



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE *ACINETOBACTER BAUMANNII*
ETKENLİ VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HASTALARINDA,
SEKONDER BAKTERİYEMİ RİSK FAKTÖRLERİ VE
MORTALİTE PREDİKTÖRLERİ**

Dr. Sevda ÖZDEMİR AL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe ERTÜRK

UZMANLIK TEZİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

RİZE-2021

Her Hakkı Saklıdır

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerini her fırsatta hoş götü ile aktaran, tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan, her defasında farklı yönleri görmemi sağlayarak her daim destek veren yol göstericim, tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Ertürk' e,

Uzmanlık eğitimim süresince tıp bilimi ve hayatın diğer birçok alanında bilgi ve tecrübelerini aktararak hayatıma değer katan pek değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Uğur Kostakoğlu' na ve Dr. Öğr. Üyesi İ. Esen Yıldız' a

En önemli anlarımda hep yanımda olan güzel aileme,

İhtisasım ve tez yazım süreci boyunca her fırsatta desteğini esirgemeyen, beni her fırsatta yüreklendiren ve hep yanımda olan biricik eşim Hikmet Al' a ve hayatıma güneş gibi doğan, en güzel zamanlarından çalarak çalışmamı tamamladığım, biriciğim Yusuf Al' a sonsuz teşekkürler...

Dr. Sevdâ ÖZDEMİR AL

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter Baumannii* Etkenli Ventilatör İlişkili Pnömoni Hastalarında, Sekonder Bakteriyemi Risk Faktörleri ve Mortalite Prediktörleri

Sevda ÖZDEMİR AL

Acinetobacter türleri yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen kritik hastalardaki ventilatör ilişkili pnömonide (VİP) yaygın olarak görülen, çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilerdir. Son yıllarda YBÜ' lerde VİP ve hastanede gelişen pnömoni (HGP) tanı, tedavi yöntemleri ve koruma tedbirlerinde önemli ilerlemeye rağmen YBÜ' de en yaygın ve ölümcül nozokomiyal enfeksiyonlar olmaya devam etmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde VİP hastalarında genellikle, prognozu önemli ölçüde kötüleştirebilecek *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişir. Hangi hastalarda bakteriyemi gelişeceği veya hangi hastalarda mortal sonlanacağı konusu açık değildir. Araştırmamızda *Acinetobacter* VİP hastaları bakteriyemi değişkenine ve mortalite değişkenine göre gruplandırılarak, bakteriyemi risk faktörleri ve mortalite prediktörlerinin saptanması amaçlanmıştır. Böylelikle hastalar tanı almadan önce tahmin edilerek erken ampirik tedavi ile prognozun iyileştirilmesi sağlanabilir.

Çalışma hastanemiz üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde Ocak 2014- Temmuz 2019 tarihleri arasında *Acinetobacter* etkenine bağlı VİP tanısı konmuş hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamızda dahil etme kriterlerine uyan 214 hastanın 231 atağı değerlendirildi. Hastalar bakteriyemi ve mortalite değişkenine göre ikişer gruplar halinde ele alınarak karşılaştırıldı.

Ventilatör ilişkili pnömoni grubunda 125 atak, VİP' e sekonder bakteriyemi grubunda 106 atak değerlendirildi. Tüm ataklar geç başlangıçlı (entübasyondan en az 4 gün sonra başlayan) VİP idi. Atakların % 54.1' inin (n = 125) bakteriyemi yapmadığı, % 45.9' unun (n = 106) VİP' e sekonder bakteriyemi olduğu saptandı. Atakların yaş ortanca düzeyi ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Bakteriyemi grubunda periferik venöz kateter kullanım oranı ve total parenteral nütrisyon (TPN) kullanım oranı bakteriyemi olmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile p = 0.001, p < 0.001) Bakteriyemi grubundaki APACHE-II skor ortanca değeri, bakteriyemi olmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 28 ve 24, p < 0.001). Bakteriyemi olmayan gruptaki SOFA 1 ortanca değeri (YBÜ kabul günündeki SOFA değeri) bakteriyemi grubundan

farklı bulunmamıştır (sırası ile 6 ve 5, $p = 0.173$). Charlson indeksi dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı

Mortalite değişkenine göre yapılan analizlerde, ölen hasta grubunda 112, yaşayan hasta grubunda 119 atak değerlendirildi. Ölen grubun yaş ortanca düzeyi, yaşayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 78 ve 69 yıl, $p < 0.001$), benzer şekilde erkek cinsiyet oranı ölen hasta grubunda daha fazla idi (sırası ile % 72.3 ve % 53.6, $p = 0.003$). Ölen hasta grubunun hastanede kalış süresi ortanca düzeyi, yaşayan grubun hastanede kalış süresinden anlamlı yüksek bulundu (sırası ile 59 ve 40 gün, $p < 0.001$). Benzer şekilde, yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri, anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 39 ve 29.5 gün, $p = 0.006$). Ölen hasta grubunun periferik arteriyel kateter kullanım oranı, yaşayan hasta grubunun oranından anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile % 83 ve % 94.1, $p = 0.008$). Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) kullanım oranı, ölen hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile % 10.1 ve % 1.8, $p = 0.008$). Benzer şekilde steroid kullanım oranı, ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu (sırası ile %8.5 ve %0, $p=0.002$). Ölen hasta grubunda APACHE-II, SOFA 2 (tanı tarihindeki SOFA değeri) ve Charlson skorlarının anlamlı olduğu saptandı. APACHE-II skorunun 22 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 97.3, özgüllüğü % 41.2, pozitif prediktif değer (PPD): % 60.9 ve negatif prediktif değer (NPD): % 94.2 olarak saptandı. SOFA 2 skorunun 8 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 70,6, PPD: % 54 ve NPD: % 52.1 olarak saptandı. Charlson skorunun 4 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 74.1, özgüllüğü % 52.1, PPD: % 58.7 ve NPD: % 64.9 olarak saptandı.

Sonuç olarak *Acinetobacter* etkeni ile VİP gelişen hastalarda tahmin edildiği gibi TPN ve venöz kateterizasyon bakteriyemi gelişmesi için risk faktörü olarak saptandı. VİP hastalarında bakteriyemi olması, immünsupresyon varlığı, yaş ve yoğun bakımda kalış gün sayısı arttıkça mortalite artarken, periferik arter kateterizasyonu koruyucu faktör olarak değerlendirildi. Ayrıca mortalite tahmin skorlarında, APACHE-II skorunun > 22 , tanı tarihindeki SOFA skorunun > 8 , Charlson skorunun 4 ve üzeri olmasının mortalite için bağımsız prediktör olabileceği düşünüldü.

2021, 79 sayfa

Anahtar Kelimeler *Acinetobacter türleri, mortalite, risk faktörü, ventilatör ilişkili pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoniye sekonder bakteriyemi*

ABSTRACT

Ventilator-Associated Pneumonia Due to *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units: Secondary Bacteremia Risk Factors and Predictors of Mortality

Sevda OZDEMIR AL

Acinetobacter baumannii is a multidrug resistant (MDR), gram-negative bacterium commonly implicated in ventilator associated pneumonia (VAP) in critically ill patients hospitalized in intensive care units (ICUs). In recent years, ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia (HAP) in ICUs, despite significant progress in diagnosis, treatment and protection measures, also continues to be the most common and lethal nosocomial infections. Patients in the intensive care unit with VAP often subsequently develop *Acinetobacter* bacteremia, which may significantly worsen outcomes. It is not clear which patients will develop bacteremia or which patients will have a mortal outcome. In our study, we aimed to determine bacteremia risk factors and mortality predictors by grouping *Acinetobacter* VAP patients according to bacteremia variable and mortality variable. Thus, patients will be predicted before diagnosis and prognosis will be improved with early empirical treatment. The study was carried out retrospectively on the patients diagnosed with *Acinetobacter* spp. VAP between 1st of January 2014 and 30th of June 2019 in the tertiary intensive care unit of our hospital. In our study 231 attacks of 214 patients which recieved our inclusion and exclusion criteria were assessed. Patients were grouped according to bacteremia and mortality variables.

In our study, 125 attacks in the VAP group (control) and 106 attacks in the group bacteremia secondary to VAP (case) were evaluated. All attacks were VAP with late onset (starting at least 4 days after intubation). A total of 231 attacks were included in the study: 125 attacks in group VAP (VAP with positive sputum for *Acinetobacter* spp.) and 106 attacks in group secondary bacteremia (VAP with positive sputum and blood culture for *Acinetobacter* spp.). In all 231 attacks, VAP with positive sputum for *Acinetobacter* spp. was defined as late onset (developed more than 4 days after initiation of mechanical ventilation). Accordingly, in the comparison of bacteremic and nonbacteremic attacks, 54.1 % (n = 125) were found to be nonbacteremic, 45.9 % (n = 106) were found to be bacteremia secondary to VAP. The median age and gender distribution of the attacks were

similar. Peripheral venous catheter usage rate and on total parenteral nutrition rate were significantly higher in the bacteremia group than the group nonbacteremia ($p = 0.001$, $p = 0.000$). The median values of APACHE-II score in the nonbacteremia group were found to be significantly lower than in the bacteremia group (24 vs. 28, $p < 0.001$). The median SOFA score on admission to the ICUs of the patients in both groups were mostly statistically similar (6 vs. 5 $p = 0.173$), as well as charlson index distribution was similar.

In the analyzes performed according to the mortality variable, 112 attacks in nonsurviving patients and 119 attacks in surviving patients were evaluated. The median age of the nonsurviving patient group was significantly higher than that of the surviving group (78 vs. 69 years, $p < 0.001$), similarly, the male gender ratio was higher in the nonsurvival group (72.3 % vs. 53.6 %, $p = 0.003$). The median hospital length of stay in the nonsurviving group was found to be significantly higher than the surviving group (59 vs. 40 days, $p < 0.001$). Similarly, the median ICU length of stay was significantly higher (39 vs. 29.5 days, $p = 0.006$). The rate of peripheral arterial catheter usage in the nonsurviving group was found to be significantly lower than that of surviving patients (83 % vs. 94.1 %, $p = 0.008$). The rate of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) usage was significantly higher in the nonsurviving patient group (10.1 % vs. 1.8 %, $p = 0.008$). Similarly, the rate of steroid usage was found to be significantly higher in nonsurviving patients (8.5 % vs. 0 %, $p = 0.002$). The sensitivity of APACHE-II score (on first positive sputum culture for *Acinetobacter* spp. culture in VAP group and on first positive blood culture for *Acinetobacter* spp. culture in bacteremic group) above 22 for mortality sensitivity was 97.3 %, specificity was 41.2 %, positive predictive value (PPV) was 60.9 % and negative predictive value (NPD) was 94.2 %. The sensitivity of SOFA 2 score (on first positive sputum culture for *Acinetobacter* spp. culture in VAP group and on first positive blood culture for *Acinetobacter* spp. culture in bacteremic group) above 8 for mortality sensitivity was 83 %, specificity was 70.6 %, PPV was 54 % and NPD was 52.1 %. The Charlson score of 4 and above had sensitivity of 74.1 %, 52.1 % specificity, 58.7 % PPV and 64.9 % NPV for mortality.

As a result, total parenteral nutrition and venous catheter were identified as risk factors for the development of bacteremia in *Acinetobacter* VAP patients. While the presence of bacteremia, immunosuppression, age and ICU length of stay were found to be risk factors for ICU mortality, peripheral arterial catheterization was evaluated as a protective factor. In addition, severity of disease (APACHE > 22 and SOFA > 8 and the

Charlson score ≥ 4) was thought to be independent predictors for mortality in our critically ill population.



2021, 79 pages

Keywords: *Acinetobacter spp., bacteremia secondary to ventilator associated pneumonia, mortality, risk factor, ventilator associated pneumonia.*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Acinetobacter</i> Türleri	4
2.1.1. Tarihçe ve Sınıflandırma	4
2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.4.1. Biyofilm Oluşumu	7
2.1.4.2. Dış membran protein A (Omp A).....	7
2.1.4.3. K1 kapsül	7
2.1.4.4. Siderofor aracılı demir şelat sistemleri	7
2.1.4.5. Fimbria.....	7
2.1.5. Virülans Faktörleri.....	7
2.1.5.1. Hücre Yüzey Özellikleri	7
2.1.5.2. Protein Sekresyonu	8
2.1.5.3. Adezyon ve Biyofilm Oluşturma.....	8
2.1.5.4. Metal Kazanım Mekanizmaları	8

2.1.5.5. Quorum Sensing (QS) Mekanizması	9
2.1.6. <i>Acinetobacter</i> Türlerinde Duyarlılık.....	9
2.1.7. Antimikrobiyal direnç mekanizmaları	10
2.1.8. Antimikrobiyal Direnç Tanımları	12
2.1.9. Tedavi	12
2.1.9.1. β -Laktam Antibiyotikler	12
2.1.9.2. β -Laktamaz İnhibitörleri	13
2.1.9.3. Aminoglikozidler	13
2.1.9.4. Tigesiklin	13
2.1.9.5. Polimiksinler	14
2.1.9.6. Kombinasyon Tedavileri.....	14
2.2.1. Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP)	15
2.2.2. Etiyoloji	15
2.2.3. Patogenez ve Risk Faktörleri	16
2.2.4.1. VİP Tanısı	17
2.2.4.2. Alt Solunum Yolu Örneklemeleri.....	18
2.2.4.3. VİP Tanısında Biyolojik Belirteçler	19
2.2.5. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru.....	19
2.2.6. Ventilator İlişkili Pnömoninin Önlenmesi	20
2.2.7. Mortalite ve Skorlar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği	22
3.2. Çalışmanın Tasarımı ve Planı	22
3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	22
3.4. Çalışma Protokolü.....	23
3.5. Çalışmanın İçeriği ve Gruplar.....	25
3.6. İstatistik.....	26

4.	BULGULAR.....	28
5.	TARTIşMA	43
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
6.1.	Sonuçlar	55
6.2.	Öneriler	56
	KAYNAKLAR	58
	ÖZGEÇMİş	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Grupların Oluşturulması	26
Şekil 2. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalite Tahmin ROC Eğrileri.....	41
Şekil 3. APACHE-II Skorunun Bakteriyemi Tahmin ROC Eğrisi.....	42



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. HGP/VİP Gelişimine Yol Açan Risk Faktörler.....	16
Tablo 2. HGP/VİP Hastalarında Mortaliteyi Artıran Risk Faktörleri.....	17
Tablo 3. HGP/VİP Hastalarında Çok İlaça Dirençli Mikroorganizmalarla Etkin Olarak Karşılaşılmasında Rol Oynayan Risk Faktörleri.....	17
Tablo 4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)	20
Tablo 5. VİP' in Önlenmesi İçin Özet Öneriler.....	20
Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri	28
Tablo 7. Hastaların Klinik Özellikleri	29
Tablo 8. Hastaların Risk Faktörleri.....	29
Tablo 9. Hastalık Şiddeti Skorları.....	30
Tablo 10. Laboratuvar Değerleri	31
Tablo 11. Atakların Demografik Özelliklerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması	32
Tablo 12. Atakların Risk Faktörlerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması	32
Tablo 13. Hastalık Şiddeti Skorlarının Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması	33
Tablo 14. Laboratuvar Değerlerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması	34
Tablo 15. Atakların Demografik Özelliklerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 16. Atakların Risk Faktörlerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması	36
Tablo 17. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması	37
Tablo 18. Laboratuvar Değerlerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması	38
Tablo 19. Bakteriyemiye Etki Eden Primer Bağımsız Değişkenler	39
Tablo 20. Ölüm ile İlişkili Primer Bağımsız Değişkenler	40
Tablo 21. Hastalık Şiddeti Skorlarının Spearman Korelasyonu	40
Tablo 22. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalitede Belirlenen Eşik Değerleri	40
Tablo 23. APACHE-II Skorunun Bakteriyemide Belirlenen Kesme Değeri	41

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACB	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AUC	Area under the curve
AYBÜ	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPIS	Clinical Pulmonary Infectious Score
CR	Colistin resistant
CRP	C-Reaktif Protein
CS	Colistin sensitive
CYBÜ	Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
ÇİD	Çok ilaca dirençli
DM	Diabetes mellitus
DYBÜ	Dahili Yoğun Bakım Ünitesi
EKK	Enfeksiyon Kontrol Komitesi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ETA	Endotrakeal aspirat
FiO₂	Fraction of inspired oxygen
GA	Güven aralığı
GKS	Glasgow Koma Skoru
HGP	Hastanede gelişen pnömoni
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği

KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MI	Miyokard infarktüsü
MV	Mekanik ventilatör
NHSN	National Healthcare Safety Network
NPD	Negatif prediktif değer
OR	Odds Ratio
PaO₂	Arteriyal parsiyel oksijen basıncı
PCT	Prokalsitonin
PEG	Perkütan endoskopik gastrostomi
PPD	Pozitif prediktif değer
ROC	Receiver operating characteristic
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SVH	Serebrovasküler hastalık
SVK	Santral venöz kateter
TPN	Total parenteral nütrisyon
UHESA	Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
YİD	Yaygın ilaç direnci

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), yakın klinik takibin gerektiği hastalara, takip sırasında mekanik ventilasyon, üriner kateterizasyon ve santral venöz girişim gibi birçok invaziv müdahalenin yapıldığı birimlerdir [1]. Bu bağlamda hastane enfeksiyonları diğer yataklı birimler ile kıyaslandığında YBÜ' lerde daha sık görülmektedir. Son yıllarda YBÜ' lerde ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve hastanede gelişen pnömoni (HGP) tanı, tedavi yöntemleri ve koruma tedbirlerinde önemli ilerlemeye rağmen YBÜ' de en yaygın ve ölümcül nozokomiyal enfeksiyonlar olarak görülmeye devam etmektedir [2-4].

Yoğun bakım hastalarında VİP insidansının ülkelerin gelişmişliğine, yıllara, bölgelere, hastanelere ve hatta YBÜ türlerine göre değişmekle birlikte yaklaşık % 2.5 – 40.0 (veya 1.000 mekanik ventilasyon günü başına 1.3 ila 20.2 vaka) arasında değiştiği görülmektedir [5-9]. Kuzey Amerika'da VİP insidansı 1000 ventilatör günü başına 1-2,5 vaka iken, EU-VAP/CAP çalışmasına göre Avrupa'da, düşük-orta gelirli ülkelerin insidans yoğunluğu ile uyumlu olarak 1000 ventilatör günü başına 18,3 VİP epizotudur [10-12]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) özet raporu verileri benzer oranlardadır.

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörleri ve patogenezi bakıldığında, mekanik ventilatör (MV)' de kalış süresi, tekrarlayan entübasyonlar, akut hastalığın ciddiyeti (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II Skoru), organ yetmezliği, hasta pozisyonu, hastanın bilinci, komorbidite özellikle kronik akciğer hastalıkları, önceki yatışlar ve antibiyotik kullanım öyküsü bilinen risk faktörleridir. Patogenezi hava yollarında endotrakeal entübasyonun yabancı cisim etkisi ile mekanik, immün savunma sistemlerinde fonksiyon kaybı olmakta ve dirençli hastane etkenlerinin solunum yollarına kolonize olması, orofarengeal sekresyon aspirasyonu, müdahale ile etkenlerin solunum yoluna ekilmesi, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği gibi daha birçok faktör yer almaktadır [13]. VİP tedavi ve yönetiminde bir diğer problem, patojenik mikroorganizmaların uygulanan antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesidir [2-4]. Dünya çapında VİP enfeksiyonlarında *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* türleri ve *Staphylococcus aureus* sıklıkla bildirilen mikroorganizmalardır [3, 14-16]. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) ve yaygın ilaç dirençli (YİD) patojenlerin artan önemi veya hatta tüm ilaca dirençli patojenlerin ortaya çıkması aşılabilir bir zorluk oluşturmaktadır.

İnvaziv müdahaleler nedeni ile kritik hastalarda bakteriyemi riski yüksektir ve YBÜ'

lerde kaydedilen en sık üçüncü enfeksiyonlardır. YBÜ’ de edinilen kan dolaşım enfeksiyonu, üniteye yatışından 48-72 saat sonra ortaya çıkan bakteriyemilerdir. YBÜ hastalarında insidansı 1000 hasta gününde 5-19 arasında olup, yaklaşık %5-15’ inde YBÜ kabulünden 1 ay sonra ortaya çıkabilmektedir [17-19].

