

Ürogenital enfeksiyon nedeniyle kliniğimizde son 1 yıl içerisinde tedavi edilen olguların değerlendirilmesi

Evaluation of patients treated for urogenital infections in the past year at our department

Alper Gök, Okan Baş, Can Tuygun, Ufuk Öztürk, Göksel Göktuğ, Alihan Kokurcan, Sertaç Çimen, Muhammed Abdürrahim İmamoğlu

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Son bir yıl içerisinde kliniğimizde tedavi edilen ürogenital enfeksiyonlara yol açan predispozan faktörleri ve etken mikroorganizmaları tespit etmek ve ürogenital enfeksiyonları literatür eşliğinde değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Ağustos 2015 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında ürogenital enfeksiyon nedeniyle kliniğimize yatırılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek; predispozan faktörler, etken mikroorganizmalar, laboratuvar bulguları ve semptomlar kaydedildi.

Bulgular: Yaşları 9 ile 89 arasında değişen 75 olgunun 52'sinde etken mikroorganizma kültür sonucuyla tespit edilmişti. Hastalar predispozan faktörler açısından değerlendirildiğinde 66 hastanın bir ya da birden çok predispozan faktöre sahip olduğu tespit edildi. 17 hastanın ise ürosepsis nedeniyle tedavi edilmiş oldukları tespit edildi.

Sonuç: Predispozan faktörlerin varlığında ürogenital enfeksiyon gelişimi kolaylaşmaktadır. Bu enfeksiyonlar erken dönemde gerekli tedavi uygulanmadığında hızla ürosepsise ilerleyebilmektedir. Dolayısıyla predispozan faktörlere sahip komplike üriner sistem enfeksiyonları tespit edildiğinde hızla uygun tedaviler uygulanmalı ve ürosepsis gelişiminin önüne geçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ürogenital sistem, Üriner kanal enfeksiyonları, Sepsis

Abstract

Objective: To identify predisposing factors and microorganisms which are the causes of urogenital infections in the past year at our department and to assess urogenital infections with the literature.

Material and Methods: The datas were recorded of patients who were treated for urogenital infections between 2015 August and 2016 August in terms of predisposing factors, microorganisms and symptoms.

Results: The ages of patients ranged from 9 to 89. Causative microorganisms were detected in 52 patients by culture results. 66 patients had one or more predisposing factor. It was detected that 17 of our patients were treated for urosepsis.

Conclusion: Predisposing factors can facilitate development of urogenital infections. These infections can rapidly turn to urosepsis if patients do not treated properly. So, patients with predisposing factors should be treated rapidly with proper treatment to prevent development of urosepsis.

Keywords: Urogenital system, Urinary tract infection, Sepsis

Geliş tarihi (Submitted): 20.09.2016

Kabul tarihi (Accepted): 18.11.2017

Yazışma / Correspondence

Alper Gök, Başasistan
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Tel: 0312 596 20 00

GSM: 0532 603 11 81

E-mail: alper_gok@hotmail.com

Giriş

Ürogenital enfeksiyonlar; toplum kökenli ve hastane kökenli enfeksiyonların en sık gözlenenlerinden olup, asemptomatik bakteriüriden ürosepsise ve hatta ölüme kadar varabilen durumlara yol açabilmektedirler(1,2). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 7 milyon civarında insan bu enfeksiyonlar nedeniyle doktora başvurmakta- dır ve toplum kökenli enfeksiyonlar için reçetelenen anti- biyotiklerin %15'inin nedenini ürogenital enfeksiyonlar oluşturmaktadır (3). Hastane kökenli enfeksiyonların ise yaklaşık % 40'ı ürogenital enfeksiyonlardır ve bu enfek- siyonların büyük çoğunluğu kateter kaynaklıdır. Hastane kökenli enfeksiyonlara neden olan bakteri suşları antibi- yotiklere daha sık direnç göstermektedirler(4). Artmış antibiyotik direncinin sebebi florokinolon ve sefalospo- rinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereğinden fazla kullanımlarıdır(5). Bu durum ise ürolojik cerrahi geçirecek hastalar ve prostat biopsisi uygulanacak erkek- ler için bir tehdit oluşturmaktadır. Önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde sadece birkaç yeni antibiyotığın piyasaya çık- cağı göz önünde bulundurulduğunda, elimizdeki mevcut antibiyotiklerin temkinli kullanımının önemi daha iyi anlaşılabilir.

