalma, hastanede uzun süre yatma,
- *Candida* spp.: Üç ya da daha fazla antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, Hickman kateteri kullanımı, azotemi, başka hastaneden transfer, diare, kandidüri, kandida kolonizasyonu olayı.

yal sepsis görülme sıklığı böbrek ya da olog kemik iliği nakli gerçekleştirilenlere göre daha fazla olup, önemli birer predispozan faktör olarak nitelendirilmektedir (10).

Önceden varolan hastaya ait diğer özelliklerle birlikte, malnutrisyon, altta yatan maligniteler (hematolojik malignitelerde solid tümörlere göre 15 kat daha fazla sıklık) nozokomiyal sepsis gelişiminde önem taşıyan unsurlardır (1). Düşük serum HDL-C ve total kolesterol ile postoperatif antibiyotik uygulanması da özellikle kardiyovasküler cerrahi girişim sonrasında nozokomiyal infeksiyonlar açısından önemli risk faktörleridir (11,12).

Hastanın hastanede yatış süresi, invaziv ya da noninvaziv girişimler yanında primer infeksiyonun tedavisindeki yetersizlikler nozokomiyal sepsis oluşumuna katkıda bulunan diğer önemli risk faktörleridir (1).

Tüm bu faktörlere ek olarak sekonder bakteriyemiye neden olan değişik hastalıklarda da önemli predispozan faktörler mevcuttur (Tablo 3) ve nozokomiyal sepsis oluşumuna önemli katkıda bulunmaktadır (4).

### HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ

Hastanede yatış süresinin hesaplanması değişik hastane infeksiyonlarında en kolay ölçülebilen parametredir. Bu sürenin hesaplanmasında hastane infeksiyonları olanlar ile aynı yaş, cinsiyette, benzer hastalığı bulunan ve aynı klinikte yatan ancak hastane infeksiyonları görülmeyen hastalar arasında bir eşleştirme yapılmak suretiyle karşılaştırma yapılmasının daha doğru sonuç verdiği bildirilmektedir (13-15). Nozokomiyal sepsis olgularında ortalama hastanede ek yatış süresi değişik çalışmalarda 7-28.5 gün arasında bulunmuştur (15-20).

Karşılaştırmalı gruplarda yapılan çalışmalarda Pittet ve arkadaşları, nozokomiyal sepsis ve

kontrol grupları için hastanede yatış süresini sırasıyla 54 ile 30 gün, Valles ve arkadaşları sırasıyla 34.6 ile 6.1 gün olarak bulmuşlar ve bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0.05$ ) (18,19).

YBÜ, diğer bölümlere göre nozokomiyal sepsis sıklığının fazla olduğu yerler olup, Valles ve arkadaşlarının çalışmalarında hastanın YBÜ'ye kabulü ile nozokomiyal sepsis gelişimi arasında yaklaşık 16 günlük bir süre geçtiği belirlenmiştir (19). Bu sonuç ek yatış süresinin uzamasında ve nozokomiyal sepsis gelişmesinde YBÜ'nün önemli bir faktör olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

### EK MALİYET

Hastane infeksiyonlarının yol açtığı ek maliyet; yatak, yoğun bakım, hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik, radyolojik incelemelerle, antibiyotikler, diğer ilaçlar, sarf malzemeleri, ek cerrahi girişim giderleri ile harcanan işgücünü içermekte olup ortalama 1018-3600 Amerikan doları arasında değişmektedir (13,15,21,22).

Hastane infeksiyonlarında ek maliyet değerlendirildiğinde, üriner sistem infeksiyonlarında en az ek maliyet saptanmasına karşın, nozokomiyal sepsis olgularında ortalama 3061-40890 Amerikan doları arasında bulunmaktadır (15,17,18,20). Genel olarak ek maliyete yol açan en önemli unsurun yatak ücretleri olduğu, buna karşın ülkemizde antibiyotik ücretlerinin yüksek olması nedeniyle, maliyetin önemli bir bölümünü antibiyotiklerin oluşturduğu düşünülmektedir (15,20,22). Uygun ve etkili infeksiyon kontrol programlarının yardımıyla ek maliyeti %24-32 oranında düşürebilmek de olasıdır (15,20).

### PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Antibiyotik tedavisindeki önemli gelişmeler, kritik hastaların bakımında alınan önemli mesafelere rağmen nozokomiyal sepsiste mortalite

**Tablo 3.** Sekonder Bakteriyemilerde Predispozan Faktörler.

- PNÖMONİLER: İleri yaş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, trakeostomiler, konjestif kalp yetmezliği, aspirasyon, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, immünsüpresyon,
- ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI: İleri yaş, bayanlar, diabetes mellitus, prematür infantlar, böbrek yetmezliği, kateterizasyon, meatal kolonizasyon,
- CERRAHI YARA İNFEKSİYONLARI: Uç yaşlar, diabetes mellitus, operasyon öncesi hastanede kalış süresi, başka bir yerde infeksiyonun varlığı, zayıf cerrahi teknik.

oranı hala yüksektir (18,19,23). Nozokomiyal sepsis olgularında yüksek mortaliteye neden olan epidemiyolojik ve prognostik faktörlerin belirlenmesi de oldukça önem taşıyan bir husus olup, bu konuda yoğun çabalar sarfedilmektedir. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde univariate ve multipl lojistik regresyon analizi kullanılmaktadır. Nozokomiyal sepsiste prognozu etkileyen faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir.

#### Yaş

Yaş, nozokomiyal sepsis olgularında prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle 65 yaş ve üzerinde değişik risk faktörleri (altta yatan hastalık, kateterizasyon, hücrel ve humoral immün yanıtta azalma, vb.) nedeniyle nozokomiyal sepsis geliştiğinde mortalite oranları yüksek seyretmektedir (23-25). İleri yaş ayrıca bakteriyemik bireylerde septik şokun gelişimine katkıda bulunan önemli değişkenlerden biridir (5). İleri yaş yanında özellikle bir yaşın altında gelişen sepsis olgularında da prognoz diğer yaş gruplarına göre daha kötüdür (6).

#### Cinsiyet

Nozokomiyal sepsis olgularında cinsiyet genel olarak prognozu belirleyen bir faktör olarak ortaya konmamasına karşın, Stroud ve arkadaşları çalışmalarında enterokok bakteriyemili hastalarda cinsiyetin mortaliteden sorumlu önemli bağımsız bir belirleyici olarak ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (26).

#### Altta Yatan Hastalık

Altta yatan hastalıklar tüm nozokomiyal infeksiyonlarda prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Uzun ve arkadaşlarının gram negatif bakteriyemili hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada, geniş yanıklar, aplastik anemi, multipl miyeloma ve KLL, majör serebrovasküler hastalık ile kafa travması bulunan bireylerde mortalite oranları sırasıyla %100, %90, %85.7, %78.9 olarak bulunmuştur (27).

HIV infeksiyonlu bireylerde de cerrahi girişim, DM, politravma, böbrek transplantasyonları, malign lenfoma, kortikosteroid kullanımı, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği gibi altta yatan durumlar da prognozu etkileyen faktörlerdir (28).

Kanser ve nötropeni bulunan hastalarda özellikle *Pseudomonas* türleriyle oluşan bakteriyemi ve septik şok en önemli kötü prognostik faktörlerden birisidir. Bu bireylerde granülosit sayısındaki hızlı düzelme prognozu olumlu bir şekilde etkilemektedir (29). Birden fazla altta yatan hastalığın bulunması yanında immünyetmezlikler de prognozu olumsuz olarak etkilemektedir (25).

#### Hastanın Yattığı Bölüm

Nozokomiyal sepsisli olguların yattığı bölüm de hastanın prognozunu etkileyen önemli faktörlerdendir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde 10 günden fazla kalma mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür (7,8). Dahili ve cerrahi YBÜ'de mortalite oranları, yanık ve koroner bakım ünitelerine göre oldukça yüksek seyretmektedir (7). YBÜ'de mortaliteye katkıda bulunan faktörler ise; parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, diyaliz, önceden gerçekleştirilmiş cerrahi girişimler, önceden antibiyotik kullanımı ve şokun varlığıdır (19). Ayrıca bu ünitelerde yatan hastalarda gelişen solunum yolu infeksiyonları, diğer infeksiyonlara göre prognozu anlamlı bir biçimde olumsuz olarak etkilemektedir (30,31).

#### Ateş

Ateş de nozokomiyal sepsis olgularında prognostik önemi olan faktörlerden biridir. Ateşin olmaması, ateş olan olgulara göre prognozu daha olumsuz olarak etkilemektedir (25). Normotermi ya da hipotermi ise hastada ateşin oluşumuna katkıda bulunan endojen sitokinlere yanıtsızlığı gösteren önemli bir bulgudur.

**Tablo 4.** Nozokomiyal Sepsiste Prognozu Etkileyen Faktörler.

• Yaş,	• Mikroorganizma,
• Cinsiyet,	• Sepsisin kaynağı,
• Altta yatan hastalık,	• Septik şok,
• Hastanın yattığı bölüm,	• Uygun olmayan antibiyotik tedavisi,
• Ateş,	• Diğer (koagülopati, APACHE II skoru, vb.).