Primer ve sekonder bakteriyemiler olarak sınıflandırıldığında, başka bir enfeksiyon odağı olmadığında primer bakteriyemi [2] olarak tanımlanırken, sekonder bakteriyemilerde başka bir enfeksiyon odağı bulunmaktadır. Birçok çalışmada sekonder bakteriyemiler sıklıkla kateter ilişkili, VİP’ e sekonder ve daha az oranda üriner sistem enfeksiyonuna sekonder olarak saptandığı vurgulanmıştır. Etken mikroorganizmalar bölgesel değişkenlik göstermekle birlikte, en sık koagülaz negatif stafilokok, *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* raporlanmıştır [20, 21]. Gram negatif bakteriyemide VİP önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Öyle ki, VİP varlığının etkenin dirençli suşları için de risk oluşturduğunu gösteren bir çalışmada; kolistin duyarlı (CS) ve kolistin rezistan (CR) *A. baumannii* bakteriyemisinin karşılaştırılmasında VİP varlığı, CR *A. baumannii* için en önemli risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [22].

Mortalite, hastane kaynaklı pnömonilerin sıklıkla karşımıza çıkan istenmeyen sonucudur [2, 13]. Ülkemizden bazı yayınlarda ve son kılavuzlarda VİP ile ilişkili mortalite oranları, %20-50 arasında bildirilmektedir [2, 23-27]. Mortalitenin doğrudan VİP’ e atfedilmesi zor olmakla birlikte, yayınlanan bir metaanalizde VİP’ e bağlı mortalite %13 olarak bildirilmiştir. YBÜ’ lerde kan dolaşım enfeksiyonunun mortaliteye katkısı olmaktadır, gram-negatif bakteriyemi, pnömoniye sekonder olması, başlangıç tedavisinin yetersiz olması ölüm riskinde %40’ lık bir artışla ilişkilendirilmiştir [9].

ESKAPE olarak adlandırılan mikroorganizmalar (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) dan *Acinetobacter* türleri nonfermentatif, aerobik, gram negatif bakterilerdir. Cansız yüzeylerde uzun süre kalabilmesi, hastalara kolay bulaşması hastane etkeni olarak önemini artırmıştır. Alt tiplerinden en sık *Acinetobacter baumannii* saptanırken, en sık neden olduğu hastane enfeksiyonu VİP ve bakteriyemidir [28-30]. *A. baumannii* bakteriyemisi kontrolü zordur ve verilecek tedavilere çoğu zaman dirençlidir. Mekanik ventilasyon ve buna bağlı gelişen pnömoni ile damar içi kateter varlığı bakteriyeminin en sık nedenleridir [31].

Uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi *Acinetobacter* türlerinde olduğu gibi diğer bazı etkenlerde de direnç gelişimi ile ilgilidir [32, 33]. Çok ilaca dirençli (üç

veya daha fazla antimikrobiyal sınıfına direnç) gram negatif bakterilerden kaynaklanan enfeksiyon prevalansının artması, sınırlı tedavi seçenekleri ve yeni antimikrobiyal ajanların yavaş geliştirilmesi nedeniyle önemli bir sorun teşkil etmektedir. Çok ilaca dirençli suşlarına bağlı enfeksiyonlar, morbidite, mortalite ve uzun süreli hastaneye yatışa neden olurken; bu da beraberinde sağlık hizmetlerine ek bir yük getirmektedir [34]. Bu nedenle YBÜ hastalarında saptanan etkenlerin öngörülebilmesi, akılcı antibiyotik kullanımı, tedavi maliyetlerinin ve mortalite oranlarının azaltılması açısından önem kazanmıştır.

Çalışmada 2014-2019 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi, Cerrahi, Kalp Damar Cerrahi, Koroner ve Dahiliye Anabilim Dalı yoğun bakım ünitelerinde yatırılan *Acinetobacter baumannii* etkeni ile VİP ve VİP' e sekonder bakteriyemi gelişen hastaların dosyaları incelenerek, bakteriyemi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve mortaliteyi öngördürecek prediktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Acinetobacter Türleri

2.1.1. Tarihçe ve Sınıflandırma

Acinetobacter türleri patojenitesi şüpheli bir mikroorganizma olarak ortaya çıkmış, ancak dünya çapında dikkatleri üzerine çekmiş bir enfeksiyöz etkindir [28, 33]. Tüm antibiyotiklere dirençli suşların ortaya çıkmasını sağlayabilecek direnç mekanizmaları geliştirme yeteneğine sahiptir [33]. İlk kez 1911 yılında *micrococcus calco-aceticus* olarak tanımlanmış, 1950' lerde hareketsiz anlamındaki yunanca kökenli "acinetos" kelimesinden türetilerek *Acinetobacter* adını alırken, taksonomide 1974 yılında yerini almıştır. *Acinetobacter* cinsine ait genomik türler glukozu fermente etmeyen, hareketsiz, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, aerobik gram-negatif kokobasillerdir [35, 36].

Doğada *Acinetobacter* cinsine ait 54 tür bulunur [37, 38]. Bununla birlikte, çoğu çevrede bulunan organizmalar olup; birkaç seçilmiş tür, fırsatçı insan patojenleridir. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* klinik literatürde en sık bildirilen türlerdir. *Acinetobacter* cinsinin klinik olarak en ilgili üyeleri *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (ACB) kompleksi içine kümelenir. Fenotipik olarak ilişkili 4 tür içeren kompleks: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii* (eski adı *Acinetobacter genospecies* 3) ve *A. nosocomialis* (eski adı *Acinetobacter genospecies* 13TU) den oluşur [30, 39, 40]. *A. calcoaceticus* dışındaki tüm türler insan hastalıklarında rol oynamaktadır. Farklı ACB kompleks türleriyle enfeksiyon, farklı risk faktörleriyle ilişkili olabilir ve farklı klinik sonuçlar doğurabilir [41-44]. Bu genomik türler arasında *Acinetobacter baumannii*, en dirençli olan ve dünya çapında hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkili en önemli üyedir [44]. Bu patojen en sık izole edilen türdür (*Acinetobacter* spp. izolatlarının yüzde 90'dan fazlası) ve tipik olarak hastane ortamında salgınlarla ilişkilidir [45]. Bu tür organizmaların hızla yayılmasını ve tüm geleneksel antimikrobiyallere direnç geliştirmesini sağlayan bir özellik olan sert çevre faktörlerine karşı direnci ile karakterizedir [33, 46]. Diğer türlerden *A. junii*, önceki antimikrobiyal tedavi, invaziv prosedürler ve malignite oluşumunda fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmıştır [47].

2.1.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter cinsi bakteriler, hareketli olmayan, aerobik, katalaz pozitif ve oksidaz negatif olan gram negatif kokobasillerdir [48]. Standart kültürlerde kolaylıkla izole edilir, ancak gram negatif basilleri ayırt etmek için yaygın olarak kullanılan birçok

biyokimyasal testte nispeten reaktif olmadığı için tanımlama gecikebilir. *Acinetobacter* türleri hızlı büyüme fazında kısa, geniş, gram negatif basil gibi görünür, ancak durağan fazda daha fazla kokobasil şekli alırlar. İndol negatifler ve glukozu fermente etmez, nitrati redükte etmezler. Enterik bakterilere kıyasla daha küçük, genelde pigment içermeyen, S tipi (smooth) veya M tipi (mukoid) koloniler oluştururlar. *Acinetobacter* türleri 35-37°C’ de kolaylıkla üretilirler. Oksidaz ve indol testleri, karbonhidratlardan asit oluşturma, morfolojileri türlerin tanımlanması için kullanılırken, hemoliz oluşturma durumları ve üreme ısılarına göre de farklılık gösterirler.

Acinetobacter baumannii 44°C’de üreyebilmesiyle diğer türlerden ayrılır ve non hemolitiktir. Değişken alanlı jel elektroforezi (pulsed field gel electrophoresis), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), ribotipleme, bakteriosin ve faj tiplendirme yöntemleri gibi otomatize sistemler de geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerin yanında *Acinetobacter*’ lerde tür ayırımında kullanılır [48].

2.1.3. Epidemiyoloji

Doğada yaygın olarak toprakta ve tatlı suda bulunabilmesi çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmesi ile mümkün olmaktadır. Islak veya kuru eşyalar gibi cansız yüzeylerde yaşayabilmekte, kuruluğa karşı dayanıklı olmasının hastane salgınlarında rolü olduğu bilinmektedir [48, 49].

Acinetobacter ayrıca yaz aylarında veya ılık aylarda görülme sıklığında periyodik zirveler sergilediği bildirilen ilk nozokomiyal patojenlerden biridir. Bununla birlikte, tam tersi olarak kış mevsiminde pik yapabilmesi ile mevsimselliğin olmadığı da bildirilmiştir. Bu değişkenliğin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır [50-52]. Özellikle sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara neden olması ile bilinirken toplum kökenli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. *A. baumannii* enfeksiyonlarının çoğu, YBÜ’ deki kritik hastalarda ortaya çıkar ve dünya genelinde YBÜ’ lerde enfeksiyonların % 20’sini oluşturur [19, 28].

Acinetobacter türleri sağlıklı insanlarda da kolonize olabilmektedir, 1997 yılında Seifert ve arkadaşlarının yapmış olduğu, sağlıklı insanlardaki kolonizasyon durumunun irdilediği çalışmada dâhil edilen kişilerin % 42 sinde *Acinetobacter* spp. saptanmıştır. Vücut anatomik bölge dağılımları eller (% 20), inguinal (% 13), alın (% 13), burun (% 8), kulak (% 8), ayak parmak araları (% 8), aksilla (% 3) ve perine (% 3) olarak bildirilmiştir [53]. Amerika Birleşik Devletleri’nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) tarafından hazırlanan bir 2016 raporunda, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlarda en sık direnç

geliştiren patojenleri incelenmiş olup saptanan en yaygın gram negatif etkenler arasında *Acinetobacter* türlerinin oranları; ventilatör ilişkili pnömoni (%12,8), santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (%8,8), kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (%1,3), cerrahi alan enfeksiyonu (%1,3) olarak bildirilmiştir [54].

Acinetobacter baumannii, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların çoğuna neden olan alt türdür, ancak *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. lwoffii* ve *Acinetobacter ursingii* dahil olmak üzere çeşitli türler, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmaktadır [37, 55]. Risk faktörleri arasında geçirilmiş cerrahi, santral vasküler kateterizasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme ve üçüncü kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem antibiyotiklerle tedavi yer almaktadır [28, 56]. Sağlık hizmetleri sırasında kaynak kolonizasyonunu takiben (respiratuvar ve ventilatör ekipman) ve bakım veren personelin elleri ile çapraz enfeksiyon olarak ortaya çıkması ile salgınlar yapabilmektedir [57, 58].

Hastaların prognozuna ilişkin veriler sınırlıdır. Bu hastalar genellikle yüksek mortalite oranlarına sahip olsa da mortalitenin *Acinetobacter* enfeksiyonuna atfedilebileceği net değildir [59-61]. *Acinetobacter baumannii* etkenli VİP hastalarının mortalitesi için prognostik faktörler olarak yaş, eşlik eden hastalıklar, invaziv tedavi veya monitörizasyon, uygunsuz antibakteriyel tedavi, septik şok ve hastalığın şiddeti olarak bildirilmektedir [60, 62-64].

Acinetobacter türleri tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 1-% 2'sini oluşturmakta ve tipik olarak venöz kateterler veya pnömoni ile ilişkili olduğu görülmektedir, çoğunlukla *A. baumannii*, *A. nosocomialis* ve *A. pittii* bildirilmektedir [65]. *Acinetobacter baumannii* ile uzamış kolonizasyon *Neisseria* türleri ile eş kolonizasyon meydana getirebilir, bu durum mikrobiyal etkileşimin bulaşta rol alabileceğini düşündürmektedir [66].

2.1.4. Patogenezi

Acinetobacter baumannii'nin patojenitesi, mukozal yüzeylerde ve tıbbi cihazlarda biyofilm formasyonu ve kolonizasyon oluşturmak, demirin kısıtlı olduğu konakta hayatta kalmak, antimikrobiyal ajanlara karşı direnci arttırmak için yabancı genetik materyal kazanım yeteneği ile ilgilidir [33, 67]. Beş temel patojenik mekanizma tanımlanmaktadır:

2.1.4.1. Biyofilm Oluşumu

Biyofilm oluşumunun temel öncüsü, hücre yüzeyinde yapışmaya yol açan pili oluşumudur [68]. *Acinetobacter* biyofilm üretimi çevresel koşullar tarafından düzenlenir, 1600’ den fazla gen ekspresyonu olur ve hücre metabolizması, motilite, demir alımı ve çoğunluk algılanması (quorum sensing) gibi önemli değişikliklere yol açmaktadır [69]. Pili oluşumunu, motilite ve biyofilm oluşumu gibi virülansını düzenleyen spesifik genler bildirilmektedir [68, 70]. Klinik *A. baumannii* izolatlarının daha fazla değerlendirilmesi, antibiyotiğe dirençli fenotipler arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır, biyofilm ve spesifik şuşlar oluşturma yeteneği artan mortalite ile ilişkilidir [71].

2.1.4.2. Dış membran protein A (Omp A)

Dış membran protein A üretimi, sağlam bir biyofilm yapmak ve epitele tutunmak için gereklidir. Hücreye girerek sitokrom c ve apoptozu indükleyen faktörün salınmasını uyararak hücre apoptozunu indüklerken, ayrıca alternatif kompleman yolun bir inhibitörü olan faktör H' nin bağlanmasına yardımcı olmaktadır [72].

2.1.4.3. K1 kapsül

Suşların yaklaşık üçte biri, kompleman aktivasyonunu önlemek için hücre duvarı liposakkariti ile çalışan bir polisakkarit kapsül üretmektedir [73]. Kapsül ayrıca fagositozu geciktirebilir.

2.1.4.4. Siderofor aracılı demir şelat sistemleri

Acinetobacter “Acnetobactin” adı verilen bir katekol sideroforu ile konaktan demir sekestre ettiğinden, demir eksikliği durumlarında uzun süre hayatta kalabilmektedir [33, 74, 75].

2.1.4.5. Fimbria

Organizmanın çevre yüzeylere tutunmasına yardımcı olur. Ayrıca bronşiyal epitel hücreleri gibi biyotik yüzeylerin de kolonileşmesine yardımcı olurlar [74].

2.1.5. Virülans Faktörleri

2.1.5.1. Hücre Yüzey Özellikleri

Bakteri hücre yüzeyinde bulunan, glikokonjugat olarak da adlandırılan yapısal proteinler, kapsül proteini, glikozile proteinler, lipopolisakkarit (LPS) ve peptidoglikanlardır ki bunlar virülansa karşı ilk savunma faktörleridir. LPS gram negatif

bakterilerin ayırt edici özelliğidir ve toll like receptor (TLR-4) için liganddır. *Neisseria* ve *Campylobacter* türlerine benzer şekilde, *A. baumannii* bir O antijeni içermez, bu nedenle LPS' si lipooligosakarit (LOS) olarak adlandırılır. Ayrıca, lipid A olarak adlandırılan LPS ve LOS' un lipid kısmı, karbapenem dirençli *A. baumannii* için son tedavi seçeneği olan katyonik polipeptit antibiyotik kolistinin hedefidir [74, 76]. Membran bütünlüğü ve stabilitesindeki rolü göz önüne alındığında, *A. baumannii*' deki lipid A ve dolayısıyla LOS kaybı olduğunda, bakteri hayatta kalmak için belirli lipoproteinlerin aşırı ekspresyonu ile dış membran stabilizasyonunu sağlamaktadır [77].

2.1.5.2. Protein Sekresyonu

Diğer gram-negatif patojenlere benzer şekilde, *A. baumannii*, çevre ve konağa adaptasyonunu kolaylaştırmak için salgıladığı protein ürünlerini kullanır. Son beş yılda Tip 1 [78], Tip 2 [79], Tip 4 [80], Tip 5 [81], Tip 6 [82] sekresyon sistemleri bildirilmiştir. Bu sekresyon sistemleri ekstraselüler matrikse ve bazal membrana adezyonu da kolaylaştırmaktadır.

2.1.5.3. Adezyon ve Biyofilm Oluşturma

Birçok biyofilm üreten organizmada olduğu gibi, *A. baumannii*' de adezinler ve kapsüler polisakkaritler gibi koruyucu yüzey yapıları, biyofilm oluşumuna ve korunmasına büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır. *A. baumannii*' nin konak ile etkileşiminde biyofilm önemlidir, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, hem yarada hem de pansumanda sağlam biyofilm tabakası oluşabilmektedir [71]. *A. baumannii* ayrıca endotrakeal tüpler, polikarbonat ve paslanmaz çelik gibi tıbbi aletler dahil çoğu cansız yüzeyde biyofilm tabakası oluşturabilmektedir. Biyofilm içindeki bakterilerin *A. baumannii* de dahil, dış ortamdaki strese bağlı dayanıklılığı arttığından virülans faktörüdür [74, 83].

2.1.5.4. Metal Kazanım Mekanizmaları

Nütrisyonel immünite olarak adlandırılan süreçte, demir, çinko, magnezyum gibi hayati öneme sahip metallerin konaktan tutularak alınması için çeşitli sistemler geliştirilmektedir. *A. baumannii*' nin nozokomiyal bir patojen olarak başarısının anahtarlarından biri, bu yetersiz besinleri in vivo tutmaya yönelik çeşitli mekanizmalarıdır. *A. baumannii* tarafından demir yakalamak için kullanılan birincil mekanizma, sideroforlar olarak bilinen yüksek afiniteli demir kenetleme molekülleridir.

Bu moleküllerden en yaygın olanı katekol-hidroksimat siderofor acinetobactin' dir [84]. Hücre dışı ortamın pH 'sına bağlı olarak, acinetobactin iki formdan birine izomerize olabilir, bu formlar oksazolin ve izooksazolidion olarak adlandırılmaktadır [75]. Bu benzersiz izomerizasyon özelliği, acinetobactin' in, akut enfeksiyonlar sırasında bulunan asidik koşullar altında demiri bağlamasını sağlamaktadır. Acinetobactin dışında diğer başka siderofor sistemleri de tanımlanmıştır, fimsbactin A-F, baumannoferrin A ve B' dir [85].

2.1.5.5. Quorum Sensing (QS) Mekanizması

Bir bakterinin yeni ortama uyum sağlayarak hayatta kalması için uyarımları algılaması ve uygun yanıt vermesi gerekir. Dış ortamın pH' ı, osmolarite, besin kaynakları ve bakteri popülasyonundaki yoğunluk gibi ortam şartları algılandığında çeşitli mekanizmalarla uyum arttırılabilmektedir.

Quorum sensing, "otomatik indükleyiciler" adı verilen sinyal molekülleri aracılığıyla, popülasyon yoğunluğunu sağlamak için bakteriler arasındaki iletişim modunu ifade etmektedir. Bu oto-indükleyiciler, büyümeleri boyunca bakteriler tarafından üretilmektedir. Bir kolonide bakteri sayısı arttıkça, oto-indükleyicilerin konsantrasyonu da çevreleyen ortamla orantılı olarak artmakta ve gen ekspresyonu indüklenmektedir. Bu gen ekspresyonu ile dış ortama dayanıklı, antibiyotiklerin yeterli düzeye erişemediği, hayatta kalmak için bir kalkan görevi görebilen biyofilm formatı oluşturulmaktadır. Biyofilm, çoklu ilaç direncinin altında yatan faktörlerden biridir ve bu nedenle bu süreci başlatan QS, antimikrobiyal tedavi için olası yeni bir hedef olarak araştırılmaktadır [86, 87].

2.1.6. *Acinetobacter* Türlerinde Duyarlılık

Acinetobacter enfeksiyonlarında kullanılabilen antimikrobiyaller arasında kolistin, karbapenemler, tigesiklin, polimiksin, amikasin ve beta-laktam / beta-laktamaz kombinasyonları bulunmaktadır. Ancak son birkaç yıldır *A. baumannii*' ye bağlı ilaç direnci yaygın bir sorun haline gelmektedir [48, 88]. Genomik analiz, *A. baumannii*' nin patojenik suşlarının, diğer bakteri türlerinden direnç mekanizmalarının edinimini kolaylaştırabilen direnç adalarında kümelenmiş genler içerdiğini göstermektedir [89]. *Acinetobacter* genomu içindeki IS Aba 1 gibi yerleştirme dizileri, komşu genlerin ekspresyonunu teşvik etmekte ve birkaç anahtar direnç mekanizmasının aşırı ekspresyonuyla sonuçlanmaktadır. Ek olarak, *Acinetobacter*' in direnç belirleyicilerini

diğer bakterilerden daha etkili bir şekilde elde etme kabiliyetinin olması, birkaç *Acinetobacter* türünün geniş bir direnç gen rezervuarı içeren toprak ve su ortamıyla yakın ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [90].