Ürogenital enfeksiyonlar; nonkomplike enfeksiyon- lar, komplike enfeksiyonlar ve ürosepsis olarak gruplan- dırılmaktadır. Bu ayırım üriner sistemde altta yatan bir patoloji ve/veya sistemik başka hastalıkların olup olma- dığına bakılarak yapılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonunu komplike edebilecek bazı ürogenital risk faktörleri; üre- teral obstrüksiyon (taş, striktür), nörojen mesane, üretral kateter bulunması iken ekstra ürogenital risk faktörleri ise; diyabet, immünsüpresyon, erkek cinsiyet ve hamile- liktir. Ürosepsis ise ürogenital sistemden kaynaklanan bir enfeksiyon hastalığı nedeniyle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularının ortaya çıkması durumu- dur. SIRS bulguları; vücut ısısının >38 °C veya <36 °C, kalp tepe atım hızının >90 , solunum hızının >20 /dakika, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, beyaz küre sayısının >12.000 veya <4.000 olmasıdır. Bu bulgulardan en az ikisinin üriner enfeksiyona eşlik ediyor olması ürosepsis olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde son bir yıl içe- risinde ürogenital enfeksiyon nedeniyle tedavi edilen hastaların predispozan faktörler ve etken mikroorganiz-

malar yönünden gözden geçirilmesi ve ayrıca ürogenital enfeksiyonların tedavi yaklaşımlarının literatür eşliğinde özetlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Ağustos 2015- Ağustos 2016 tarihleri arasında üro- genital enfeksiyon nedeniyle Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji kliniğine yatırıl- an hastaların dosyaları geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, predispozan faktörler ve etken mikroorganizmalar yö- nünden incelendi. Hastalarda predispozan faktörler ola- rak; taş, benign prostat hiperplazisi, üreteropelvik darlık, nörojen mesane, toplayıcı sistemde tümör, üretral kateter varlığı, yaş ve diyabet var ise kayıt edildi. Tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde tüm hastalardan kan ve idrar kültür- leri gönderilmiş idi. Etken mikroorganizmaların tespiti açısından bu sonuçlar kaydedildi. Ayrıca ürosepsis nede- niyle tedavi edilmiş olan hastaların teşhisi açısından, kli- nik belirti ve bulguların (kalp atım hızı, solunum sayısı, ateş) yanı sıra hemogram tahlilinde beyaz küre sayıları da kaydedildi.

Bulgular

Ürogenital enfeksiyonlu 75 olgunun yaşları 9 ile 89 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 41,6 idi. Has- taların 11'i kadın (%14,6), 64'ü ise erkekti (%85,3). En- feksiyon nedeniyle hospitalize edilen hastaların 6'sında (%8) akut piyelonefrit, 13'ünde (%17) akut prostatit ve 4'ünde (%5) epididimoorşit tanısı mevcut idi. Hastalar predispozan faktörler açısından değerlendirildiğinde 66 hastanın bir ya da birden çok predispozan faktöre sahip olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 39'unda bir tane predis- pozan faktör var iken, 27'sinde birden fazla predispozan faktör olduğu görüldü (tablo 1).

Hastalarımızın 52'sinin idrar kültüründe üreme tes- pit edildi. Kültür sonuçlarına göre hastaların 47' sinde (%90,3) gram negatif mikroorganizma tespit edilirken, 5 hastada (%9,7) gram pozitif mikroorganizma ürediği tes- pit edildi (tablo 2).

Kültür neticesinde üreme tespit edilen hastaların kli- nik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde 17 hastada sis- temik inflamatuvar yanıt sendromu geliştiği yani bir başka deyişle ürosepsis nedeniyle tedavi almış oldukları tespit edildi. Tüm hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ürogenital enfeksiyonlu hastalarda tespit ettiğimiz predispozan faktörler

Predispozan faktör	N	%
Taş	36	48
Yaş (>65)	26	34
Üretral kateter	21	28
BPH	19	25
Mesane tümörü	9	12
Diabet	6	8
Üretral darlık	5	6
Üreteral stent	2	2
Nörojen mesane	2	2
Üst üriner sistem transizyonel hücreli tümörü	1	1
Üreteropelvik bileşke darlığı	1	1

Tartışma

Ürogenital enfeksiyonlar, predispozan faktörlerin varlığında daha sık olarak gözlenirler (6). Toplum kökenli ürogenital enfeksiyonlar için predispozan faktörler; BPH, taş ve konjenital anomali gibi hastalıklar iken, hastane kökenli enfeksiyonlar için kateter uygulamaları ve ürolojik manüplasyonlardır (6,7). Ürogenital enfeksiyonlar asemptomatik bakteriüriden sepsis gibi zaman zaman mortal olabilen klinik durumlara yol açabilmektedir.