### Mikroorganizma

Nozokomiyal sepsise neden olan mikroorganizmalar da prognozu belirleyen faktörlerdendir. Polimikrobiyal bakteriyemiler, monobakteriyemilere göre daha mortal seyretmektedir (23,32). Polimikrobiyal bakteriyemiler ayrıca septik şokun prognozunu özellikle olumsuz olarak etkileyen önemli faktörlerdendir (5). Yüksek düzeyde bakteriyemi (kantitatif kan kültürlerinde) gözlenen olgularda da prognoz daha kötüdür (32).

Fungal etkenler ve gram negatif bakterilerle oluşan nozokomiyal sepsis vakalarında da mortalite oldukça yüksektir (19). Pittet ve arkadaşları nozokomiyal sepsisin prognozunu etkileyen mikrobiyolojik faktörlere ilişkin çalışmalarında, fungal infeksiyonlarda %57, gram negatif nozokomiyal sepsis olgularında %37 ve gram pozitif nozokomiyal sepsis olgularında %30 oranında mortalite saptamışlardır. Aynı çalışmada *Candida* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokok ve enterobakter türleri ile oluşan sepsiste sırasıyla %57, %47 ve %41 oranında mortalite saptanmış ve veriler mikrobiyolojik faktörlerin nozokomiyal sepsis olgularında sonucu bağımsız olarak etkilediğini ortaya koymuştur (23).

Gram pozitif mikroorganizmalarla gelişen nozokomiyal sepsis olgularında mortalite genel olarak düşüktür, ancak özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu sepsislerde mortalite anlamlı bir biçimde artmaktadır (33).

### Sepsisin Kaynağı

Sepsise yol açan kaynak da prognozu etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Solunum sisteminden kaynaklanan ya da kaynağı bilinmeyen bakteriyemiler daha mortal seyretmektedir (23, 33,34).Uzun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kaynağı bilinen gram negatif bakteriyemide mortalite %38, kaynağı bilinmeyen bakteriyemide mortalite %51 olarak bulunmuştur (p= 0.01) (27). Pittet ve arkadaşları ise primer nozokomiyal sepsis olgularında %30, sekonder nozokomiyal sepsis olgularında %43 (pnömonilerde %69, üriner sistem infeksiyonlarında %44, vb.) oranında mortalite bildirmişlerdir (23).

### Septik Şok

Nozokomiyal sepsis olgularının seyri sırasında gelişen septik şok prognozu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerdendir (5,19,24,27, 28,32-34). Septik şok gelişen hastalarda gözle-

nen %50-75 oranındaki mortalite, olayın oluşumuna katkıda bulunan faktörlerin tanımlanmasının da oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir (5).

### Uygun Olmayan Antibiyotik Kullanımı

Uygun olmayan antibiyotik tedavisi de bakteriyemik bireylerde prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (25,27,28,32). Uzun ve arkadaşları gram negatif bakteriyemilerde %37.1 olarak saptadıkları mortalitenin, uygun olmayan antibiyotik kullanımı sonrasında %54'e ulaştığını ve ayrıca özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan bireylerde oranın diğer hastalara göre arttığını saptamışlardır (27). Enterokok bakteriyemisi ile ilgili bir çalışmada, daha önce üçüncü kuşak sefalosporin veya metronidazol kullanımının prognozu oldukça kötü yönde etkilediği görülmüştür (26). *Staphylococcus aureus*'un metisiline dirençli olması da sepsiste prognozu olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür (33).

### Diğer Faktörler

Nozokomiyal sepsis olgularında prognozu etkileyen başka faktörler de vardır. DIC, multipl organ yetmezliğinin varlığı bu faktörlerin en önemlileri arasında sayılabilir (15,27). Trombositopeni ve koagülopati gelişimi de prognozu olumsuz etkilemektedir (24,33). APACHE II skorunun 15 üzerinde olması da mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerdendir (19,26). Sitokin düzeylerinin de sepsis prognozu üzerinde etkili olduğu bilinmekte, özellikle gram negatif bakteriyemilerde serum alfa-TNF ve liposakkarid düzeylerinin yüksek bulunması kötü prognozun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (34).

### MORTALİTE

Nozokomiyal sepsis, olgularda ek yatış süresi ve ekstra maliyet getirmesi yanında, önemli ölçüde de mortal seyretmektedir. Çok sayıda faktör olaya katkıda bulunmaktadır. İnfeksiyona bağlı mortalite ortalama %35 civarında olup, %12-80 arasında değişmektedir (18,23). Nozokomiyal infeksiyonların mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, infeksiyon gelişmeyen bireylere göre nozokomiyal infeksiyon gelişenlerde ölüm oranını en az iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (30).