2.1.7. Antimikrobiyal direnç mekanizmaları

Acinetobacter, diğer gram-negatif bakteriler gibi, aralarında periplazmik boşluğun bulunduğu bir dış zara ve bir sitoplazmik zara sahiptir. Periplazmik boşlukta β -laktamazlar (karbapenemazlar, Ambler sınıfı C β -laktamazlar ve genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar) bulunmaktadır. Sitoplazmik membran seviyesinde bulunan penisilin bağlayıcı proteinler (PBP' ler), β -laktam antibiyotiklerin nihai hedeflerini oluştururken, bu hedeflere bağlanmak için antibiyotikler dış zarı porin kanallarından periplazmik boşluğa geçmektedir. Periplazmik boşluğa girdikten sonra, β -laktam antibiyotikler PBP' lere bağlanır veya efflux pompaları aracılığıyla bakteriden aktif olarak atılır. *Acinetobacter*, dirençli genlere sahip birden fazla kaseti taşıyabilen, bakteri kromozomu veya plazmidler üzerindeki genetik elementler olan integronları ve transpozonları barındırabilir. *Acinetobacter* türlerindeki antibiyotik direncinin çoğu β -laktamazların ekspresyonu yoluyla olmaktadır [48, 91].

Grup 1 Amp C β -laktamazlar, penisilinleri ve birinci, ikinci kuşak sefalosporinler ve seftazidim, sefotaksim ve seftriakson dahil üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize eden, kromozomal olarak kodlanmış sefalosporinazlardır. Sefepim gibi dördüncü kuşak sefalosporinlerin ve karbapenemin Amp C enzimleri tarafından hidroliz oranları düşüktür [92]. Amp C, bazı *Enterobacteriaceae*' de olduğu gibi *A. baumannii*' de indüklenebilir değildir, ancak IS Aba 1 promotör sekansının varlığı, bu enzimin ekspresyonunu arttırmaktadır [93].

Grup 2b ve 2c Ambler sınıf A β -laktamazlar, büyük plazmidler tarafından taşınan genler üzerinde kodlanmakta ve penisilinlere ve dar spektrumlu sefalosporinlere direnç sağlamaktadır [94, 95]. Grup 2b Ambler sınıf A genişletilmiş β -laktamazları (ESBL) içeren suşların ilk 1980' lerde ortaya çıkmasını takiben, hızla çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*' nin küresel yayılımı gerçekleşmiştir. ESBL' ler, penisilinler ve tüm sefalosporinlere karşı hidrolitik aktivite sergiler ve bu nedenle, önemli *Acinetobacter* enfeksiyonu için tedavi olarak karbapenemlerin kullanımına yol açar ki, bu daha sonra grup 2d Ambler sınıf D oksasilinazların ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Bu oksasilinaz sınıfı, karbapenemlere direnç sağlar ve internasyonel klonal kompleks (ICC), ICC-I, ICC-

II ve ICC-III' lerin yayılımı ile karbapenem direncinde belirgin bir artışa neden olmaktadır [96-98]. IS Aba 1, *Acinetobacter*' deki oksasilineazları kodlayan genler için bir promotördür. Oksasilineaz bla (OXA-51 benzeri), intrensek ve kromozomaldır, buna karşın, karbapenem hidrolize edici D β -laktamaz adı verilen edinilmiş OXA alt sınıfları hem kromozomda hem de plazmidlerde bulunmaktadır [99, 100].

Grup 3 Ambler sınıf B metalo- β -laktamaz imipenemaz (IMP), verona integron kodlu (VIM) ve Yeni Delhi 1 (NDM-1) ve Yeni Delhi 2 (NDM-2) karbapenem direncinin daha az sık görülen nedenleridir ama dünya çapında yayılmaya devam etmektedir [101].

Acinetobacter' de ilaç direncinin en önemli ikinci belirleyicisi; β -laktam antibiyotikler, kloramfenikol, makrolidler, tetrasiklinler, tigesiklin, aminoglikozidler, polimiksin ve bazı antiseptiklere direnç kazandıran effluks pompalarının varlığıdır. Resistance-Nodulation-Division (RND) ailesindeki effluks pompaları, kromozomlarda bulunur ve genetik mutasyondan sonra aşırı eksprese edilmekte ve tigesiklin tarafından indüklenmektedir [102, 103]. Tanımlananlar arasında baskın olarak eksprese edilen effluks pompası AdeABC' dir [104]. *Acinetobacter*' de görülen non-RND effluks sistemleri mobil genetik elemanlar tarafından kodlanmakta ve ayrıca antimikrobiyal dirençte rol oynamaktadır [103].

Acinetobacter türlerindeki aminoglikozid direnci, aminoglikozid modifiye edici enzimlerin (AME) varlığıyla belirlenir. Bu enzimler aminoglikozid moleküllerini fosforile, asetile ya da adenile ederek, bunların ribozomal alt birimine bağlanma afinitesini azaltmaktadır [105]. AME' ler özellikle ESBL ve metalo- β -laktamazlar için sıklıkla genetik elementler içeren sınıf 1 integronlar gibi hareketli genetik elementler üzerinde kodlanır [106].

Porinlerin ekspresyonu, antimikrobiyallerin bakteri hücre duvarının dış zarına nüfuz etme yeteneğini değiştirmektedir. Omp Aab *Acinetobacter*'deki ana dış zar proteinidir (Omp) ve β -laktamlara ve karbapenemlere direnç ile ilişkilidir. Omp Aab, *A. radioresistens*, *A. junii* ve *A. baumannii*'de karakterize edilmiştir [107].

Acinetobacter türlerinin florokinolonlara direnci multifaktöriyeldir. Kinolon direnci belirleyen bölgelerdeki (QRDR) mutasyonlar, florokinolonun bakteriyel DNA giraz ve topoizomera IV' e bağlanmasını azaltır ve Ade ABC efluks pompasının artırılması ile birleşince kinolon direnci olarak sonuçlanmasına neden olur [108].

A sınıfı bir β -laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak *Acinetobacter* türlerine karşı doğal antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu

penisilin bağlayıcı proteinlerin mutasyonları, ayrıca β -laktamazların aşırı ekspresyonuna neden olan ek mekanizmalar, sulbaktam direnci ile sonuçlanabilmektedir [109, 110].

Kolistin ve polimiksin B' yi içeren polimiksinlere direnç, iki bileşenli polimiksin düzenleyici sistem Pmr A ve Pmr B' yi kodlayan genlerdeki her iki mutasyonla ilişkilidir ki bu da *Acinetobacter* hücre duvarında lipopolisakkaritlerde bir azalmanın yanı sıra, daha az negatif yük ve antimikrobiyal afinite kaybıyla sonuçlanabilmektedir [111]. Kolistin direncinin gelişmesi, bölgesel yayılımla birlikte tüm ilaca dirençli *A. baumannii* izolatlarını ortaya çıkarmıştır [112].

2.1.8 Antimikrobiyal Direnç Tanımları

Çok ilaca dirençli (ÇİD), üç veya daha fazla antibiyotik grubundan en az birer ajana dirençli olmayı tanımlamaktadır.

Yaygın ilaç direnci (YİD), Bir veya iki antibiyotik grubu hariç tüm antibiyotiklerden en az birer ajana dirençli olmaktır.

Tüm ilaca dirençli: Bütün ajanlara karşı dirençli olmayı ifade eder.

Heterodirenç, tek bir suş içinde dirençli alt popülasyonlar olarak tanımlanmaktadır. *Acinetobacter* suşlarında tarif edilmiştir [32].

2.1.9 Tedavi

Acinetobacter için ampirik ve hedefe yönelik tedavi, çoklu ilaca dirençli suşlar için konağa ait risk faktörleri, lokal epidemiyoloji, enfeksiyon bölgesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına bakılarak seçilir. Antibiyotik tedavisine başlamadan önce klinisyen tarafından kültürden izole edilen *Acinetobacter*' in invaziv enfeksiyon ya da kolonizasyon ayrımı yapılmalıdır. Bunun sonucunda antibiyotiklerin aşırı kullanımı azaltılabilir ve çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu riskini en aza indirmeye yardımcı olabilir[113].

2.1.9.1 β -Laktam Antibiyotikler

β -laktam antibiyotikler, duyarlı *Acinetobacter* enfeksiyonları için tercih edilen ilaçlardır, çünkü bunlar hızlı bakterisidaldirler ve uygun dozlama ile geniş bir dağılım hacmine sahiptirler.

Acinetobacter türleri sıklıkla birinci ve ikinci kuşak sefalosporinleri ve penisilini inaktive eden intrinsik β -laktamazlar içerir, ancak antibiyogram, sefepim, seftriakson ve sefotaksim gibi üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığı gösteriyorsa

kullanılabilir [114]. ESBL' lerin yaygın dağılımı, hastanede edinilen *Acinetobacter* enfeksiyonları için karbapenemin yoğun kullanımına yol açarak dünya çapında karbapeneme dirençli suşlar ortaya çıkarabilmektedir[96].

Cefiderocol, sefalosporin molekülüne katekol kısım eklenmesi ile oluşan yeni bir siderofor antibiyotiktir ki karbapenemazlar dahil tüm β -laktamaz sınıflarına karşı stabildir ve yaygın ilaca dirençli *Acinetobacter* suşları için umut vericidir [115].

2.1.9.2. β -Laktamaz İnhibitörleri

Karbapenem dirençli *Acinetobacter*' in yaygınlaşması ile β -laktamaz inhibitörlerinin kullanımı terapötik bir seçenek olarak düşünülmektedir. Sulbaktam, β -laktamaz inhibitörlerinin en etkili olanıdır ve tek başına veya ampisilin ile birlikte kullanıldığında; pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları ve menenjit dahil olmak üzere invaziv *Acinetobacter* enfeksiyonları için etkilidir [116]. Sulbaktam' ın, karbapenemler, tigesiklin, kolistin ve polimiksin B ile kıyaslandığında, pnömoni ve bakteriyemi tedavisinde eşit etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir[117-120].

2.1.9.3. Aminoglikozidler

Duyarlılık testleri *Acinetobacter* izolatlarının aminoglikozidlere duyarlı olduğunu gösterse de ilacın akciğerlere ve merkezi sinir sistemine düşük penetrasyonu, *Acinetobacter*' in aminoglikozidlere duyarlılığı için otomatize testlerin yanlış olabileceği endişesi ve tedavi başarısızlığına yol açan heterodirençli suşların tespiti nedeniyle kullanımı sınırlıdır [121, 122].

2.1.9.4. Tigesiklin

Glisilsiklin antibiyotik sınıfının bir üyesi olan tigesiklin, gözlemsel çalışmalara dayanarak, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarını tedavi etmek için sıklıkla diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde başarıyla kullanılmıştır [123, 124]. Endişeler arasında tigesiklinin kan dolaşımı enfeksiyonunda kullanımını engelleyen geniş dağılım hacmi ve düşük serum konsantrasyonu ve tedavi sırasında direnç geliştiğini vurgulayan ve kolistin ile kombinasyon halinde kullanıldığında artan ölüm oranı ile ilgili yayınlar yer almaktadır [125, 126].

2.1.9.5. Polimiksinler

Kolistin ve polimiksin B, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla yer almaktadır. Tedavide kullanılacak optimal dozajı randomize çalışmalarla belirlenmemiş olsa da kanıtlar bir yükleme dozunun ardından daha uzun doz aralıkları ile yüksek dozların sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir [127, 128].

Acinetobacter baumannii' deki kolistine heterodirenç tedavi sırasında ortaya çıkabilmekte, ancak dirençli suşların azalmış virülans ile ilişkili olduğu görülmektedir. Kolistine doğal direnç *A. junii* gibi bazı *Acinetobacter* türlerinde yaygındır [129-131].

2.1.9.6. Kombinasyon Tedavileri

Kolistin, rifampin, karbapenemler, sulbaktam, minosiklin ve tigesiklin antibiyotiklerinin çeşitli kombinasyonlarının raporları umut verici sonuçlar gösterebilir, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karbapeneme dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaları tek başına kolistin alan ve kolistin ile rifampisin kombinasyonu alan gruplara ayıran çok merkezli bir randomize çalışmada, mikrobiyolojik eradikasyon, kombinasyon kolunda önemli ölçüde daha kısa olmasına rağmen, enfeksiyona bağlı ölüm veya hastanede kalış süresinde fark olmadığı belirtilmiştir [132]. Diğer çalışmalarda ise kombinasyonun yararı gösterilemediği gibi, artan mortalite ilişkilendirilmiştir [126, 133, 134].

Sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, intravenöz tedavi ile enfeksiyon bölgesinde düşük doku konsantrasyonu sağladığında, klinisyen, orta düzeyde duyarlılığa sahip suşlar için uzamış β -laktam antibiyotik infüzyonu ve lokal kolistin verilmesi yoluyla mevcut antimikrobiallerin optimizasyonunu sağlayabilir [135].

Beta-laktam antibiyotiklerin uzamış infüzyonu, dozu artırarak ve doz aralığını kısaltarak *Acinetobacter* izolatu için, minimum inhibitör konsantrasyonun üzerinde ilaç serum konsantrasyonunun daha uzun süre kalmasını sağlar [136]. Uzatılmış doz aralıklı, yüksek doz kolistin, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında fayda sağlayabilir, ancak veriler yetersiz ve tutarsızdır [133].

İntratekal kolistin, ilaca dirençli *Acinetobacter* santral sinir sistemi enfeksiyonunun tedavisinde etkilidir [135]. Birkaç çalışma, aerosolize kolistinin, dirençli *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu pnömoni tedavisinde güvenli ve muhtemelen etkili olduğunu göstermektedir [137, 138]. Ne yazık ki, *Acinetobacter*' in oldukça dirençli suşlarına karşı potansiyeli olan pek çok antibiyotik, faz II veya faz III aşamasındadır [139].

Antimikrobiyal dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarını tedavi etmek için bakteriyofajların kullanılması, hayvan çalışmalarında umut vericidir, ancak insan çalışmalarına ihtiyaç vardır [140]. Son olarak aşı çalışmaları da bu enfeksiyonlardan korunmak için yürütülmektedir [141, 142].

2.2.1. Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP)

Hastaneye kabulde inkübasyon döneminde olmadığı bilinen, hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen pnömoni ile taburculuktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır. Ventilator ilişkili pnömoni hasta entübe edilirken pnömonisi olmayıp, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır [2, 13].

Ülkemizden bildirilen çalışmalarda, HGP' nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. ya da 3. sıklıkta olduğu görülmekle birlikte, özellikle yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri ve onkoloji hastaları gibi yüksek riskli hasta gruplarında en sık görülen hastane kökenli enfeksiyon HGP' dir [143, 144]. Gerçek insidansını tahmin etmede zorluklar olsa da, genel olarak %0.2-2 oranında görülmektedir [13, 23].

Hastane kökenli enfeksiyonlar içindeki HGP oranı, hastane ve hasta gruplarındaki farklılıklar nedeniyle %15-22 arasında görülürken ülkemizden bildirilen verilere göre %0.2-52 arasında görülmektedir [143, 145-150].

Hastane enfeksiyonları arasında mortaliteye en sık neden olan enfeksiyon pnömonilerdir [2, 13]. Ülkemizden bazı yayınlarda ve son kılavuzlarda VIP ile ilişkili mortalite oranları, %20-50 arasında bildirilmektedir [2, 23-27]. Mortalitenin doğrudan VIP' e atfedilmesi zor olmakla birlikte, yayınlanan bir metaanalizde VIP' e bağlı mortalite %13 olarak bildirilmiştir. YBÜ' lerde kan dolaşım enfeksiyonunun mortaliteye katkısı olmaktadır, gram-negatif bakteriyemi, pnömoniye sekonder olması, başlangıç tedavisinin yetersiz olması ölüm riskinde % 40'lık bir artışla ilişkilendirilmiştir [9].

2.2.2. Etiyoloji

Etiyolojide çoğunlukla hastanın kendi florası yer alır. Etkenler, hastaneye yatış sırasında hastanın orofarenksinde mevcut olabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında solunum yollarına kolonize olan dirençli hastane bakterileri de (sekonder endojen) olabilir. Ekzojen kaynaklı HGP etkenleri ise, invaziv girişimler sırasında ya da hastane personelinin elleri aracılığı ile bulaştırılan hastane etkenler olmakla birlikte etiyolojide yer alan mikroorganizmalar altta yatan hastalık, risk faktörleri ve

antimikrobiyal kullanım öyküsü ile değişkenlik gösterebilmektedir.

2.2.3. Patogenez ve Risk Faktörleri

Hastanede gelişen pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni gelişimi alt solunum yoluna ulaşan mikroorganizmanın ve konakçının etkileşimi ile olmaktadır. Mikroorganizma sayısı, virülansı ile konakçının mekanik, hümmoral ve hüccresel bağışıklığı hastalığın seyrinde önemlidir. Hastaneye yatışın ilk 48 saatinde, hastanın solunum yolları florası hastane florası ile yer değiştirir. Patogenezdeki en önemli basamak kolonize olmuş mikroorganizmaların aspirasyonudur. Verilen tedaviler ve yapılan müdahaleler kolonizasyonu arttırabilir, yutma disfonksiyonu yapabilecek durumlar mikroaspirasyonları kolaylaştırabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, ventilatör devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvının hastaya ulaşması ile de VİP gelişebilir. Kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon kaynaklanan enfekte aerosollerin inhalasyonu sonucu da HGP gelişebilmektedir. Nadiren cihazlarından, hematojen yol ile flebit, endokardit gibi başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi ile etkenler alt solunum yollarına ulaşabilir. Ayrıca immüsupresyon, kanser ve geniş yanıklarda cilt ve mukoza bariyerinin bozulması ile cilt ve gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonu ya da bakteriyemi sonucunda HGP gelişimine yol açabilir [13, 151].

HGP ve VİP patogeneğinde rol alan risk faktörlerini 3 grupta toplayabiliriz.

- 1- HGP/VİP gelişimine yol açan risk faktörleri (Tablo 1.)
- 2- HGP/VİP’ de mortaliteyi arttıran risk faktörleri (Tablo 2.)
- 3- HGP/VİP’ de çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla etken olarak karşılaşılmasında rol oynayan risk faktörleri (Tablo 3.)

Tablo 1. HGP/VİP Gelişimine Yol Açan Risk Faktörler

Hasta ile ilişkili risk faktörleri	Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri
Erkek cinsiyet	Mekanik ventilasyon
İleri yaş (>60 yaş)	Supin pozisyon
Malnütrisyon	Mide pH’ sını arttıran ajanlar (H2 reseptör blokörleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri)
Ağır akut veya kronik hastalık	Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü
İmmüsupresyon	Uzamış antibiyotik kullanımı
Yakın zamanda hastane yatış öyküsü	Reentübasyon

Bilinç bozukluğu, koma	Uzamış entübasyon
Hastalığın ağırlığı (APACHE-II-SAPS II skoru)	Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi
Charlson komorbidite indeksi ≥ 3	Paralizi
ARDS varlığı	Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması
Kronik akciğer hastalığı	Santral venöz kateter sayısı
Kronik böbrek yetmezliği	İntrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılması
Yanık, travma, cerrahi sonrası	Yoğun bakım dışına transport
Malignite varlığı	Endotrakeal tüp kaf basıncının $< 20\text{cm H}_2\text{O}$
Aspirasyon	Kontamine yardımcı ekipman

Tablo 2. HGP/VİP Hastalarında Mortaliteyi Artıran Risk Faktörleri

Hasta ile ilişkili risk faktörleri	Uygulanan girişim ve tedavilerle ilişkili risk faktörleri
İleri yaş	Uygun antibiyoterapinin geç girişim ve başlanması
≥ 2 organ yetmezliği, septik şok	Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi
Yüksek APACHE-II veya SAPS II skoru	HGP için mekanik ventilasyon ihtiyacı
Bakteriyemi varlığı	
Altta yatan hastalığın ağırlığı	

Tablo 3. HGP/VİP Hastalarında Çok İlaça Dirençli Mikroorganizmalarla Etken Olarak Karşılaşılmasında Rol Oynayan Risk Faktörleri

Çok ilaca dirençli VİP için risk faktörleri	ÇİD <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ve diğer gram negatif mikroorganizmaların etken olduğu HGP için risk faktörleri
Önceki 90 gün içinde IV antibiyotik kullanım	Altta yatan ağır hastalık varlığı
VİP ile aynı anda septik şok	Önceki 90 gün içinde İV antibiyotik
VİP öncesi ARDS	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
VİP öncesi ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü	Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis)
VİP öncesi akut renal replasman tedavisi	Kortikosteroid tedavi Gram negatif izolatların en az % 10'unun monoterapiye dirençli olduğu bir ünite de tedavi
	Solunum sekresyonu gram boyamasında çok sayıda ve predominant gram negatif basil

[13, 152] no' lu kaynaklardan uyarlanmıştır.