Asemptomatik bakteriüri (ABU) toplumda sıkça gözlenmektedir. Premenapozal dönemdeki kadınların %1-5'inde, gebelerin %2-10'unda, yaşlı kadınların %4-19'unda ABU gözlenirken, genç erkeklerde ise oldukça nadir oranlarda gözlenmektedir. Klinik çalışmalar ABU'nin süperenfeksiyona yol açabilecek semptomatik idrar yolu enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir. ABU üriner yakınması olmayan kişilerin orta akım idrar örneğinde kadınlar için iki ardışık örnekte 10^5 koloni/ml bakteri üremesi, erkekler için ise bir örnekte üreme olmasıdır. Örnekte üreaz pozitif bakteri üremesi durumunda (örn. *Proteus mirabilis*) üriner sistem, taş varlığı açısından görüntülenmelidir. Bu durum dışında ABU için rutin görüntüleme gereksizdir. Randomize kontrollü çalışmalar kadınlarda ve pediatrik popülasyonda ABU tedavisinin semptomatik idrar yolu enfeksiyonu gelişimini arttırdığını göstermektedir (8). Ancak gebe kadınlarda durum farklıdır. ABU gebelerde artmış semptomatik idrar yolu enfeksiyonu ve piyelonefrit riski ilişkilidir. Bu yüzden gebelerde ABU tedavi edilmelidir. Ayrıca kontrolsüz diabete sahip hasta-

larda ve ürolojik girişim uygulanacak hastalarda da ABU tedavi edilmelidir.

Akut nonkomplike sistitte ise antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bu durumda kadınlarda uygulanabilecek tedavi; tek doz 3 gram fosfomisin ve 5 gün boyunca kullanılacak 100 mg nitrofurantoin iken erkeklerde 7 gün süreyle florokinolon ve trimetoprim sülfametaksazoldür. Akut piyelonefrit; bulantı-kusma, yan ağrısı, yüksek ateş ve kostovertebral aç hassasiyeti gibi semptomlara yol açabilen bir ürogenital sistem enfeksiyonudur. Semptomların şiddetli olmadığı akut piyelonefrit vakalarında 10-14 günlük oral antibiyoterapi genellikle yeterlidir. İlk basamak tedavide florokinolonlar uygun seçeneklerdir. Ayrıca 3. Kuşak sefalosporinler (örn. Sefpodoksim proksetil, seftibuten) florokinolonlara alternatif oral antibiyotiklerdir. Oral antibiyoterapinin uygun olmadığı ciddi akut piyelonefrit vakalarında ise parenteral tedavi daha uygun olacaktır. Ancak bulantı kusma şikayetleri geçtikten ve genel durum düzeldikten sonra oral antibiyoterapiye geçilerek 1-2 hafta devam edilmesi gerekir. Kliniğimizde 6 hasta akut piyelonefrit nedeniyle uygulanan parenteral tedaviyi takiben genel durumlarının düzelmesi üzerine oral antibiyotik kullanmak üzere taburcu edildiler.

Akut epididimit genellikle tek taraflı olarak gözlenir. 35 yaş altındaki seksüel aktif erkeklerde epididimit etkeni genellikle cinsel yolla bulaşan hastalıklar iken daha yaşlı erkeklerde etken sıklıkla *E. Coli* ve enterokoklardır. Üretral sürüntü kültürü ve idrar kültürü sonuçlarına göre epididimit tedavisi sürdürülmelidir. Epididimit tedavi edilmediğinde enfeksiyon testise yayılabilir (epididimoorşit). Tüberküloz, brusella ve kriptokok gibi mikroorganizmalar daha nadir olmak üzere epididimoorşit etkeni olabilir. 4 hastamız epididimoorşit tanısı ile hospitalize edilmişlerdi ve uygun parenteral antibiyotik tedavisiyle klinik tabloda düzelmeye sağlandı.