Sands ve arkadaşları, nozokomiyal sepsis ile mortalitenin geliştiği süre arasındaki bağlantıyı araştırdıkları çalışmalarında oranın ilk 28 günde %34 ve 5. ayda %45'e ulaştığını bildirmişlerdir

(10). Conterno ve arkadaşları ise MRSA bakteriyemisinde ilk 14 günde mortaliteyi %39 olarak bulmuşlardır (33). Bu sonuçlar mortalitenin önemli bir bölümünün ilk 2-4 hafta içerisinde geliştiğini ortaya koymaktadır.

Uzun ve arkadaşları gram negatif bakteriyemilerde mortaliteyi %45 civarında bulmuşlar, özellikle şok, multip organ yetmezliği ve/veya DIC durumunda oranın, bunların bulunmadığı bireylere göre oldukça yüksek olduğunu (%74,3, %23,3,  $p < 0.001$ ) ortaya koymuşlardır (27). Leibovici ve arkadaşları ise çalışmalarında mortalite oranını septik şok gelişen ve gelişmeyen olgularda sırasıyla %80 ve %21 olarak bulmuşlar, bireye ait faktörlerin özellikle septik şokun gelişiminde önemli yeri olduğunu ortaya koymuşlardır (5).

Nozokomiyal sepsisli olgularda gözlenen yüksek mortalite oranları, risk faktörleriyle birlikte prognozu belirleyen faktörlerin etkisini bir kez daha ortaya koymaktadır. Etkili infeksiyon kontrol programlarıyla mortalite oranlarını azaltılmak de olasıdır.

#### KAYNAKLAR

- Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;512-55.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. NNIS. *Am J Med* 1991;91:86-9.
- Henderson DK. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;2587-99.
- Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Amer* 1997; 11(2):479-96.
- Leibovici L, Drucker M, Königsberger H, et al. Septic shock in bacteriemic patients: Risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:71-5.
- Moro ML, Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996;155:315-22.
- Dudek GL, Ortiz CR, La Force FM. Prevention and control of nosocomial infection in the Intensive care unit. In: Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB (eds). *Intensive Care Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996;1105-11.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive care units in Europe. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
- Bergmans DCJJ, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:527-35.
- Sands KE, Bates DW, Lanke PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA* 1997;278(3):234-40.
- Delgado Rodriguez M, Medina-Cuadros M, Martinez-Gallego G, Sillero Arenas M. Total cholesterol, HDL-cholesterol, and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(1):9-18.
- Kollef MH, Shermless L, Vlasnik J, et al. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112:666-75.
- Haley RW, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE. Estimating the extra charges and prolongation of hospitalization due to nosocomial infections: A comparison of methods. *J Infect Dis* 1980; 14:248-57.
- French GL, Cheng AFB. Measurement of the costs of hospital infection by prevalence surveys. *J Hosp Infect* 1991;18 (Suppl. A):65-72.
- Spengler RF, Greenough WB. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978;240(22):2455-8.
- Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, Von Allmen SD, McGowan JE. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: A prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981;70:1-8.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate: A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985;121:159-67.
- Pittet D, Torara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 1994;271(20):1598-601.
- Valles J, Leon C, Alvarez FL. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
- Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552-7.
- Diaz Molina C, Garcia Martin M, Bueno Cavanillas A, et al. The estimation of the cost of nosocomial infection in an intensive care unit. *Med Clin (Barc)* 1993;100(9):329-32.
- Yalçın AN, Hayran M, Ünal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. *J Chemother* 1997;9(6):411-4.
- Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.

24. Poutanen SM, Lovie M, Simon AE. Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. Eur J Clin Microb Infect Dis 1997;16:737-40.
25. Deulofeu F, Cervello B, Capell S, Marti C, Mercade V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. J Am Geriatr Soc 1998;46(1):14-8.
26. Stroud L, Edwards J, Danzig L, Culver D, Gaynes R. Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:576-80.
27. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-73.
28. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas* bacteremia with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Arch Intern Med 1996;156:2121-6.
29. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997;25:247-59.
30. Cavanillas AB, Rodriguez MG, Luque LA, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. Crit Care Med 1994;22:55-60.
31. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trovillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumoniae and mortality among patients in intensive care units. JAMA 1996;275:866-9.
32. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;690-705.
33. Conterno LO, Wey SB, Casteto A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:32-7.
34. Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. Intensive Care Med 1994;20:94-8.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Doç. Dr. A. Nevzat YALÇIN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

Doktorlar Cad. No:42

20100-DENİZLİ