2.2.4.1. VİP Tanısı

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı için kullanılacak altın standart bir tanı aracı yoktur, ancak klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerin bir araya getirilmesi ile oluşturulan kriterler kullanılmaktadır. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi' nin

(CDC) belirlediği VİP tanı kriterleri

1. Solunum sistemi muayenesinde ral veya matite ve aşağıdaki klinik bulgulardan bir tanesi

- a. Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya balgam karakterinin değişmesi
- b. Kan kültüründen etken izole edilmesi
- c. Biyopsi, korunmuş fırça örneği veya trakeal aspirattan etkenin izolasyonu
- d. Solunum örneklerinden virus izolasyonu veya viral antijenin saptanması

2. Göğüs radyogramında yeni veya ilerleyici infiltrasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon ve aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı;

- a. Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya balgam karakterinin değişmesi
- b. Kan kültüründen etken izole edilmesi
- c. Biyopsi, korunmuş fırça örneği veya trakeal aspirattan etkenin izolasyonu
- d. Solunum örneklerinden virus izolasyonu veya viral antijenin saptanması
- e. Serumda etkene spesifik IgM veya konvelesan serumlarda IgG titresinin 4 kat artış göstermesi
- f. Pnömoninin histopatolojik yöntemle kanıtlanması

Bu kriterlerin sağlanması durumunda VİP tanısı konulabilmektedir.

Tanı kriterlerinin var olmasına rağmen YBÜ hastalarında klinik bulgular, laboratuvar parametreleri, radyoloji ve mikrobiyoloji verilerinin değerlendirilmesi çoğunlukla karmaşık hale gelmektedir. YBÜ hastalarında göğüs radyogramının çoğunlukla optimal olmayışı ve hatta YBÜ kabulünden itibaren anormal akciğer grafi bulgularının olması da değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Yeni gelişen klinik bozulmanın enfektif ve nonenfektif nedenlerinin ayrımının yapılması oldukça önemlidir. Bu bağlamda aspirasyon pnömonisi, pulmoner enfarkt ile embolizm, akut respiratuvar distres sendromu ARDS, pulmoner hemoraji, infiltratif tümör, radyasyon pnömonitisi, ilaç reaksiyonu, kriptojenik organize pnömoni gibi VİP ayırıcı tanılarının da akılda tutulması gerekmektedir.

2.2.4.2. Alt Solunum Yolu Örneklemeleri

Örnekleme fiberoptik bronkoskopi (FOB) yoluyla bronkoalveolar lavaj (BAL) ile girişimsel olarak ya da endotrakeal aspirat (ETA) ya da mini-BAL şeklinde yapılabilir. Alınan örneklerde etkenler kantitatif ya da semikantitatif olarak çalışılabilir. FOB ile alınan örneklerde bakteriler için tanısal eşik değerlerin muhakkak kullanılması önerilir.

BAL için $\geq 10^4$ cfu/ml, ETA için $\geq 10^5$ cfu/ml tanısal eşik değerler olarak kabul edilmektedir.

ETA' nın kantitatif kültür değerlendirmesi ile BAL benzer tanısal özgüllüğe sahiptir. Örneklemeye seçenekleri arasında kullanılacak olan yöntem, hastanın klinik özelliklerine ve merkezin olanaklarına göre seçilmelidir.

Gram boyama incelemesi örneğin yeterliliği ve erken dönemde bakteriyel etken değerlendirmesi için önemli bir tanı basamağıdır. Kaliteli örneklemeye kriteri, gram boyalı incelemede her alanda skuamöz epitel hücrelerinin 10'un altında ve polimorfonükleer hücre sayısının 25' in üzerinde olmasıdır [13].

2.2.4.3. VIP Tanısında Biyolojik Belirteçler

İdeal biyobelirteç erken aşamada tanı ve klinik tedavi izleminde kullanılabilecek belirteçtir. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında günümüzde sıklıkla kullanılan başlıca biyobelirteçler, prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP)' dir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında serum PCT seviyesindeki hızlı artışa bakılarak, VIP' in erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda HGP ve VIP için tanısal yararlılığının sınırlı olduğu ve klinik kriterlere ek olarak tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Tanısal amaçla PCT kullanımı önerilmemekle birlikte PCT izleminin, prognostik açıdan ve özellikle antibiyotik tedavisinin süresini belirlemede faydalı olabileceği bildirilmektedir [153].

C- reaktif protein inflamasyonu gösteren biyobelirteçlerden biridir. Birçok merkezde rahatlıkla ulaşılabilir olması en önemli avantajı oluşturmaktadır. Ancak enfeksiyöz dışı birçok nedene bağlı olarak da yükselmesi, VIP tanısında kullanımını sınırlamaktadır. Seri ölçümlerin, prognoz ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli olduğu düşünülmektedir [154].

Diğer biyobelirteçlerin irdelendiği araştırmalarda, BAL sıvısında ölçülen interlökin-1 β , interlökin-8, triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) düzeylerinin VIP tanısında yararlı olabileceği belirtilmekle birlikte bu biyobelirteçlerin günümüzde rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.2.5. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru

Akciğer grafisi ve klinik, fizyolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmenin bir arada yapıldığı klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (Clinical Pulmonary Infection Score- CPIS) VIP tanısını koymada duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan tanıda

kullanımdan ziyade izlemde, CPIS ≤ 6 bulunması tedavinin sonlandırılması konusunda yol gösterici olabilir (Tablo 4) .

Tablo 4. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 3
Vücut sıcaklığı °C	$\geq 36.1, \leq 38.4$	$\geq 38.5, \leq 38.9$	$\geq 39, \leq 36$
Lökosit sayısı μ/L	≥ 4000	$\leq 11000 < 4000$	> 11000
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FiO ₂	> 240 ya da ARDS		< 240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var*	

*Gram boyamada saptananla aynı mikroorganizma ürerse 1 puan daha eklenir.

2.2.6. Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi

Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni ve VİP' in önlenmesi için ülkemizde ve diğer ülkelerde, benzer protokollerin benimsendiği kılavuzlar geliştirilmiştir. Önlemler şu şekilde özetlenebilir (Tablo 5).

Tablo 5. VİP' in Önlenmesi İçin Özet Öneriler

Mekanizma	Müdahale
Entübasyondan kaçınma	İnvaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon
Entübasyon süresini en aza indirme	1. Ventilatörden ayırma protokolleri 2. Günlük spontan solunum denemeleri 3. Günlük uyandırma denemeleri 4. Erken mobilizasyon
Üst gastrointestinal ve solunum sistemindeki patojen yükünü azaltma	1. Antiseptiklerle, özellikle de klorheksidinle düzenli ağız bakımı 2. Diş fırçalama 3. Topikal antibiyotiklerle selektif oral dekontaminasyon 4. Topikal ve parenteral antibiyotiklerle selektif sindirim dekontaminasyonu 5. Probiyotikler 6. Trakeal aspirasyon öncesi salin damlatma

Endotrakeal tüplerde patojen yükünü azaltma	1. Gümüş kaplı endotrakeal tüp kullanımı 2. Endotrakeal tüpün mukustan arındırılması
Sekresyonların salınımını, sızıntısını ve birikmesini azaltma	1.Yatak başının yükseltilmesi 2. Endotrakeal tüp kaf basınçlarının optimizasyonu 3. Ultra ince poliüretan manşet membranlarına sahip endotrakeal tüp kullanımı

2.2.7 Mortalite ve Skorlar

Klinisyenler hastaların durumlarını objektif olarak değerlendirebilmek için skorelama sistemlerine sıklıkla ihtiyaç duymaktadırlar. Bu skorelama sistemleri hastalık şiddeti değerlendirmesine, mortalite tahminine ve tedavi kararlarına yön verir. Kritik hastalarda sıklıkla kullanılan APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II) skoru yoğun bakım ünitelerinde geliştirilmiş ve hastalarda araştırma ve risk sınıflandırmasında uygulanmaktadır. Bu model, ölüm oranını tahmin etmek için hastanın kronik sağlığının ve hastaneye yatış sırasındaki tanının değerlendirilmesiyle, yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat boyunca ölçülen 12 fizyolojik değişkenin en düşük değerlerini kullanmaktadır. Sepsis hastalarında mortalite prediktörü olarak kullanılan SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment) ve 10 yıllık mortalite tahmininde yararlanılan Charlson komorbidite indeksi sık kullanılan diğer skorlar olmakla birlikte VIP hastalarında sıklıkla araştırılmış ve kullanımı uygun görülmüştür [56, 60, 160, 179, 186-191].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği

Hastanemizde 01.01.2014 – 30.06.2019 tarihleri arasında takip edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. *Acinetobacter baumannii* etkeni ile oluşan VİP ve VİP' e sekonder bakteriyemi tanısı konulmuş hastalar alındı.

Çalışma, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol Numarası: 2019/76).

3.2. Çalışmanın Tasarımı ve Planı

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi 530 yataklı, üçüncü basamak yoğun bakım servisi hizmeti veren toplam 29 yataklı erişkin YBÜ' leri olan bir kurumdur. 7 yataklı Anestezi, 8 yataklı Cerrahi, 6 yataklı Kalp Damar Cerrahi ve 8 yataklı Dahiliye ve 8 yataklı koroner yoğun bakım üniteleri, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalımızdan görevli hekim ve enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından günlük olarak takip edilmekte, hasta verileri kaydedilmektedir. VİP tanısında CDC kriterleri kullanılmaktadır. Hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, hastaneye kabul tarihi, YBÜ' ye kabul tarihi, önceki YBÜ öyküsü, önceki antibiyotik kullanımı, komorbid faktörleri, YBÜ takibinde uygulanan invaziv prosedürler, periferik ve santral venöz yollar vb., Charlson komorbidite indeksi, YBÜ' ye kabul sırasında Glasgow koma skoru (GKS), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) skoru, laboratuvar parametreleri, tanı sırasındaki SOFA ve APACHE-II skoru, laboratuvar parametreleri, PaO₂/ FiO₂ oranları kaydedildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri dosya kayıtlarından, hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen verilere göre aşağıda belirtildiği gibi planlanmıştır:

- a) 18 yaş ve üzeri hastalar
- b) Entübasyon sırasında pnömoni tanısı olmayan ancak invaziv mekanik ventilasyon desteğinde 48 saat ve sonrasında pnömoni gelişen mekanik ventilatöre bağlı hastalar
- c) Aşağıda verilen kriterlerden en az ikisinin olması

1. Ateş veya hipotermi (oral veya rektal ısı >38°C veya <36°C)

2. Lökositoz (>12000 hücre/ mm^3) veya lökopeni (<4000 hücre/ mm^3)

3. Pürülan sekresyon varlığı

d) Aşağıda verilen klinik belirti ve laboratuvar bulgularından en az birinin olması

1. Hipoksemi, arterial kan gazıyla bakılan parsiyel oksijen basıncının <60 mmHg olması veya oksijen kısmi basınç oranının solunan oksijen fraksiyonuna ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oranının kötüleşmesi veya MV gerektiren solunum yetmezliği olduğunu gösteren kayıtların varlığı

2. Fizik muayenedeki konsolidasyon bulgularının kayıtlı olması (örnek; ral, frotman duyulması vs.)

3. Respiratuvar örneklerden gram boyama ile yapılan incelemede $\times 10'$ luk büyütmede bakılan her sahada ≥ 25 lökosit ve ≤ 10 skuamöz epitel hücresi, gram pozitif veya negatif kok veya kokobasil görüldüğünün raporlanmış olması ve solunum örneklerinde *Acinetobacter baumannii* üremiş olması (Bronkoskopik lavaj için $\geq 10^4$ cfu/ml, ETA için $\geq 10^5$ cfu/ml tanısal eşik değerler olarak kabul edildi.)

e) Tedaviye başlanmadan önceki son 24 saat içerisinde çekilmiş olan göğüs radyogramında veya bilgisayarlı tomografide (BT) akut bakteriyel pnömoni düşündürülen yeni ve ilerleyici infiltrasyon veya parapnömonik efüzyon gibi pnömoni bulgularının varlığı

f) *Acinetobacter baumannii* tanısına bağlı VİP geliştikten sonra kan kültüründe de *A. baumannii* üremiş olması

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

a) Hastada toplum kökenli pnömoni, entübe edilirken pnömoni tanımlanmış olması

b) *A. baumannii* ile kolonizasyon saptananlar

c) *A. baumannii* etkeni dışında patojen saptanmış olması

d) Hastada VİP' e sekonder bakteriyemi dışında tedavi sırasında eş zamanlı olarak veya başka bir odakta enfeksiyon olması

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışma için oluşturulan hasta kayıt formuna veriler aşağıda belirtildiği gibi kaydedildi.

1. Hastanın takip edildiği üçüncü basamak YBÜ' leri, Anestezi YBÜ (AYBÜ), Cerrahi YBÜ (CYBÜ), Dahili YBÜ (DYBÜ), Kardiyovasküler Cerrahi YBÜ (KVC-YBÜ), Koroner YBÜ (KOR-YBÜ) olarak kaydedildi.
2. Hastanın yaşı kaydedildi.
3. Yoğun bakıma yatış sebebi olan hastalıklar “kabul tanısı” olarak kaydedildi. Daha sonra bu tanılar; travma geçirmek veya cerrahi operasyon sonrası yoğun bakım ihtiyacı oluşan hastalıklar, serebrovasküler hastalık veya demans gibi nörolojik hastalıklar, altta yatan akciğer ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ortaya çıkan solunum yetmezliği, akut ve kronik böbrek yetmezliği ve dışında kalan çeşitli dahili hastalıklara bağlı oluşan yoğun bakım ihtiyacı olarak beş grupta toplandı.
4. Hastanın komorbid hastalıkları olarak miyokard infarktüsü (MI), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık (SVH), demans, bağ doku hastalığı, peptik ülser, karaciğer hastalığı (hafif, orta-ağır), diabetes mellitus (DM) komplike olmayan veya uç organ disfonksiyonu gelişenler, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ağır (renal replasman tedavisi, renal transplant, üremi), orta (kreatinin>3 mg/dL, solid tümör (lokalize veya metastatik), lösemi, lenfoma, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), hipertansiyon (HT) gibi hastalık öyküleri kaydedildi. Bu parametreler ile Charlson komorbidite indeksi (10 yıllık mortalite tahmini) hesaplandı.
5. Hastanın hastanedeki ve YBÜ' deki yatış süreleri yattığı günden itibaren geçen takvim gününe bağlı olarak hesaplandı.
6. Steroid ve peptik ülser profilaksisi kullanımı için VİP tanısı konulduğunda dozdan ve kullanım gününden bağımsız olarak hastaya uygulanan ilaçlar listesinde bu ilaçların görülmesi yeterli kabul edildi.
7. Tanı konulduğu anda, son 24 saat içerisindeki göğüs radyogramında (akciğer grafisi veya BT) yeni ortaya çıkan veya progrese olan infiltrasyonun VİP lehine olanları kaydedildi.
8. Mikrobiyolojik örneğin alınma yöntemi (endotrakeal aspirat, bronkoskopik lavaj, solunum örnekleri ve kan kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii* etken antibiyogramları kaydedildi.
9. VİP tanısı konulan hastaların kan dışında, idrar veya yara yeri gibi diğer sistemlere ait örnekler de değerlendirildi. Bu kültürlerde üreme olup olmadığı değerlendirilerek, üreme olanlar dışlandı.

10. Laboratuvar verileri, hastaların YBÜ' ye kabulünde, tanı konulduğu andaki (VİP tanısı alanlar için solunum örneğinde etkenin üretildiği tarih, bakteriyemi grubu için kan kültüründe etkenin üretildiği tarih) olarak kaydedildi. Lökosit sayısı (μL), nötrofil lenfosit oranı (NLCR), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), red cell distribution width (RDW), kreatinin (mg/dL), albumin (g/dL), laktat dehidrogenaz (U/L), c-reaktif protein (CRP) (mg/dL), pH, laktat değerleri kaydedildi.

11. VİP ve bakteriyemi hastalarında YBÜ kabulünde ve tanı anında GKS, SOFA, tanı anında APACHE II hesaplandı. Kayıtlarda o gün için birden fazla GKS değeri saptandı ise en düşük olan kaydedildi.

12. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranında PaO_2 için mmHg cinsinden kan gazı sonucu, FiO_2 için mekanik ventilasyon takip formlarında kaydedilen yüzdelik değer veya $\text{FiO}_2 = 20 + (4 \times \text{lt/dk})$ denklemi kullanıldı. Birden fazla kan gazı tetkiki yapılan hastalar için, o güne ait en düşük skor kaydedildi.

13. Mortalitenin VİP' e atfedilmesi için tanı tarihinden sonraki (VİP ve bakteriyemi) 14 gün içinde olan ölümler alındı. Daha sonra gerçekleşen ölümler diğer sebeplere atfedildi.

14. VİP (grup 1-2) ile VİP' e sekonder bakteriyemi (3-4) grubu kıyaslanarak bakteriyemi risk faktörleri ve mortalite değişkenine göre kıyaslanarak VİP' in mortalite prediktörlerinin saptanması amaçlandı.

3.5. Çalışmanın İçeriği ve Gruplar

Yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2014- Temmuz 2019 tarih aralığında takip edilen *Acinetobacter baumannii* etkenine bağlı VİP ve VİP' e sekonder bakteriyemi tanısı konulan 245 hastanın 260 atağı değerlendirmeye alındı. Konsültasyon notlarında kolonizasyon ayrımı yapılamayan 10 atak, tanı anında solunum örneği veya kan kültürü dışında başka odakta enfeksiyon tanımı yapılmış olan 7 atak, eksik veri kayıtlı 4 atak, 14 günden sonra mortalite gerçekleşen 8 atak çalışma dışında tutulduktan sonra geriye kalan 214 hastanın 231 atağı çalışmaya dahil edildi. Hastalar dört gruba ayrıldı;

1. Grup VİP tanısı alıp yaşayanlar
2. Grup VİP tanısı alıp ölenler
3. Grup VİP' e sekonder bakteriyemi tanısı alıp yaşayanlar
4. Grup VİP' e sekonder bakteriyemi tanısı alıp ölenler

Buna göre sırası ile gruplarda 77; 48; 42; 64 atak yer aldı (Şekil-a).



Şekil 1. Grupların Oluşturulması

3.6. İstatistik

Analizde SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, 2008) paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm sonuçlar uygun şekilde ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. $p > 0.05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. İki grup arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student t test; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grupta sürekli değişken karşılaştırmalarında parametrik olmayan Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İki den fazla gruptan hangisinin farkı oluşturduğunu belirlemek için bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) cinsinden ifade edilerek Pearson- χ^2 testi ve Fisher' s exact testleri ile analiz edildi. Hastalardan iki farklı zamanda (başvuru ve tanı anında) alınan hemogram, laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, c-reaktif protein (CRP), kan gazı değerleri tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Korelasyonun incelenmesinde değerler düzenli dağılım göstermediğinden Spearman' s korelasyon testi uygulandı.