Bakteriyel prostatit, prostat dokusunda enflamasyon ve enfeksiyon ile karakterize akut ve kronik olarak gözlenebilen bir ürogenital enfeksiyondur. Kronik bakteriyel prostatit teşhisi için semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması gerekmektedir. Kronik bakteriyel prostatit durumunda tercihen bir florokinolon en az 4 hafta verilmelidir. Florokinolonlara karşı direnç olması durumunda ise 4-12 hafta uygulanabilecek trimetoprim uygun olacaktır. Akut bakteriyel prostatit ciddi bir enfeksiyondur

ve tedavisi için genellikle geniş spektrumlu, parenteral antibiyotikler (geniş spektrumlu penisilinler, florokinolonlar, sefalosporinler) kullanılır. Akut prostatitli hastaların yaklaşık %10'u üriner retansiyona girmektedir ve bu hastalara suprapubik sistostomi kateteri takılması uygun yaklaşımdır. Prostat apsesi gelişimi de akut prostatitin bir diğer komplikasyonudur. Apse çapı 1 cm den küçük ise konservatif tedavi, 1 cm den büyük ise apse drenajı uygun tedavi seçenekleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat biopsisi sonrası akut prostatit gelişme ihtimali 1991'den 2007'ye geldiğinde %0,4'ten %1,2'ye yükselmiştir. Bu artışın sebebi florokinolon rezistan E.coli ve ESBL pozitif mikroorganizmalar olarak görülmektedir (9).Kliniğimizde tedavi edilen 13 akut prostatit vakasının tamamı prostat biopsisi sonrası gelişmişti. Akut prostatit gelişen bir hastamızda akut üriner retansiyon nedeniyle suprapubik sistostomi kateteri takılması gerekmişti. Tüm hastalarımızın uygun antibiyoterapi sonrası genel durumu düzelmişti. Prostat biopsisi sonrası akut prostatit gelişme riskini azaltmak için uygulanan yaklaşımlardan birisi işlem öncesi rektal lavman kullanımımızdır. Bir anket çalışmasının sonuçları ürologların %81'inin biyopsi öncesi rutin olarak rektal lavman kullandıklarını göstermektedir (10). Ancak rektal lavman kullanımının biyopsi sonrası enfeksiyon oranlarını azalttığına dair sonuçlar çelişkilidir. Lindert ve ark. yaptıkları çalışmada lavman kullanımının biyopsi sonrası enfeksiyon gelişimini azalttığı, Carey ve ark. ise lavman kullanımının enfeksiyon gelişimini etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır (11,12). Disposable ve reusable biyopsi iğnelerinin biyopsi sonrası enfeksiyon oranları üzerine etkilerini inceleyen Tuncel ve ark. disposable biyopsi iğneleri ile yapılan prostat biopsileri sonrasında daha az oranda enfeksiyon geliştiğini gözlemişlerdir (13). Povidon-iodinin ise biyopsi sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda etkili olabileceği gösterilmiştir (14,15). Amerikan Üroloji Cemiyeti prostat biopsisi uygulanacak tüm hastalara işlem öncesi antibiyotik profilaksisi önermektedir. Bu amaçla kullanılacak farmakolojik ajanlar; florokinolonlar ve 1./2./3. kuşak sefalosporinler olarak belirtilmektedir. Bunlara alternatif olarak trimetoprim sülfometaksazol, aminoglikozitler ve aztreonam da kullanılabilir. Antibiyotik profilaksi süresinin 24 saatten daha az olması önerilmektedir. Son yıllarda artan

Tablo 2. Kültür sonucuyla elde edilen mikroorganizmalar

Etken mikroorganizma	N	%
Gram negatif bakteriler (%90,3)		
<i>Escherichia coli</i>	24	% 46,1
<i>Enterobakter</i> türleri	9	% 17,3
<i>Klebsiella</i> türleri	5	% 9,6
<i>Pseudomonas</i> türleri	5	% 9,6
<i>Proteus</i> türleri	3	% 5,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	% 2
Gram pozitif bakteriler (%9,7)		
<i>Kocuria Kristinae</i>	1	% 2
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	% 7,7

florokinolon direnci nedeniyle hedefe yönelik antibiyotik profilaksisi uygulayabilmek için rektal sürüntü kültürü sonuçları da faydalanılabilecek alternatifler arasındadır.