Bakteriyemi ve mortalite ile tek yönlü analizlerde anlamlılık düzeyi 0,10' un altında olan değişkenlere, bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapılarak sonuçları tahmini rölatif risk (Odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı (% 95

GA) ile gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. İstatistiksel anlamlı olarak belirlenen parametrelerin eğri altında kalan alanları (area under the curves, AUC), kesme değerleri (cut off), duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri (NPD) ve pozitif prediktif değeri (PPD) hesaplamak için (Receiver operating characteristic) (ROC) analizi yapıldı. Grafikler ROC analizi ile çizildi. ROC analizi sonucunda mortalite durumu ile ilişkili SOFA, APACHE-II, Charlson skoru ve hem mortalite için hem bakteriyemi için bazı laboratuvar parametrelerinin değerlerini kesme değerleri belirlenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 214 hasta, 231 atakta kaydedilen klinik ve laboratuvar verileri analiz edildi. VİP grubunda 125 atak (kontrol), bakteriyemi grubunda 106 atak değerlendirildi. Tüm ataklar geç başlangıçlı (entübasyondan en az 4 gün sonra başlayan) VİP idi. Yaş ortanca değeri 74 yıl (IQR = 19, 23 – 95 yaş) olan toplam 231 atağın, % 63.2'si (n = 146) erkek, % 36.8'i (n = 85) kadın idi. Hastaların % 40.3'ü (n = 146) dahili yoğun bakımda, % 28.6'sı (n = 66) anestezi yoğun bakımda, % 26.8' i (n = 62) cerrahi yoğun bakımda takip edilmiştir. Yoğun bakımda yatış tanıları içinde en sık saptanan solunum yetmezliği (% 50.7, n =117) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri

	VİP (n = 125 atak)			Bakteriyemi (n = 106 atak)	
	Toplam n = 231	Yaşayan n = 77	Ölen n = 48	Yaşayan n = 42	Ölen n = 64
Yaş (yıl)^a	74 (19)	70 (20)	75 (19)	69 (30)	79 (13)
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	146 (63.2)	56 (72.7)	29 (60.4)	30 (71.4)	31 (48.4)
Kadın	85 (36.8)	21 (27.3)	19 (39.6)	12 (28.6)	33 (51.6)
YBÜ, n (%)					
DYBÜ	93 (40.3)	33 (42.9)	21 (43.8)	7 (17.6)	32 (50.0)
AYBÜ	66 (28.6)	27 (35.1)	12 (25.0)	16 (38.1)	11 (17.2)
CYBÜ	62 (26.8)	16 (20.8)	11 (22.9)	16 (38.1)	19 (29.7)
KVC-YBÜ	9 (3.9)	1 (1.3)	3 (6.3)	3 (7.1)	2 (3.1)
KOR-YBÜ	1 (0.4)	0	1 (2.1)	0	0
YBÜ kabul tanısı					
Solunum yetmezliği	117 (50.6)	36 (46.8)	32(66.7)	17(40.5)	32 (50.0)
Serebrovasküler hast.	32 (13.9)	8 (10.4)	1 (2.1)	8 (19.0)	15 (23.4)
Travma/cerrahi	28 (12.1)	9 (11.7)	6 (12.5)	10 (23.8)	3 (4.7)
Renal hastalık	19 (8.2)	10 (13.0)	6(12.5)	1 (2.4)	2 (3.1)
Diğer dahili hastalık	35 (15.2)	14 (18.2)	3(6.3)	6(14.3)	12(18.8)

^a: Medyan (interquartile range) DYBÜ: Dahili Yoğun bakım Ünitesi, AYBÜ: Anestezi Yoğun bakım Ünitesi, CYBÜ: Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, KVC-YBÜ: Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, Kor-YBÜ: Koroner Yoğun bakım Ünitesi

Hastanede kalış süresi ortanca değeri 49 gün (IQR = 45) olup minimum 7 maksimum 430 gün idi. Yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri 35 gün (IQR = 32) olup minimum 2 maksimum 171 gün idi. Önceki hastane yatış öyküsü % 40.7' sinde (n = 94), son 3 ay içindeki antibiyotik kullanım öyküsü ise % 65.8'inde (n = 152) saptandı. Eşlik eden hastalıklar içinde en sık saptanan hipertansiyon (% 41.6, n = 96) idi (Tablo 7) idi.

Tablo 7. Hastaların Klinik Özellikleri

	VİP (n = 125 atak)			Bakteriyemi (n = 106 atak)	
	Toplam n = 231	Yaşayan n = 77	Ölen n = 48	Yaşayan n = 42	Ölen n = 64
Hastanede kalış süresi (gün) ^a	49 (45)	59 (47)	38 (35)	62 (64)	40.5 (32)
Yoğun bakımda kalış süresi (gün) ^a	35 (32)	40 (33)	30.5 (31)	33.5 (48)	27.5 (28)
Yoğun bakım yatış öyküsü	26 (11.3)	14 (18.2)	5 (10.4)	3 (7.1)	4 (6.3)
Hastane yatış öyküsü, n (%)	94 (40.7)	34 (44.2)	27 (56.3)	5 (11.9)	28 (43.8)
AB kullanım öyküsü, n (%)	152 (65.8)	60 (77.9)	34 (70.8)	19 (45.2)	39 (60.9)
Eşlik eden hastalık, n (%)					
Hipertansiyon	96 (41.6)	33 (42.9)	23 (47.9)	15 (35.7)	25 (39.1)
Diabetes mellitus	43 (18.3)	22 (28.6)	8 (16.7)	3 (7.1)	10 (15.7)
Serebrovasküler hast	71 (30.7)	24 (31.2)	14 (29.2)	12 (28.5)	21 (32.9)
Renal hastalık	30 (13.0)	11 (14.3)	7 (14.6)	5 (11.9)	7 (10.9)
Kardiyovasküler hast.	43 (17.4)	13 (16.9)	12 (25.1)	3 (7.2)	12 (18.8)
Malignensi	29 (12.5)	11 (14.3)	6 (12.5)	3 (7.2)	9 (14.1)
Diğer	11(4.6)	1 (1.3)	5(10,5)	4 (9.5)	1 (1.6)

^a: Medyan (interquartile range)

Ataklara ait risk faktörlerinin gruplara göre dağılımına bakıldığında sıklıkla enteral beslenme yapıldığı, peptik ülser profilaksisi verildiği, üriner kateter ve periferik ve/veya santral venöz kateter ile takip edildiği saptandı. Gruplara göre risk faktörleri gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Risk Faktörleri

	VİP (n = 125 atak)			Bakteriyemi (n = 106 atak)	
	Toplam n = 231	Yaşayan n = 77	Ölen n = 48	Yaşayan n = 42	Ölen n = 64
Ameliyat dreni, n (%)	9 (3.9)	4 (5.2)	2 (4.2)	1 (2.4)	2 (3.1)
Dekübit varlığı, n (%)	39 (16.9)	10 (13.0)	7 (14.6)	9 (21.4)	13 (20.3)
Extra safra drenajı, n (%)	2 (0.9)	2 (2.6)	0	0	0
Enteral beslenme	161 (69.7)	56 (72.7)	37 (77.1)	29 (69.0)	39 (60.9)
Göğüs tüpü varlığı, n (%)	10 (4.3)	2 (2.6)	5 (10.4)	1 (2.4)	2 (3.1)
Proton pompa inh.varlığı, n (%)	184 (79.7)	61 (79.2)	30 (62.5)	39 (92.9)	54 (84.4)
Kardiyopulmoner resüsitasyon, n (%)	9 (3.9)	3 (3.9)	2 (4.2)	1 (2.4)	3 (4.7)
Hemodiyaliz varlığı, n (%)	33 (14.3)	10 (13.0)	7 (14.6)	4 (9.5)	12 (18.8)

İdrar sondası, n (%)	224 (97.0)	73 (94.8)	46 (95.8)	41 (97.6)	64 (100.0)
İmmüsupresyon	17 (7.4)	2 (2.6)	10 (20.8)	2 (4.8)	3 (4.7)
Ng, n (%)	194 (84.0)	64 (83.1)	42 (87.5)	34 (81.0)	54 (84.4)
Periferik arteriyel kateter	205 (88.7)	72 (93.5)	40 (83.3)	40 (95.2)	53 (82.8)
Perkütan enterogastrostomi, n(%)	14 (6.1)	8 (10.4)	0	4 (9.5)	2 (3.1)
Periferik venöz kateter, n (%)	172 (74.5)	49 (63.6)	33 (68.8)	38 (90.5)	52 (81.3)
AV-fistül, n (%)	3 (1.3)	2 (2.6)	1 (2.1)	0	0
Santral venöz kateter, n (%)	198 (85.7)	66 (85.7)	40 (83.3)	36 (85.7)	56 (87.5)
Steroid, n (%)	10 (4.3)	10 (13.2)	0	0	0
Total parenteral nütrisyon, n(%)	82 (35.5)	22 (28.6)	9 (18.8)	19 (45.2)	32 (50.0)
Trakeotomi, n (%)	92 (39.8)	30 (39.0)	17 (35.4)	17 (40.5)	28 (43.8)
Transfüzyon, n (%)	36 (15.6)	13 (16.9)	7 (14.6)	6 (14.3)	10 (15.6)

Olguların altta yatan komorbidleri ve hastalık şiddeti değerlendirildi. Charlson komorbidite indeksine bakıldığında en düşük 0, en yüksek 9 olarak saptanmış olup, YBÜ' ye kabul tarihinde ve tanı konulduğu tarihteki SOFA skoru ve tanı tarihindeki APACHE-II skorlarının gruplara göre dağılımı ortanca (interquartile range) cinsinden verilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalık Şiddeti Skorları

	VİP (n = 125 atak)			Bakteriyemi (n = 106 atak)	
	Toplam n = 231	Yaşayan n = 77	Ölen n = 48	Yaşayan n = 42	Ölen n = 64
Charlson indeksi, n (%)					
0	16 (6.9)	5 (6.5)	3 (6.3)	6 (14.3)	2 (3.1)
1	14 (6.1)	8 (10.4)	0	5 (11.9)	1 (1.6)
2	21 (9.1)	7 (9.1)	5 (10.4)	5 (11.9)	4 (6.3)
3	40 (17.3)	15 (19.5)	7 (14.6)	11 (26.2)	7 (10.9)
4	58 (25.1)	18 (23.4)	14 (29.2)	8 (19.0)	18 (28.1)
5	40 (17.3)	11 (14.3)	8 (16.7)	1 (2.4)	20 (31.3)
6	24 (10.4)	6 (7.8)	7 (14.6)	4 (9.5)	7 (10.9)
7	12 (5.2)	3 (3.9)	4 (8.3)	1 (2.4)	4 (6.3)
8	5 (2.2)	4 (5.2)	0	0	1 (6.3)
9	1 (0.4)	0	0	1 (2.4)	0
Skorlar (ünite)^a					
APACHE-II	26 (6)	20 (6)	27.5 (5)	32.0 (6)	25.0 (4)
SOFA 1	5 (2)	5 (2)	6 (2)	5 (1)	5 (2)
SOFA 2	9 (2)	8 (2)	10.0 (2)	8.0 (1)	10.0 (3)

^a: Medyan (interquartile range)

Charlson: mortalite tahmin indeksi, APACHE-II: Tanı tarihinde, SOFA 1: YBÜ kabul tarihinde, SOFA 2: Tanı tarihinde

Atakların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde tümünün normal dağılım göstermediği saptandı ve bu nedenle ortanca ve minimum-maksimum değer cinsinden ifade edildi. Hastaların laboratuvar parametrelerinin YBÜ' ye kabuldeki düzeyleri ile tanı konulduğu andaki (bakteriyemi olmayan VIP grubu için solunum materyalindeki üreme tarihi ve bakteriyemi grubu için kan kültüründeki üreme tarihi) düzeyleri Tablo 10' da gösterildi.

Tablo 10. Laboratuvar Değerleri

	YBÜ Kabul Tarihinde ^a	Tanı Tarihinde ^a
WBC (10 ³ /μL) (N: 4 – 10)	11.6 (6.0)	12.6 (7.4)
NE (%) (N: 50 – 70)	83.5 (10)	84 (12)
N/LC ratio	9.2 (10.3)	10 (10.7)
HB (g/dL) (N: 10 – 16)	11.7 (2.9)	9.1 (1.7)
PLT (10 ³ /μL) (N: 100 – 400)	223 (109)	208 (152)
MPV (fL) (N: 6.5 – 12)	9.5 (2.0)	10.3 (2.0)
PDW (fL) (N: 15 – 17)	16.2 (2.7)	16.4 (2.9)
RDW-SD (fL) (N: 39 – 46)	46.7 (11.1)	51.3 (11.0)
RDW-CV (%) (N: 11.6 – 14.6)	14.8 (2.9)	16 (2.8)
KRE (mg/dL) (N: 0.51 – 0.95)	1.0 (0.7)	0.8 (1.0)
ALB (g/L) (N: 35 – 52)	3.1 (0.9)	2.4 (0.4)
LDH (U/L) (N: 0 – 248)	300 (201)	365 (233)
CRP (mg/L) (N: 0 – 5)	7.2 (8.1)	14 (9.9)
pH (N: 7.35 – 7.45)	7.3 (0.1)	7.4 (0.1)
pCO₂ (mmHg) (N: 35 – 45)	42 (17)	42 (13.5)
pO₂ (mmHg) (N: 75 – 100)	75 (45.9)	67.5 (40)
HCO₃ (mmol/L) (N: 22 – 26)	25 (7)	29 (7)
LAC (mmol/L) (N: 2 – 4)	1.6 (1.1)	1.7 (1.1)

^a: Medyan (interquartilerange), N: normal referans aralığı *: Fisher's exact test

WBC: Beyaz küre, NE: nötrofil, LY: lenfosit, N/LCR: Nötrofil-lenfosit oranı, HB: Hemoglobin, PLT: platelet, PDW: Platelet distribution Width, RDW-SD: Red cell distribution width-standard deviation, RDW-CV: Red cell distribution width –corpuscular volume, KRE: Kreatin, ALB: Albumin, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, LAC: Laktat

Grup karşılaştırmaları

Çalışmaya dahil edilen dört grup, bakteriyemi olması ve mortalite açısından ikişer gruplar halinde ele alınarak karşılaştırıldı. Buna göre bakteriyemi vs. bakteriyemi olmayan atakların % 54.1'inin (n = 125) bakteriyemi atağı yapmadığı, % 45.9'unun (n = 106) VIP' e sekonder bakteriyemi olduğu saptanırken, ölen ve yaşayan ataklara bakıldığında, atakların % 48.5' i (n = 112) ölen hasta grubunda, % 51.5'i (n = 119) yaşayan grupta yer aldığı saptandı.

Bakteriyemi olan grup (n = 106) ile bakteriyemi olmayan grubun (n = 125) karşılaştırılması

Olguların yaş ortanca düzeyi, cinsiyet dağılımı bakteriyemi durumuna göre farklılık

göstermemiştir. Her iki grup içinde en fazla hasta dahili yoğun bakımda takip edilmişti ve bakteriyemi grubunda cerrahi yoğun bakımda takip edilme oranı fazla idi. Demografik özellikler ve kabul tanıları gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Atakların Demografik Özelliklerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Bakteriyemi yok n = 125	Bakteriyemi var n = 106	P değeri
Yaş (yıl)^a	72 (20)	76 (16)	0.184
Cinsiyet, n (%)			0.101
Erkek	85 (68.0)	61 (57.5)	
Kadın	40 (32.0)	45 (42.5)	
YBÜ, n (%)			0.044
DYBÜ	54 (43.2)	39 (36.8)	
AYBÜ	39 (31.2)	27 (25.5)	
CYBÜ	27 (21.6)	35 (33.0)	
KVC-YBÜ	4 (3.2)	5 (4.7)	
KOR-YBÜ	1 (0.8)	0	
Kabul tanısı			
Solunum yetmezliği	68 (54.4)	49(46.2)	0.002
Serebrovasküler hast.	9 (7.2)	23(21.7)	
Travma/cerrahi	15 (12)	13(12.3)	
Renal hastalık	16 (12.8)	3(2.8)	
Diğer dahili hast.	17(13.6)	18(17)	

^a: Medyan (interquartile range)

DYBÜ: Dahili Yoğun bakım Ünitesi, AYBÜ: Anestezi Yoğun bakım Ünitesi, CYBÜ: Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, KVC-YBÜ: Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, Kor-YBÜ: Koroner Yoğun bakım Ünitesi

Olguların hastanede kalınan gün ve yoğun bakımda kalınan gün sayısı bakteriyemi durumuna göre farklılık göstermemiştir (sırası ile $p = 0.15$, $p = 0.07$) Bakteriyemi olmayan olgularda proton pompa inhibitör varlığı oranı, bakteriyemi grubunun oranından anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile % 72.8 ve % 87.7, $p = 0.005$). Bakteriyemi olmayan gruptaki periferik venöz kateter kullanım oranı, bakteriyemi grubunun oranından anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile % 65.6 ve % 84.9, $p = 0.001$). Bakteriyemi olmayan gruptaki TPN oranı, bakteriyemi grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Atakların Risk Faktörlerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Bakteriyemi yok n = 125	Bakteriyemi var n = 106	P değeri
Hastanede kalış süre (gün)^a	52 (48)	43.5 (40)	0.152
Yoğun bakımda kalış süre (gün)^a	39 (30)	31 (33)	0.078
Yoğun bakım yatış öyküsü, n	19 (15.2)	7 (6.6)	0.039

(%)			
Hastane yatış öyküsü, n (%)	61 (48.8)	33 (31.1)	0.006
Hastaya ait risk faktörleri, n (%)			
Ameliyat dreni, n (%)	6 (4.8)	3 (2.8)	0.513
Dekübit varlığı, n (%)	17 (13.6)	22 (20.8)	0.148
Extra safra drenajı, n (%)	2 (1.6)	0	0.501
Enteral beslenme, n (%)	93 (74.4)	68 (64.2)	0.091
Göğüs tüpü varlığı, n (%)	7 (5.6)	3 (2.8)	0.350
Proton pompa inh. varlığı, n (%)	91 (72.8)	93 (87.7)	0.005
Kardiyopulmoner resüsitasyon, n (%)	5 (4.0)	4 (3.8)	1.000
Hemodiyaliz varlığı, n (%)	17 (13.6)	16 (15.1)	0.746
İdrar sondası, n (%)	119 (95.2)	105 (99.1)	0.128
İmmünsupresyon, n (%)	12 (9.6)	5 (4.7)	0.157
Nazogastrik, n (%)	106 (84.8)	88 (83.0)	0.713
Periferik arteriyel kateter, n (%)	112 (89.6)	93 (87.7)	0.655
Perkütan enterogastrostomi, n (%)	8 (6.4)	6 (5.7)	0.814
Periferik venöz kateter, n (%)	82 (65.6)	90 (84.9)	0.001
AV-fistül, n (%)	3 (2.4)	0	0.252
Santral venöz kateter, n (%)	106 (84.8)	92 (86.8)	0.709
Steroid, n (%)	10 (8.1)	0	0.002
Total parenteral nütrisyon, (TPN) (n%)	31 (24.8)	51 (48.1)	0.000
Trakeotomi, n (%)	47 (37.6)	45 (42.5)	0.453
Transfüzyon, n (%)	20 (16.0)	16 (15.1)	0.850

^a: Medyan (interquartile range)

Charlson indeksi dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bakteriyemi olmayan gruptaki APACHE-II skor ortanca değerleri, bakteriyemi grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile 24 ve 28, $p < 0.001$). Bakteriyemi olmayan gruptaki SOFA 1 ortanca değeri bakteriyemi grubundan farklı bulunmamıştır (sırası ile 6 ve 5, $p = 0.17$). Benzer şekilde bakteriyemi olmayan gruptaki SOFA 2 ortanca değeri bakteriyemi grubundan farklı bulunmamıştır (sırası ile 9 ve 9, $p = 0.08$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalık Şiddeti Skorlarının Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Bakteriyemi yok n = 125	Bakteriyemi var n = 106	P değeri
Charlson indeksi, n (%)			
0	8 (6.4)	8 (7.5)	
1	8 (6.4)	6 (5.7)	
2	12 (9.6)	9 (8.5)	
3	22 (17.6)	18 (17.0)	
4	32 (25.6)	26 (24.5)	
5	19 (15.2)	21 (19.8)	

	6	13 (10.4)	11 (10.4)
	7	7 (5.6)	5 (4.7)
	8	4 (3.2)	1 (0.9)
	9	0	1 (0.9)
Skorlar (ünite)^b			
APACHE-II	24 (9)	28 (7)	0.000
SOFA 1	6 (1)	5 (2)	0.173
SOFA 2	9 (3)	9 (2)	0.088

^a: Medyan (interquartile range), ^b: Ortalama (standart sapma)

Charlson: mortalite tahmin indeksi, APACHE-II: Tanı tarihinde, SOFA 1: YBÜ kabul tarihinde, SOFA 2: Tanı tarihinde

Bakteriyemi grubunda (n = 106) ölçümsel parametrelerdeki değişikliklerin analizi

Bakteriyemi olan grubun ilk ölçüm WBC düzeyi, ikinci ölçüm WBC düzeyinden anlamlı düşük bulundu (sırası ile 10.7 ve 12, $p < 0.001$). MPV, PDW, RDW-SD, RDW-CV, CRP, pH, HCO₃, Laktat düzeylerinin ilk ölçüm değerleri, ikinci ölçüm değerlerinden anlamlı düşük bulundu. Albümin, pCO₂ ve pO₂ düzeylerinin ilk ölçümleri ise ikinci ölçümlerden anlamlı yüksek bulundu (Tablo 14).

Bakteriyemi olmayan grupta (n = 125) ölçümsel parametrelerdeki değişikliklerin analizi

Bakteriyemi olmayan grubun ilk ölçüm MPV düzeyi, ikinci ölçüm MPV düzeyinden anlamlı düşük bulundu (sırası ile 9.8 ve 10.5, $p < 0.001$). PDW, RDW-SD, RDW-CV, CRP, pH, pCO₂, HCO₃ düzeylerinin ilk ölçüm değerleri, ikinci ölçüm değerlerinden anlamlı düşük bulundu. Albümin ve pO₂ düzeylerinin ilk ölçümleri ise ikinci ölçümlerden anlamlı yüksek bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Laboratuvar Değerlerinin Bakteriyemi Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	1.ölçüm	2.ölçüm	P değeri
Bakteriyemi var (n = 106)			
Laboratuvar parametre^a			
WBC (10 ³ /μL)(N: 4 – 10)	10.7 (6.1)	12 (6.8)	0.002
N/LC ratio (N: 0.78 – 3.53)	8.6 (11.6)	9.4 (8.7)	0.880
MPV (fL) (N: 6.5 – 12)	9.2 (2.7)	10.1 (2.8)	0.000
PDW (fL) (N: 15 – 17)	16.7 (3.4)	17.2 (4.0)	0.000
RDW-SD (fL) (N: 39 – 46)	43.4 (9.3)	50 (12.9)	0.000
RDW-CV (%) (N: 11.6 – 14.6)	14.2 (2.4)	15.5 (2.7)	0.000
Albumin (g/dL) (N: 3.5 – 5.2)	3.2 (1.0)	2.4 (0.3)	0.000
LDH (U/L) (N: 0 – 248)	299 (196)	321 (174)	0.191
CRP (mg/L) (N: 0 – 5)	6.4 (8.1)	14 (9.7)	0.000

pH(N: 7.35 – 7.45)	7.39 (0.13)	7.46 (0.09)	0.000
pCO ₂ (mmHg) (N: 35 – 45)	45.1 (16)	40 (10)	0.026
pO ₂ (mmHg) (N: 75 – 100)	75 (55.2)	69.8 (55.6)	0.161
HCO ₃ (mmol/L) (N: 22 – 26)	25 (7.3)	29 (6.4)	0.000
Lactat (mmol/L) (N: 2 – 4)	1.5 (0.9)	1.7 (0.9)	0.061
Bakteriyemi yok (n = 125)			
Laboratuvar parametre^a			
WBC (10 ³ /µL)(N: 4 – 10)	12 (6.3)	13 (8.2)	0.124
N/LC ratio(N: 0.78 – 3.53)	9.9 (9.6)	10 (11)	0.187
MPV (fL) (N: 6.5 – 12)	9.8 (1.9)	10.5 (2.0)	0.000
PDW (fL) (N: 15 – 17)	16.1 (2.9)	16.3 (1.1)	0.001
RDW-SD (fL) (N: 39 – 46)	50 (9.4)	53.9 (9.9)	0.000
RDW-CV (%) (N: 11.6 – 14.6)	15.9 (2.9)	16.5 (3.0)	0.000
Albumin (g/dL) (N: 3.5 – 5.2)	3.1 (0.8)	2.3 (0.4)	0.000
LDH (U/L) (N: 0 – 248)	303 (204)	400 (206)	0.076
CRP (mg/L) (N: 0 – 5)	7.5 (7.5)	14 (9.9)	0.000
pH(N: 7.35 – 7.45)	7.39 (0.18)	7.43 (0.15)	0.004
pCO ₂ (mmHg) (N: 35 – 45)	39.7 (17)	44 (13.5)	0.000
pO ₂ (mmHg) (N: 75 – 100)	75 (39.5)	60 (36.4)	0.000
HCO ₃ (mmol/L) (N: 22 – 26)	25 (7)	29 (7)	0.000
Lactat(mmol/L) (N: 2 – 4)	1.7 (1.5)	1.8 (1.1)	0.947

^a: Medyan (interquartile range)

Ölen hasta grubu (n = 119) ile yaşayan grubun (n = 112) karşılaştırılması

Ölen hasta grubunun yaş ortanca düzeyi, yaşayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 78 ve 69 yıl, $p < 0.001$). Benzer şekilde mortal grubun erkek cinsiyet oranı, olmayan gruptaki erkek oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile % 72.3 ve % 53.6, $p = 0.003$). Ölen hasta grubunun CYBÜ' de yatma oranı, yaşayan grubun oranından anlamlı yüksek (sırası ile % 47.3 ve % 33.6, $p = 0.04$) bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Atakların Demografik Özelliklerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Ölen n = 112	Yaşayan n = 119	P değeri
Yaş (yıl) ^a	78 (14)	69 (25)	0.000
Cinsiyet, n (%)			0.003
Erkek	60 (53.6)	86 (72.3)	
Kadın	52 (46.4)	33 (27.7)	
YBÜ, n (%)			0.044
DYBÜ	23 (20.5)	43 (36.1)	
AYBÜ	30 (26.8)	32 (36.9)	
CYBÜ	53 (47.3)	40 (33.6)	
KVC-YBÜ	1 (0.9)	0	

	KOR-YBÜ 5 (4.5)	4 (3.4)	
Kabul tanısı			0.232
Solunum yetmezliği	64 (54.7)	53 (45.3)	
Serebrovasküler hast.	16 (50)	16 (50)	
Travma/cerrahi	9 (32.2)	19 (67.8)	
Renal hastalık	8 (42.2)	11 (57.8)	
Diğer dahili hastalık	15 (42.8)	20 (57.2)	

^a: Medyan (interquartile range)

DYBÜ: Dahili Yoğun bakım Ünitesi, AYBÜ: Anestezi Yoğun bakım Ünitesi, CYBÜ: Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, KVC-YBÜ: Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun bakım Ünitesi, Kor-YBÜ: Koroner Yoğun bakım Ünitesi

Ölen hasta grubunun hastanede kalış süresi ortanca düzeyi, olmayan grubun hastanede kalış süresinden anlamlı yüksek bulundu (sırası ile 59 ve 40, $p < 0.001$). Benzer şekilde, yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri, mortal grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 39 ve 29.5, $p = 0.006$).

Mortal grubun önceki hastane yatış öyküsü oranı, olmayan grubun hastane yatış öyküsü oranından anlamlı yüksek bulunurken (sırası ile % 49.1 ve % 32.8, $p = 0.01$), immünsupresyon oranı da mortal grupta anlamlı yüksek bulundu (sırası ile % 11.6 ve % 3.4, $p = 0.01$).

Ölen hasta grubunun periferik arteriyel kateter kullanım oranı, yaşayan hasta grubunun oranından anlamlı düzeyde düşük bulunurken (sırası ile % 83 ve % 94.1, $p = 0.008$) PEG kullanım oranı, ölen hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile % 10.1 ve % 1.8, $p = 0.008$). Benzer şekilde steroid kullanım oranı, ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu (sırası ile % 8.5 ve % 0, $p = 0.002$) Tablo 16’ da gösterilmiştir.

Tablo 16. Atakların Risk Faktörlerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Ölen n = 112	Yaşayan n = 119	P değeri
Hastanede kalış süre (gün) ^a	40 (33)	59 (51)	0.000
Yoğun bakımda kalış süre (gün) ^a	29.5 (31)	39 (37)	0.006
Yoğun bakım yatış öyküsü, n (%)	9 (8.0)	17 (14.3)	0.133
Hastane yatış öyküsü, n (%)	55 (49.1)	39 (32.8)	0.012
AB kullanım öyküsü, n (%)	73 (65.2)	79 (66.4)	0.847
Hastaya ait risk faktörleri, n (%)			
Ameliyat dreni, n (%)	4 (3.6)	5 (4.2)	0.805
Dekübit varlığı, n (%)	20 (17.9)	19 (16.0)	0.701
Extra safra drenajı, n (%)	0	2 (1.7)	0.498
Enteral beslenme, n (%)	76 (57.9)	85 (71.4)	0.555
Göğüs tüpü varlığı, n (%)	7 (6.3)	3 (2.5)	0.205
Proton pompa inh. varlığı, n (%)	84 (75.0)	100 (84.0)	0.088
Kardiyopulmoner resüsitasyon, n (%)	5 (4.5)	4 (3.4)	0.665
Hemodiyaliz varlığı, n (%)	19 (17.0)	14 (11.8)	0.259
İdrar sondası, n (%)	110 (98.2)	114 (95.8)	0.284

İmmünsupresyon, n (%)	13 (11.6)	4 (3.4)	0.016
Nazogastrik, n (%)	96 (85.7)	98 (82.4)	0.486
Periferik arteriyel kateter, n (%)	93 (83.0)	112 (94.1)	0.008
Perkütan enterogastrostomi, n(%)	2 (1.8)	12 (10.1)	0.008
Periferik venöz kateter, n (%)	85 (75.9)	87 (73.1)	0.628
AV-fistül, n (%)	1 (0.9)	2 (1.7)	1.000
Santral venöz kateter, n (%)	96 (85.7)	102 (85.7)	1.000
Steroid, n (%)	0	10 (8.5)	0.002
Total parenteral nütrisyon, (n%)	41 (36.6)	41 (34.5)	0.732
Trakeotomi, n (%)	45 (40.2)	47 (39.5)	0.916
Transfüzyon, n (%)	17 (15.2)	19 (16.0)	0.869

^a: Medyan (interquartile range)

Charlson indeksi dağılımına bakıldığında, ölen hasta grubunda skoru 4 ve üzerinde olanların oranı anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.001$). Ölen hastalarda APACHE-II skor ortancası, yaşayanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırası ile (26 ve 24, $p = 0.01$). Ölen hasta grubunun SOFA 2 skor ortancası, yaşayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırası ile (10 ve 8, $p = 0.001$), Tablo 17.

Tablo 17. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	Ölen n = 112	Yaşayan n = 119	P değeri
Charlson indeksi, n (%)			0.001
0	5 (4.5)	11 (9.2)	
1	1 (0.9)	13 (10.9)	
2	9 (8.0)	12 (10.1)	
3	14 (12.5)	26 (21.8)	
4	32 (28.6)	26 (21.8)	
5	28 (25.0)	12 (10.1)	
6	14 (12.5)	10 (8.4)	
7	8 (7.1)	4 (3.4)	
8	1 (0.9)	4 (3.4)	
9	0	1 (0.8)	
Skorlar (ünite)^a			
APACHE-II	26 (5)	24 (13)	0.013
SOFA 1	6 (1)	5 (2)	0.360
SOFA 2	10 (2)	8 (2)	0.001

^a: Medyan (interquartile range)

Charlson: mortalite tahmin indeksi, APACHE-II: Tanı tarihinde, SOFA 1: YBÜ kabul tarihinde, SOFA 2: Tanı tarihinde

Ölen hasta grubunda (n = 112) ölçümsel parametrelerdeki değişikliklerin analizi

Hastalarda laboratuvar ölçümlerinden ilk ölçüm YBÜ' ye kabul tarihindeki, ikinci ölçüm tanı konulduğu tarihteki laboratuvar değerleri olarak kaydedilmişti. Ölen hasta grubunun ilk ölçüm MPV düzeyi, ikinci ölçüm MPV düzeyinden anlamlı düşük bulundu

sırası ile (9.3 ve 10.1, $p < 0.001$). PDW, RDW-SD, CRP, pH, HCO_3 , Laktat düzeylerinin ilk ölçüm değerleri, ikinci ölçüm değerlerinden anlamlı düşük bulundu (Tablo 18). Albümin ve pO_2 düzeylerinin ilk ölçümleri ise ikinci ölçümlerden anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Yaşayan hasta grubunda (n = 119) ölçümsel parametrelerdeki değişikliklerin analizi

Yaşayan hasta grubunun ilk ölçüm WBC düzeyi, ikinci ölçüm WBC düzeyinden anlamlı düşük bulundu sırası ile (10.3 ve 12, $p = 0.001$). MPV, PDW, RDW-SD, RDW-CV, CRP, pH, HCO_3 düzeylerinin ilk ölçüm değerleri, ikinci ölçüm değerlerinden anlamlı düşük bulundu. Albümin ve pO_2 düzeylerinin ilk ölçümleri ise ikinci ölçümlerden anlamlı yüksek bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Laboratuvar Değerlerinin Mortalite Değişkenine Göre Karşılaştırılması

	1.ölçüm	2.ölçüm	P değeri
Ölen grup (n = 112)			
Laboratuvar parametre^a			
WBC ($10^3/\mu\text{L}$) (N: 4 – 10)	12.8 (6.8)	13.2 (7.3)	0.228
N/LC ratio (N: 0.78 – 3.53)	11 (12.6)	11.2 (10.1)	0.427
MPV (fL) (N: 6.5 – 12)	9.3 (2.9)	10.1 (2.2)	0.000
PDW (fL) (N: 15 – 17)	16.7 (3.4)	17 (3.7)	0.005
RDW-SD (fL) (N: 39 – 46)	45 (13.5)	50 (13.9)	0.000
RDW-CV (%) (N: 11.6 – 14.6)	14.8 (3.2)	16 (2.6)	0.000
ALB (g/dL) (N: 3.5 – 5.2)	3.1 (0.8)	2.3 (0.4)	0.000
LDH (U/L) (N: 0 – 248)	334 (217)	339 (170)	0.229
CRP (mg/L) (N: 0 – 5)	7.5 (8.6)	13.8 (12.7)	0.000
pH (N: 7.35 – 7.45)	7.40 (0.16)	7.42 (0.11)	0.007
pCO₂ (mmHg) (N: 35 – 45)	39 (18.0)	42 (15)	0.082
pO₂ (mmHg) (N: 75 – 100)	77 (50.9)	67.5 (36.5)	0.000
HCO₃ (mmol/L) (N: 22 – 26)	24.1 (8.0)	28 (7.5)	0.000
LAC (mmol/L) (N: 2 – 4)	1.6 (1.0)	1.9 (1.2)	0.034
Yaşayan grup (n = 119)			
Laboratuvar parametre^a			
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)(N: 4 – 10)	10.3 (4.8)	12.0 (7.5)	0.001
N/LC ratio (N: 0.78 – 3.53)	8.3 (6.4)	9.7 (13.2)	0.052
MPV (fL) (N: 6.5 – 12)	9.7 (1.5)	10.4 (2.0)	0.000
PDW (fL) (N: 15 – 17)	15.9 (3.3)	16 (1.5)	0.000
RDW-SD (fL) (N: 39 – 46)	48.8 (9.1)	52.4 (11)	0.000
RDW-CV (%) (N: 11.6 – 14.6)	15 (2.7)	16.1 (3.7)	0.000
ALB (g/dL) (N: 3.5 – 5.2)	3.1 (0.9)	2.4 (0.3)	0.000
LDH (U/L) (N: 0 – 248)	292.5 (190)	410 (228)	0.000
CRP (mg/L) (N: 0 – 5)	6.5 (6.5)	14.5 (8.6)	0.000
pH (N: 7.35 – 7.45)	7.38 (0.13)	7.47 (0.14)	0.000
pCO₂ (mmHg) (N: 35 – 45)	45 (14.6)	41 (11)	0.875
pO₂ (mmHg) (N: 75 – 100)	75 (40.5)	67.5 (40)	0.002

HCO₃ (mmol/L) (N: 22 – 26)	25 (6.3)	29.7 (6)	0.000
LAC (mmol/L) (N: 2 – 4)	1.6 (1.1)	1.4 (1.1)	0.770

^a: Median (interquartile range) N: normal referans aralığı

WBC: Beyaz küre, N/LCR: Nötrofil-lenfosit oranı, PDW: Platelet distribution Width, RDW-SD: Red cell distribution width-standard deviation, RDW-CV: Red cell distribution width –corpuscular volume, ALB: Albumin, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, LAC: Laktat

Regresyon Analizleri

Tek yönlü karşılaştırmalarda p değeri 0.10'un altında gelen bağımsız değişkenlere lojistik regresyon analizi uygulanmış ve ilişkili bağımsız değişkenler saptanmıştır.

Bağımsız Değişkenler ile Bakteriyemi Sıklığı Karşılaştırıldığında

Cinsiyet(p=0.101), kabul tanısı (p = 0.002), YBÜ yatış öyküsü (p=0.039), hastane yatış öyküsü(p=0.006), antibiyotik kullanım öyküsü (p=0.001), diabetes mellitus (p=0.025), steroid (p=0.002), TPN (p=0.0001), enteral beslenme (p=0.091), Proton pompa inhibitörü (p=0.005), periferik venöz kateter (p=0.001) varlığı modellenmeye dahil edilmiştir.

Tablo 19. Bakteriyemiye Etki Eden Primer Bağımsız Değişkenler

	B	SE	P değeri	OR	% 95 GA
Önceki YBÜ öyküsü	-0.73	0.51	0.151	0.47	0.17 - 1.30
Antibiyotik kullanım öyküsü	-0.65	0.31	0.038	0.51	0.28 - 0.96
Enteral beslenme	-0.78	0.32	0.016	0.45	0.24 - 0.86
Periferik venöz kateter	0.83	0.37	0.028	2.29	1.09 - 4.81
Steroid	-20.2	12502.5	0.999	0.00	0.000
TPN	0.89	0.32	0.006	2.44	1.29 - 4.60

Bağımsız değişkenler ile ölüm sıklığı karşılaştırıldığında

Proton pompa inhibitör kullanımı (p = 0.088), immünsupresyon (p = 0.016), periferik arteriyel kateter varlığı (p = 0.008), perkütan enterogastrotomi varlığı (p = 0.008), travma (p = 0.067), bakteriyemi (p = 0.001) parametreleri modele dahil edilmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizine göre aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Bakteriyemi grubunda ölüm gerçekleşme sıklığı bakteriyemi olmayan gruba göre 2.8 kat fazladır.
2. İmmünsupresyon grubunda ölüm gerçekleşme sıklığı 5.3 kat fazla iken, yaşın her 1 yıllık artışı 1.04 kat fazla olarak saptandı.
3. Yoğun bakımda kalış gününün artması 1.03 kat artırırken, periferik arteriyel kateter yokluğu 4.7 kat arttırdığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Ölüm ile İlişkili Primer Bağımsız Değişkenler

	B	SE	P değeri	OR	% 95 GA
Bakteriyemi	1.01	0.32	0.001	2.76	1.46 - 5.20
İmmüsupresyon	1.67	0.69	0.016	5.34	1.36 - 20.8
Periferik arteriyel kateter varlığı	-1.55	0.56	0.006	0.21	1.50 - 14.2
Yaş	0.045	0.01	0.000	1.04	1.02 - 1.07
YBÜ' de kalış günü	0.035	0.01	0.008	1.03	1.00 - 1.06

Tüm örneklemede (n = 231) SOFA 1 ile SOFA 2 arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon varlığı saptanırken, Charlson skoru ile SOFA 2 skoru arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon varlığı saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Hastalık Şiddeti Skorlarının Spearman Korelasyonu

		APACHE-II	SOFA 1	SOFA 2	Charlson
APACHE-II	rho	1.00			
	p				
SOFA 1	rho	0.08	1.00		
	p	0.21			
SOFA 2	rho	0.11	0.28	1.00	
	p	0.07	0.00		
Charlson	rho	-0.02	0.11	0.18	1.00
	p	0.75	0.08	0.00	

Hastalık şiddeti skorların bakteriyemi ve mortalite durumuna göre ROC analizi sonuçları

Ölen hasta grubunda APACHE-II, SOFA 2 ve Charlson skorlarının anlamlı olduğu saptandı

APACHE-II skorunun 22 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 97.3, özgüllüğü % 41.2, PPD: % 60.9 ve NPD: % 94.2 olarak saptandı.