Ürosepsis tanısı ürogenital enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (ateş/hipotermi, taşikardi, takipne, lökositoz/lökopeni) bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulur. Sepsis görülme oranları her geçen yıl daha da artmaktadır. Ancak sepsise bağlı ölüm oranlarının 1995'ten 2000 yılına geldiğinde %27'den %17'ye düştüğü görülmektedir (16). Sepsis için en sık etken mikroorganizma gram pozitif bakteriler iken ürosepsis için halen gram (-) bakterilerdir. Ürosepsis sıklığı nörojen mesane, taş, üriner obstrüksiyon ve konjenital üropati gibi predispozan faktörlerin varlığında artmaktadır. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlar nedeniyle gelişen ürosepsis sonrası ölümün en sık nedeni septik şoktur. Septik şoktaki hastalarda mortalite oranı %20-40'tır. Sepsis gelişiminin önlenmesinde uyulması gereken kurallar; hastanede kalış sürelerinin kısa tutulması, gereksiz kate-

Tablo 3. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	N	%
Yüksek ateş (> 38°C)	69	% 92
Hipotermi (< 36°C)	3	% 4
Taşikardi	15	% 20
Takipne	4	% 5
Hipotansiyon	4	% 5
Bulantı-kusma	6	% 8
Kostovertebral açığı hassasiyeti	6	% 8
Lökositoz (WBC>12.000)	66	%88
Lökopeni (WBC<4.000)	3	% 4

ter kullanımından kaçınmak, multirezistan organizmalar ile enfekte hastaların izole edilmesi, rezistan organizma türlerinin gelişimini önlemek için akılcı antibiyotik kullanımınıdır (17).

Ürosepsisin tedavisinde sıvı ve elektrolit replasmanı uygulanması oldukça önemlidir. Doku oksijenizasyonunun sağlanması ve sürdürülebilmesi için volüm ekspansiyonu ve vazopressör tedaviler oldukça etkili olabilmektedir. Adrenal ve pitüiter yetmezliği olan hastalarda hidrokortizon uygulanması faydalı bulunmuştur. Diabetik hastalarda ise sıkı glikoz kontrolü sepsis kaynaklı mortalitenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Ürogenital enfeksiyon nedeniyle takip ettiğimiz 17 hastamızda SIRS bulguları mevcut idi. Ürosepsisli bu 17 hastamıza uygun parenteral antibiyotik ve yaşam desteği uygulandı ve hastalarımızın hiçbirinde mortalite gelişmedi.

Predispozan faktörlerin varlığında ürogenital enfeksiyon gelişimi kolaylaşmaktadır. Bu enfeksiyonlar erken dönemde gerekli tedavi uygulanmadığında hızla ürosepsise ilerleyebilmektedir. Dolayısıyla predispozan faktörlere sahip komplike üriner sistem enfeksiyonları tespit edildiğinde hızla uygun tedaviler uygulanmalı ve ürosepsis gelişiminin önüne geçilmelidir.

Kaynaklar

1. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29:539-52.
2. Gülcan A, Çelik G, Gülcan E, Cansever Z, Aladağ DM. İdrar yolu enfeksiyonu şüpheli hastalarda tam idrar analizi ve kültür sonuçlarının performans değerlendirmesi. *Abant Med J* 2012;2:61-64.
3. Mazulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2012;168:1720-2.
4. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. PEP and PEAP study investigators; European Society of Infections in Urology. *Eur Urol* 2007;51:1100-11.
5. Cassier P, Lalechere S, Aho S, et al. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M B-lactamase-producing *Escherichia coli*: a case control study in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1746-51.
6. Dökmetaş İ, Bakır M, Bakıcı MZ, Yalçın AN. Ürosepsis: 41 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik* 1995; 1:20-22.
7. Persky L, Liesen D, Bienvenido Y. Reduced urosepsis in a

veterans hospital. *Urology* 1992;29:443-5.

8. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771-7.
9. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186:1830-1834.
10. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology* 1998;53:644-646.
11. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164:76-80.
12. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001;166:82-85.
13. Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, Aydın O, Tekdogan U, Atan A. Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy? *Urology* 2008;71:1024-1027. discussion 1027-1028.
14. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189:1326-1331.
15. Kanjanawongdeengam P, Viseshsindh W, Santanirand P, Prathombutr P, Nilkulwattana S. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1621-1626.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Sollet JP, Cochard JF, Cohen Y, Nitenberg G. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2004;30:837-43.
17. Carlet J. Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. *Arnette Ed Paris* 1994: p. 41-53.