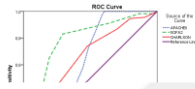
SOFA 2 skorunun 8 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 70.6, PPD: % 54 ve NPD: % 52.1 olarak saptandı.

Charlson skorunun 4 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 74.1, özgüllüğü % 52.1, PPD: % 58.7 ve NPD: % 64.9 olarak saptandı (Tablo 22 ve Şekil 2).

Tablo 22. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalitede Belirlenen Eşik Değerleri

	Eşik değeri	AUC	% 95 GA	Duyarlık	Özgüllük	PPD	NPD
APACHE-II	>22	0.59	0.51-0.67	97.3	41.2	60.9	94.2
SOFA 2	>8	0.78	0.72-0.84	83.0	70.6	54.0	52.1

Charlson	$\geq$ 4	0.63	0.56-0.71	74.1	52.1	58.7	64.9
----------	-------------	------	-----------	------	------	------	------

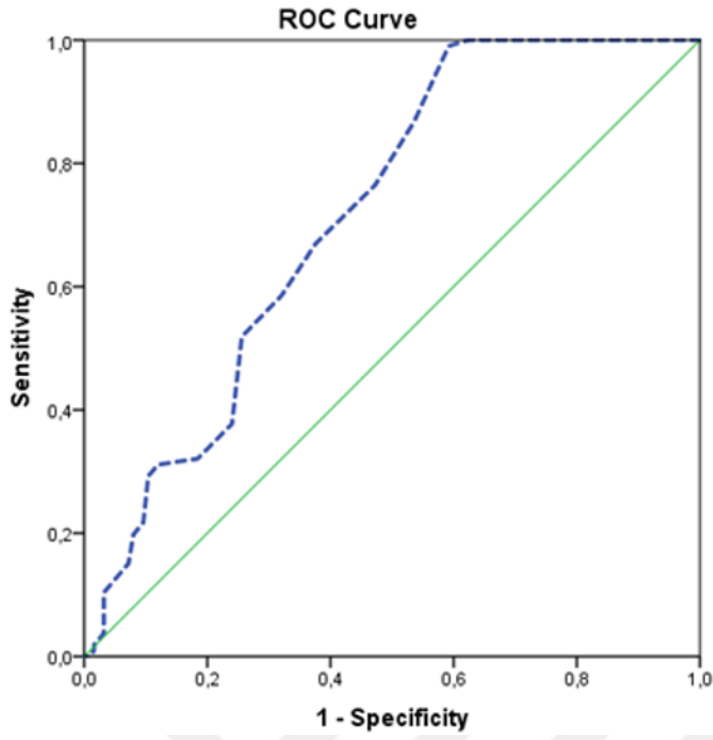


Şekil 2. Hastalık Şiddeti Skorlarının Mortalite Tahmin ROC Eğrileri

Bakteriyemi varlığında sadece APACHE-II skorunun anlamlı olduğu saptandı. APACHE-II skorunun 22 üzeri olmasının bakteriyemi varlığı için duyarlılığı % 99.1, özgüllüğü % 40.8, PPD:% 58.7 ve NPD: % 98.1 (Tablo 23 ve Şekil 3).

Tablo 23. APACHE-II Skorunun Bakteriyemide Belirlenen Kesme Değeri

	Eşik değer	AUC	% 95 GA	Duyarlık	Özgüllük	PPD	NPD
APACHE-II	>22	0.71	0.65-0.78	99.1	40.8	58.7	98.1



Şekil 3. APACHE-II Skorunun Bakteriyemi Tahmin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter baumannii* etkenli VİP' e sekonder bakteriyemi için risk faktörleri ve mortalite prediktörleri değerlendirildi.

Çalışmamızdaki olgu sayısı, literatürde bu konuda yapılmış diğer araştırmalar incelendiğinde kabul edilebilir düzeydeydi. Çalışmalarda VİP hasta sayısı, n: 25 [155] n: 115 [156] ve bakteriyemi ile ilgili ve etkenin özellikle *A. baumannii* olduğu çalışmalarda ise hasta sayıları n: 79 hasta, n: 245, n: 83, n: 125 hasta, n: 241, n: 122 [157] olduğu belirtilmişti. Yakın zamanda pediatrik YBÜ' de yapılmış çalışmada da n: 102 olduğu tespit edildi [158].

Acinetobacter türleri, VİP hastalarında nonfermantatif gram negatif basiller içinde en sık yer alan etkenler olup çok ilaca dirençli (ÇİD) türler içinde mekanik ventile yoğun bakım hastalarında önemli bir klinik ve epidemiyolojik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çok ilaca dirençli *A. baumannii* sadece VİP hastalarında değil, bakteriyemi gibi diğer nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan patojenler arasında yaygın olup önemi giderek artan global bir tehdittir. Artan antimikrobiyal direnç sorunu ve yeni terapötik ajan geliştirilmesinde yaşanan güçlükler, hastaların tedavi edilmesini zorlaştırmakta, mortaliteyi de artırmaktadır [20, 31, 32, 34, 52]. YBÜ' lerde *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnç oranı %100 olup çalışmamızın kapsadığı yıllarda UHESA rapor verilerine göre 90 persentil aralığındadır [6]. Çoğu çalışmada *Acinetobacter* direnç oranı %90 üzerinde bildirilmiştir [60, 159]. Daha sonraki çalışmalarda yıllar içinde direnç oranının % 100' lere çıktığı vurgulanmaktadır [157].

Uluslararası yapılmış, çok merkezli çalışmalarda YBÜ' lerde VİP oranları ülkeler, hastaneler ve yoğun bakım farklılıklarına bağlı olarak değişmekte olup % 2.5 - 40.0 arasında bildirilmiştir [5, 7-9]. Çalışmayı yaptığımız hastanede yaklaşık 6 yıllık verilere göre VİP oranları %10-25 arasında değişmektedir. Bu oranın Türkiye geneline ve yıllara göre kıyaslandığında UHESA raporlarındaki 50-90 persentiller arasında yer aldığı görülmüş olup dünya oranları ile benzerdir [6].

Araştırmaya dahil edilen VİP olguların yaş ortanca değeri 74 yıl (23-95), % 63.2'si (146/231) erkek idi. VİP olgularında bakteriyemi oluşması durumunda yaş ve cinsiyet değişkenleri arasında anlamlı farklılık yoktu sırasıyla ($p = 0.18$, $p = 0.10$). Ölen hasta grubunun yaş ortanca düzeyi ve erkek cinsiyet oranı yaşayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırasıyla ($p < 0.001$, $p = 0.003$). Daha önce ve yakın zamanda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, YBÜ' lerde VİP ve bakteriyemi nedeni ile yatan

hastalarda ileri yaş ve erkek cinsiyet hakimdir [60, 61, 157, 160, 161].

VİP hastalarımızın YBÜ' lerde yatış tanıları içinde en sık saptanan solunum yetmezliği, pulmoner patolojiler (% 50.7, n = 117) idi. YBÜ özellikleri bizim ünitelerimize benzeyen merkezlerin verilerinde pulmoner patolojiler ön planda görülmüş, VİP gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [26, 162, 163]. Hastalarda pulmoner patoloji olarak KOAH varlığının VİP için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [164-168].

Hatta *Acinetobacter baumannii* bakteriyemili 85 hastanın 90 epizodunda risk faktörleri, klinik özellikleri ve sonuçlarının irdelendiği çalışma da sekonder bakteriyemi kaynağının da en çok pulmoner patolojiler olduğu öne sürülmüştür [157]. Yakın tarihte yayınlanmış bir eşleştirilmiş vaka kontrol çalışması; mekanik ventilasyonun 10 günden uzun sürdüğü hastalarda YBÜ kabul tanısının sıklıkla solunumsal problemler olması, yazarların bu durumu persistan kritik hastalık olarak tanımlaması ve komplikasyon sıklığını arttırdığını belirtmesi, çalışmamızı destekler niteliktedir [169].

Ventilatör ilişkili pnömoni olan grubun steroid kullanım oranı, VİP' e sekonder bakteriyemi grubunun oranından anlamlı yüksek bulundu sırası ile (% 8.1 ve % 0, p = 0.002). Daha önce yapılmış çalışmalarda da VİP hastalarında kullanılan ilaçlardan steroid kullanımı risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur [166, 170]. ARDS hastalarında kortikosteroidlerin şüpheli VİP insidansını azalttığı belirtilmektedir [171, 172]. Kortikosteroid alan VİP hastalarında mortalite oranları, YBÜ' de kalış süresi ve MV' ye uzun süre bağlı olma önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [172, 173]. Bu nedenle, kortikosteroidlerin gerektiğinde yaşlı hastalara uygun şekilde uygulanması önerilmiştir [165]. Bizim çalışmamızda da steroid kullanımının VİP grubunda yüksek bulunması hastaların solunum sıkıntıları ile başvurarak VİP tanısı ile takibine uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda eşlik eden hastalıklar içinde en sık saptanan hipertansiyon (% 41.6, n = 96) idi. *Acinetobacter* türleri ile olan bakteriyemi hastalarının irdelendiği bazı çalışmalarda hipertansiyonun komorbidite durumlarından yaygın olanı (% 67) olarak bildirilmiştir [157, 159]. Hatta intraabdominal hipertansiyonun kesin bir klinik veri olmamasına rağmen VİP için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur [174-176].

VİP hastalarında önceki yatış öyküsü varlığının risk faktörü olarak görüldüğü çalışmalar da vardır [177, 178]. Tek başına ele alındığında daha önce hastane ya da YBÜ'

de yatış öyküsü varlığı, nozokomiyal enfeksiyon olarak hem VİP hem de bakteriyemi için risk faktörü olarak beklenmektedir. Çalışmamızda VİP olan grupta önceki YBÜ ve hastane yatış öyküsü ($p = 0.039$ ve $p = 0.006$) oranları VİP' e sekonder bakteriyemi grubundan anlamlı yüksek bulundu. Hasta sayısı olarak daha önce YBÜ' de veya hastanede kalmış kişi sayısı 99 (99/214) idi. Bakteriyemi gelişmesi için önceki yatış öyküsünün varlığı risk faktörü olarak değerlendirilmedi.

Çalışmamızda VİP ataklarında bakteriyemi gelişme oranı % 45.8 (106/231) olarak bulundu. Brotfain ve arkadaşlarının tek merkezde 6 yıla yayılan 129 YBÜ hastasının klinik ve laboratuvar kayıtlarını geriye dönük olarak gözden geçirdikleri çalışmada hastaların 46' sında (% 35) VİP' e eşlik eden *ÇİD A. baumannii* bakteriyemisi bildirmişlerdir[179]. Magret ve arkadaşları bakteriyeminin mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirttikleri prospektif, gözlemsel ve çok merkezli (9 Avrupa ülkesinde 27 yoğun bakım ünitesi) çalışmalarında VİP hastalarında genel bakteriyemi oranını % 14.6 olarak bildirmiştir [180]. Agbaht ve arkadaşları, VİP olan hastalarda bakteriyemi oluşmasını artmış mortalite ile ilişkilendirdikleri çalışmada bir YBÜ popülasyonundaki 313 VİP hastasında 199 mikrobiyolojik olarak doğrulanmış VİP epizodunun 35' inde (% 17.6) bakteriyemi geliştiğini ve bakteriyeminin geç dönemde ($p = 0.03$), daha önce hastanede yatan ($p < 0.001$) ve yaşlı hastalarda ($p = 0.02$) daha sık olduğunu öne sürmüşlerdir [181].

Çalışmanın tek merkez ya da çok merkezde yapılması, olgu sayılarındaki farklılıkların yanı sıra; yoğun bakım ünitesi ve klinik servis farklılıkları da bu oranların farklı çıkmasında etkili olabilir. Çalışmamızda her iki grup içinde en fazla hasta dahili yoğun bakımda takip edilmişti ve bakteriyemi grubunda cerrahi yoğun bakımda takip edilme oranı fazla idi. Merkezimiz cerrahi YBÜ' de postoperatif, riskli ve komorbiditesi fazla olan hastaların takip edilmesi, ventilatör kullanımı oranlarının fazla oluşu bakteriyemi komplikasyonunun literatüre benzer şekilde beklentisini anlamlı kılabilir [180].

Çalışmamızın amaç ve tasarımına benzer şekilde literatürde bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan kritik *Acinetobacter* türleri ile VİP gelişen hastalarının irdelendiği çeşitli retrospektif, gözlemsel çalışmalarda klinik sonuçlar ve risk faktörleri araştırılmıştır [179, 180, 182].

Çalışmamıza dahil ettiğimiz bakteriyemi hastalarında risk faktörleri irdelendi, VİP olgularında bakteriyemi oluşması durumunda yaş ve cinsiyet değişkenleri arasında

anlamli farklılık saptanmamış olup sırasıyla ($p = 0.184$, $p = 0.101$, benzer şekilde Magret ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada yaş ve erkek cinsiyet açısından bakteriyemik ($n = 70$) olgular ile bakteriyemik olmayan ($n = 409$) pnömoni hastaları arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir [180]. Gu ve arkadaşları 47 *A. baumannii* etkeni ile oluşan bakteriyemi vaka grubunu, aynı etken ile oluşan diğer enfeksiyonlardan 124 olguyu içeren kontrol grubu ile kıyaslayan çalışmalarında, gruplar arasında yaş ortalamasının benzer olduğunu (sırası ile 55 ± 18.4 ve 58.47 ± 19.7), her iki grup içinde erkek cinsiyetin fazla olduğunu bulmuşlardır [182]. Brotfain ve arkadaşlarının 129 ÇİD *A. baumannii* etkenli YBÜ hastası ile yapmış oldukları çalışmada, hastalar 46 (% 35) VİP ile 83 (% 75) VİP' e sekonder bakteriyemi olguları karşılaştırılmış, gruplarda yaş ortalaması ($p = 0.736$) ve erkek cinsiyet oranı ($p = 0.201$) benzer bulunmuştur [179]. Ballouz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise *A. baumannii* bakteriyemili 85 hastanın 90 epizodu değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 67.14 ± 20.34 (8 gün-92) olarak saptanmıştır. Bakteriyeminin en çok 70-90 yaş grubunda (% 54.5) yaygın olduğu, olguların % 62.3' ünün erkek olduğu belirtilmiştir [157]. Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çok merkezli bir çalışma; karbapenem dirençli *A. baumannii* kompleksi (CRAB) bakteriyemi hastalarında risk faktörleri, klinik özellikler ve sonuçlardaki farklılıkları araştırmıştır. 229 CRAB bakteriyemili hasta ile 88 duyarlı *A. baumannii* kompleksi (CSAB) bakteriyemi hastası olmak üzere toplam 317 hasta içermektedir. Tek değişkenli analizde, erkek cinsiyetin CRAB grubunda daha sık olduğu ve erkek cinsiyetin CRAB bakteriyemisi için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildiği belirtilmiştir [31].

Bakteriyemi risk faktörlerinin araştırıldığı diğer çalışmalarda önceki hastane ve yoğun bakım yatış öyküsü risk faktörü olarak belirtilirken [182, 183], anlamlı bulunmayan çalışma da literatürde bulunmaktadır [184]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada önceki hastanede yatış öyküsü anlamlı iken, YBÜ' de kalış öyküsü anlamlı bulunmamıştır [185].

Çalışmamızda VİP olan grupta önceki YBÜ ve hastaneye yatış öyküsü oranları, VİP' e sekonder bakteriyemi grubundan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0.039$ ve $p = 0.006$). Ancak, bakteriyemi gelişmesi için önceki yatış öyküsünün varlığı bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmedi.

Olgularımızda bakteriyemi grubunun bakteriyemi olmayan olgulara göre proton pompa inhibitörü varlığı ($p = 0.005$), periferik venöz kateter kullanım oranı ($p = 0.001$),

TPN oranı ($p = 0.000$) anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Charlson indeksi dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. APACHE-II skor ortanca değerleri, anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p < 0.001$) SOFA 1 ve SOFA 2 ortanca değerleri (sırasıyla $p = 0.173$, $p = 0.088$) bakteriyemi olmayan gruptan farklı bulunmamıştır.

Çalışmamızda yapılan tek yönlü analizlerde kabul tanısı ($p = 0.002$), YBÜ yatış öyküsü ($p = 0.039$), hastane yatış öyküsü ($p = 0.006$), antibiyotik kullanım öyküsü ($p = 0.001$), diabetes mellitus ($p = 0.025$), steroid ($p = 0.002$), TPN ($p < 0.001$), proton pompa inhibitörü ($p = 0.005$), periferik venöz kateter kullanımı ($p = 0.001$) bakteriyemi risk faktörü olarak saptanmış olup ileri analizlerde enteral beslenmenin koruyucu olduğu, venöz kateterizasyon ve TPN kullanımının bakteriyeminin bağımsız risk faktörü olduğu, venöz kateterizasyonun bakteriyemi riskini 2.2 kat artırdığı, TPN kullanımının 2.4 kat artırdığı sonucuna varıldı.

Magret ve arkadaşları bakteriyemik VİP' li hastaların kan kültürlerinde en yaygın patojenlerin Metisilin dirençli *S. aureus* (% 22.6) ve *A. baumannii* (% 17.9) olduğunu bulmuşlardır. Bu mikroorganizmaların her ikisi de VİP' li hastalarda bakteriyemi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [180].

Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çok merkezli bir çalışma; karbapenem dirençli *A. baumannii* kompleksi (CRAB) bakteriyemi hastalarında risk faktörleri, klinik özellikler ve sonuçlardaki farklılıkları araştırmıştır. 229 CRAB bakteriyemili hasta ile 88 CSAB bakteriyemi hastası olmak üzere toplam 317 hastanın karşılaştırıldığı tek değişkenli analizde, erkek cinsiyet, altta yatan nörolojik hastalık, daha önce karbapenem maruziyeti, YBÜ' de kalış, santral venöz kateter varlığı, endotrakeal entübasyon, trakeotomi, foley kateter, nazogastrik, alt solunum yolu enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyonlar CRAB grubunda daha sık olduğu saptanmıştır. Sadece erkek cinsiyet, daha önce karbapenem maruziyeti ve endotrakeal entübasyon varlığı, CRAB bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır [31].

Brotfain ve arkadaşlarının 129 ÇİD *A. baumannii* etkenli YBÜ hastası ile yapmış oldukları çalışmada 46 (% 35) VİP ile 83 (% 75) VİP' e sekonder bakteriyemi olguları karşılaştırılmış, gruplarda yaş ortalaması ($p = 0.736$) ve erkek cinsiyet oranı ($p = 0.201$), altta yatan hastalık, YBÜ' ye kabul tanısı, trakeostomi durumu, YBÜ' de kalış günü ve hastanede kalış günü açısından benzer bulunmuştur. SOFA skoru bakteriyemi grubunda tanı anındaki değeri, VİP grubunun tanı anındaki değerinden yüksek ($p < 0.001$), ancak

APACHE skorları benzer bulunmuştur [179].

Benzer şekilde Chopra ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışmasında, *A. baumannii* complex (ABC) etkeni ile oluşan bakteriyemi olgularının risk faktörleri araştırılmıştır. Charlson komorbidite skorunun 3 ve üstünde olması, başka bir sağlık kuruluşundan doğrudan başvuru, önceki hastane yatış öyküsü, santral venöz kateter varlığı, total parenteral nütrisyon, önceki β -laktam, karbapenem ve diğer kemoterapötik kullanımı varlığı vurgulanmıştır [183].

Gu ve arkadaşları *A. baumannii* etkenli 47 bakteriyemi vaka grubunu, 124 diğer enfeksiyonların olduğu kontrol grubu ile kıyaslayan çalışmalarında, gruplar arasında hastanede kalış günü ve tanı tarihine kadar geçen sürelerin benzer olduğu belirtilmiştir. Bakteriyemi ile ilişkili risk faktörü olarak santral venöz kateter, immünsupresyon, nötropeni, önceki YBÜ yatış öyküsü vurgulanmıştır. Çok değişkenli analizde bakteriyemi risk faktörü olarak nötropeni, önceki YBÜ yatış öyküsü, santral sinir sistemi enfeksiyonu, önceki karbapenem maruziyeti bulunmuştur [182].

Çalışmamızda bağımsız değişkenler ile ölüm sıklığının karşılaştırıldığı tek yönlü analizlerde immünsupresyon ($p = 0.016$), periferik arteriyel kateter varlığı ($p = 0.008$), PEG varlığı ($p = 0.008$), bakteriyemi ($p = 0.001$) risk faktörleri olarak bulundu. İleri analizlerde bakteriyemi ve immünsupresyon varlığının ölüm sıklığını sırası ile 2.8 ve 5.3 kat artırdığı saptandı. Benzer şekilde yaşın her 1 yıllık artışı 1.04 kat artırırken, yoğun bakımda kalış gününün artması 1.03 kat artırdı. Periferik arteriyel kateter varlığı mortalitede koruyucu bir faktör olarak değerlendirildi, yokluğu mortalitede 4.7 kat artış ile ilişkilendirildi.

Serimizde *A. baumannii*'ye bağlı VİP' in mortalite risk faktörlerini de irdledik. *A. baumannii*'ye bağlı VİP' in hastane içi mortalitesi yüksektir. Ülkemizden Ozgur ve arkadaşlarının çalışmasında mortalitenin YİD *A. baumannii* VİP vakalarında % 85.3'e kadar ulaşabildiği belirtilmiştir [62]. Bizim çalışmamızda hastane içi mortalite oranı % 48.4 (112/231) olarak bulunmuş olup, literatüre bakıldığında Čiginskienė ve arkadaşları (% 63.3), Inchai ve arkadaşları (% 21.2 - 66.7), Sengul ve arkadaşları (% 70)' nın yaptıkları çalışmalardaki oranlar ile benzerdi [60, 61, 160].

Acinetobacter baumannii etkenli VİP ve bakteriyemi hastalarında yapılmış önceki çalışmalarda kötü prognoz kriterleri araştırılmıştır. İmmünsupresyon varlığı, ilaç direnci, altta yatan hastalığın ciddiyeti, uygunsuz tedavi, sepsis ve önceki antibiyotik maruziyeti gibi faktörler irdelenmiş [56, 60, 61, 157, 160, 180], Magret ve Ballouz' un çalışmalarında

bakteriyemi varlığı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak öne sürülmüştür [157, 180].

Önceki çalışmalar *A. baumannii* etkenli bakteriyemi hastalarında kaba ölüm oranlarının % 30 ile % 76 arasında değiştiğini göstermiştir [157, 159, 185]. Çalışmamızda bakteriyemi grubunda mortalite oranı % 60.3 (64/106) idi. Regresyon analizinde tek yönlü karşılaştırmada bakteriyemi varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p = 0.002$).

Ballouz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analiz, yüksek doz steroid, diabetes mellitus, mekanik ventilasyon, daha önce kolistin ve tigesiklin kullanımı, septik şok varlığı ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş. Çok değişkenli analizde yüksek doz steroidler ve septik şok varlığı anlamlı bulunmuştur. Kaba ölüm oranı % 63.5, ölümlerin % 70.3' ü bakteriyemiye bağlanmıştır. Hastanede kalış süresinin uzaması sıklıkla işlevsellik kaybı, steroid ve antibiyotik maruziyeti ile ilişkili olup bu faktörler, yüksek ölüm oranına ve sınırlı tedavi seçeneklerine sahip bir hastalık olan *A. baumannii* bakteriyemisinin ölüm oranını etkiliyor gibi görünmüştür [157]. Brotfain ve arkadaşlarının çalışmasında YBÜ mortalitesi ve hastane mortalitesi VİP' e sekonder bakteriyemi grubunda anlamlı şekilde yüksek sırası ile (% 32.4 ve % 9.6, $p = 0.005$) bulunmuştur, ancak bakteriyemi mortalitenin bağımsız risk faktörleri arasında bulunmamıştır [179]. Agbaht ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyemik VİP olgularında hem gram negatif mikroorganizmalar (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus* türleri) hem de gram pozitif (MRSA, MSSA, *Streptococcus* türleri) bakteriler tespit edilmiş olup, VİP' e sekonder bakteriyemiye en sık MRSA' nın neden olduğu ve bakteriyemik olmayan VİP olgularına kıyasla artmış YBÜ mortalite oranıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bakteriyemik VİP hastalarında genel mortalite oranı, bakteriyemik olmayan VİP' e kıyasla sırasıyla (% 40.6 ve % 19.3, $p < 0.05$) yüksek idi [181]. Magret ve arkadaşlarının çalışmasında, bakteriyemik VİP hastalarının kan kültürlerinde en yaygın patojenlerin MRSA (% 22.6) ve *A. baumannii* (% 17.9) olduğu belirtilmiş olup bu mikroorganizmaların her ikisi de VİP hastalarında bakteriyemi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bakteriyemik grupta YBÜ mortalitesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile % 57.1 ve % 33, $p < 0.001$) [180].

Yaş faktörü ile ilgili literatürde genel olarak yaş arttıkça mortalitenin arttığı sonucuna varılmaktadır. Yapılan çalışmalarda serilerin yaş ortancası (61.1 - 70) arasında

değişmektedir [60, 61, 164]. Birçok çalışmada ilaca dirençli *A. baumannii* VİP hastalarının mortalitesi için prognostik faktörler olarak yaş, eşlik eden hastalıklar, invaziv tedavi veya izleme yöntemleri, uygunsuz antibakteriyel tedavi, septik şok ve hastalığın şiddeti anlamlı görülmüştür [60, 62-64]. Blot ve arkadaşlarının orta yaşlı (45 - 60 yaş) yetişkinlerin, yaşlı (65 - 74 yaş) ve çok yaşlı (≥ 75 yaş) hastalar ile karşılaştırdığı çalışmalarında VİP' in yaşlılar arasında daha sık görülmediği, ancak mortalitenin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür [164].

Mortalite ile cinsiyet ilişkisi üzerine veriler değişiklik göstermektedir, bazı çalışmalarda ilaca dirençli *A. baumannii* VİP hastalarında mortalitenin erkeklerde daha yüksek olduğu belirtilirken, bazı çalışmalarda da cinsiyetin önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çiginskienė ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada *A. baumannii* etkeni ile gelişen VİP olgularında kadın cinsiyet, Tsioutis ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde mortalite için bağımsız prediktör olarak vurgulanırken [160, 186], Sengul ve arkadaşları erkek cinsiyeti mortalite ile ilişkilendirmiştir [61]. Bizim serimizde erkek cinsiyet oranı, bağımsız mortalite prediktörü olarak saptandı (sırası ile % 72.3 ve % 53.6, $p = 0.003$).

Çalışmamızda mortalite grubunda Charlson indeksi dağılımına bakıldığında, ölen hasta grubunda skoru 4 ve üzerinde olanların oranı anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.001$). Ölen hastalarda APACHE-II skor ortancası, yaşayan hastalardakinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 26.9 ve 25.4, $p = 0.044$). Ölen hasta grubunun SOFA 2 skor ortancası, yaşayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 8.1 ve 10.2, $p < 0.001$). Tüm örneklemde ($n = 231$) SOFA 1 ile SOFA 2 arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon varlığı saptanırken, Charlson skoru ile SOFA 2 skoru arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon varlığı saptandı.

Ölen hasta grubunda APACHE-II, SOFA 2 ve Charlson skorlarının anlamlı olduğu saptandı. APACHE-II skorunun 22 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 97.3, özgüllüğü % 41.2, PPD: % 60.9 ve NPD: % 94.2 olarak saptandı. SOFA 2 skorunun 8 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 70.6, PPD: % 54 ve NPD: % 52.1 olarak saptandı. Charlson skorunun 4 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 74.1, özgüllüğü % 52.1, PPD: % 58.7 ve NPD: % 64.9 olarak saptandı.

Prognoza etkili olabilecek bireysel faktörlerin belirlenmesin ve çeşitli prognostik

modellerin doğruluğu birçok merkezde araştırılmaktadır. Bu modellerin tahmin yeteneği hakkındaki veriler tartışmalıdır. Larsson ve arkadaşları tarafından yapılan en son meta-analizlerden biri, VİP hastalarında kullanılmış yedi mortalite tahmin modelinin doğruluğunu inceledi (APACHE-II, CPIS, IBMP-10, VAP PIRO, SOFA, SAPS II ve APACHE-III). Tüm modeller, yaklaşık olarak eşit tahmin yeteneğine sahipti ve AUC aralığı (0.64 - 0.72) arasındaydı. Dahil edilen çalışmalarda en sık APACHE-II, SOFA ve SAPS II kullanılmıştır. APACHE-II, en yüksek genel öngörü yeteneğini göstermiştir (AUC: 0.72). Ancak meta-analize dahil edilen çalışmalar, *A. baumannii* etkenli VİP hastalarını ayırt edememiştir; bu nedenle sonuçların VİP hastalarına uyarlanıp uyarlanamayacağı belirsizdir [187]. Buna zıt olarak Čiginskienė ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada APACHE-II skorunun, yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği, SOFA ve SAPS-II skorlarının, ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğuna ek olarak YBÜ' ye kabulde daha yüksek SOFA skorunun, çok değişkenli analizde hastane içi mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir [160].

Bizim çalışmamızda ölen hasta grubunda APACHE-II skor ortanca değeri, yaşayan hasta grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 26 ve 24, $p = 0.001$). Benzer olarak, ölen hasta grubunun tanı konulduğu andaki SOFA skor ortanca değeri, yaşayan hasta grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile 10 ve 2, $p = 0.001$). YBÜ' ye kabul anındaki SOFA skorunda, iki grup arasında fark bulunamadı. Ek olarak çok değişkenli analizde APACHE-II skorunun 22 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 97.3 (AUC: 0.76, % 95 GA: 0.65 - 0.78), SOFA 2 skorunun 8 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 83 (AUC: 0.78, % 95 GA: 0.72 - 0.84) olarak saptandı.

Karakuzu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada APACHE-II' ye kıyasla SOFA skorunun daha iyi ayırt etme yeteneği vurgulanmıştır (sırası ile AUC: 0.82 ve AUC: 0.62) [188]. Inchai ve arkadaşları, çalışmamıza benzer şekilde ayrıca VİP tanı gününde SOFA skorunun YİD *A. baumannii* VİP hastalarının mortalitesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde tahmin ettiğini bulmuşlardır [60].

Ju ve arkadaşlarının yapmış olduğu eşleştirilmiş bir vaka-kontrol çalışmasına, 78 *A. baumannii* etkenli VİP hastaları dahil edilmiş, hastalar ölen ve yaşayan hasta grubu olarak kategorize edilmiş. Otuz günlük YBÜ mortalitesinin % 37.2 olarak saptandığı belirtilmiştir. Çok değişkenli analiz, kısa vadeli mortalitenin önceki ameliyatla önemli ölçüde ilişkili olduğunu, daha yüksek APACHE-II skoru ve artmış bakteriyel sitotoksiste

olduğunu ortaya koydu [189].

Garnacho-Montero ve arkadaşları, *A. baumannii* VİP hastalarında APACHE skoru > 20, VİP gününde SOFA skorunun 8.4 + 3.7 olması ve ampirik antibiyotik tedavisinin yetersizliğinin hastane içi mortalite için potansiyel risk faktörleri olduğunu belirtmiştir [56].

Katsiari ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 6 yıllık süre içinde 87 YİD *A. baumannii* bakteriyemili hastalar irdelenmiş, 3 gruba ayrılan (Grup A (n = 40) yaşayan hasta grubu, Grup B (n = 10) erken ölen (≤ 48 saat) fulminan sepsisli ve Grup C (n = 37) bakteriyemi başlangıcından sonra ölen (> 48 saat)) hastalar komorbiditeleri açısından karşılaştırıldığında fulminan bakteriyemiden ölen hastalarda, yaşayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek kronik böbrek yetmezliği prevalans olduğu, fulminan sepsisli hastaların, hayatta kalanlara kıyasla SOFA skorunun yüksek bulunduğu belirtilmiştir [190].

Tsioutis ve arkadaşlarının, 3 yıllık YİD *A. baumannii* etkenli VİP olan 93 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında, enfeksiyondan önce, uzun mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süreleri ve antibiyotiklere birden fazla maruz kalma riskli görülmüştür. Charlson komorbidite skoru ve APACHE-II skorları ortanca değerleri sırasıyla 2 ve 17 bulunmuştur. İn vitro aktif ampirik antibiyotik oranlarının yüksek olmasına rağmen enfeksiyon başlangıcından 28 gün sonra mortalite yüksek bulunmuş ve kolistin VİP' e karşı birinci basamak ajan olarak kullanımı desteklenmiştir. Çok değişkenli Cox regresyonunda, ileri yaş, hızlı ölümle sonuçlanan altta yatan hastalık ve APACHE-II skoru 28 günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmış, ancak aktif kolistin bazlı kombinasyon tedavisi ve monoterapi grupları arasında mortalite riskinde bir fark görülmediği vurgulanmıştır [186].

Brotfain ve arkadaşlarının çalışmasında ise bakteriyemi grubunun tanı tarihindeki SOFA skoru VİP grubunun tanı tarihindeki değerinden yüksek bulunmuş olup APACHE-II skorlarının benzer bulunduğu vurgulanmıştır. YBÜ ve hastane mortalitesi bakteriyemi grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmasına ek olarak yaş > 65, APACHE-II > 20 ve bakteriyemi tanı tarihindeki SOFA skoru > 7 olması, KOAH ve KBY hastane mortalitesinin bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır [179].

Daha önce ülkemizde yapılmış bir çalışmada APACHE-II skoru, koma, hipoalbuminemi, mekanik ventilasyon, trakeotomi, nazogastrik tüp varlığı mortalitede

bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Kaba ve atfedilebilir ölüm oranları sırasıyla(% 65 ve % 52.6) olarak bulunmuştur. Vakalarda ölüm oranının beş kat daha yüksek olduğu, olguların yoğun bakım ve hastanede ortalama kalış sürelerinin kontrollere göre daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır [191].

Bir başka çalışmada VİP risk faktörleri olarak, daha yüksek SAPS-II skoru, YBÜ öncesinde artan hastanede kalış günü ve MV *A. baumannii*' nin daha yüksek direnç profili ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca karbapenem kullanımının ÇİD *A. baumannii* VİP riski ile ilişkili olduğu vurgulanırken kadın cinsiyet, kan transfüzyonunun yanı sıra SOFA skorunun da hastane içi mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu savunulmuştur [160].

Tsakiridou ve meslektaşları, YBÜ' de enteral beslenmenin, kan transfüzyonunun ve aynı ünite de daha önce *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaların yatırılmasının, *A. baumannii* VİP gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında, idrar yolu enfeksiyonu, önceki antibiyotik maruziyeti, ileri yaş (> 71 yaş) ve başvuru sırasında yüksek APACHE-II skorunun (> 22), *A. baumannii* etkenli VİP hastalarında YBÜ mortalitesi için potansiyel risk faktörleri olduğunu belirtmiştir. Yoğun bakım hastalarında bu bakterilerin yayılmasını en aza indirmek için enfeksiyon kontrol protokollerine sıkı sıkıya bağlı kalmak ve antibiyotiklerin uygun kullanımının kritik önemi olduğu sonucuna varmışlardır [192].

Liu ve arkadaşlarının karbapenem dirençli *A. baumannii* kompleksi bakteriyemi çalışmasında karbapenem direnci olan *Acinetobacter* olan hastalar, patojen klerensindeki başarısızlık, sürekli ateş, hastalık şiddetlenmesi ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranının daha yüksek insidansı ile karakterize edilen olumsuz sonuçlar gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz, karbapenem direncinin 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [31].

Çalışmamızda *Acinetobacter* etkeni ile VİP gelişen hastalarda tahmin edildiği gibi dolaşım sistemine ait invaziv uygulama olan TPN ve venöz kateterizasyon bakteriyemi gelişmesi için risk faktörü olarak saptandı. VİP hastalarında bakteriyemi olması, immünsupresyon varlığı, yaş ve yoğun bakımda kalış gün sayısı arttıkça mortalite artarken, periferik arter kateterizasyonu hastaların yakın monitörizasyonunu sağladığı için koruyucu faktör olarak değerlendirildi. Ayrıca mortalite tahmin skorlarında, YBÜ llerde kaydedilen APACHE-II skorunun > 22, SOFA skorunun > 8, Charlson skorunun 4 ve üzerinde olmasının mortalite için bağımsız prediktör olabileceği düşünüldü.

Son olarak tedavi etmek önlemekten daha zor olduğu için etkinliği kanıtlanmış bundle uygulamalarına azami uyumun son derece önemli olduğu yapılan araştırmalarda vurgulanmıştır [193].

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmış bir vaka kontrol çalışması olması ve verilerin dosya kayıtlarından alınması VİP ve sekonder bakteriyemi hastalarının klinik sonuçlarının karşılaştırılmasını engellemiştir. Bazı olguların birden fazla olan atak sayılarının alınmış olması, aynı hastaya ait klinik durumun sonuca olan katkısını artırmış olabileceği düşünölerek kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan yıllar içinde *A. baumannii* etkeninin duyarlılığı değişmiş olup verilen tedavilerin aynı olmaması, hastaların sonlanımı olarak bakteriyemiye gidişini veya mortalitesini etkileyebileceği bilinmektedir, tedaviler standardize edilemediğinden ve bu yönü ile etkisi araştırılmadığından bilinmemektedir.

Diğer yandan *A. baumannii* etkeninin genomik tür düzeyinde ayrımı yapılamadığından klinik sonlanıma olan etkisi değerlendirilememiştir, ayrıca tek merkezli çalışma olmasından ötürü, farklı direnç modelleri, antibiyotik kullanımı ve farklı hasta popölasyonlarına sahip diğer kurumlardaki sonuçların aynı olmayabileceği de bilinmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitelerinde 01.01.2014 - 30.06.2019 tarihleri arasında yürütülen " Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter baumannii* Etkenli Ventilatör İlişkili Pnömoni Hastalarında, Sekonder Bakteriyemi Risk Faktörleri ve Mortalite Prediktörleri " başlıklı tez çalışmasının sonuçları ve öneriler sunulmuştur.

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmada VİP grubunda 125 atak (kontrol), bakteriyemi grubunda 106 atak değerlendirildi. Tüm ataklar geç başlangıçlı (entübasyondan en az 4 gün sonra başlayan) VİP idi.

2. Çalışmaya dahil edilen dört grup, bakteriyemi olması ve mortalite açısından ikişer gruplar halinde ele alınarak karşılaştırıldı. Buna göre bakteriyemi olan ve olmayan atakların karşılaştırılmasında % 54.1' inin(n = 125) bakteriyemi atağı yapmadığı, % 45.9'unun (n = 106) VİP' e sekonder bakteriyemi olduğu saptanırken atakların yaş ortanca düzeyi, cinsiyet dağılımı arasında farklılık saptanmamıştır.

3. Bakteriyemi grubunda periferik venöz kateter kullanım oranı ve TPN kullanım oranı bakteriyemi olmayan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile $p = 0.001$, $p < 0.001$).

4. Bakteriyemi olmayan gruptaki APACHE-II skor ortanca değerleri, bakteriyemi grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile 24 ve 28 $p < 0.001$). Bakteriyemi olmayan gruptaki SOFA 1 ortanca değeri bakteriyemi grubundan farklı bulunmamıştır (sırası ile 6 ve 5, $p = 0.173$).

5. Charlson indeksi dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

6. Ölen hasta grubunun yaş ortanca düzeyi, yaşayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırası ile (78 ve 69, $p < 0.001$), benzer şekilde erkek cinsiyet oranı ölen hasta grubunda daha fazla idi (sırası ile % 72.3 ve % 53.6, $p = 0.003$).

7. Ölen hasta grubunun hastanede kalış süresi ortanca düzeyi, yaşayan grubun hastanede kalış süresinden anlamlı yüksek bulundu sırası ile (59 ve 40 $p < 0.001$). Benzer şekilde, yoğun bakımda kalış süresi ortanca değeri, anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırası ile (39 ve 29.5, $p = 0.006$).

8. Ölen hasta grubunun periferik arteriyel kateter kullanım oranı, yaşayan hasta

grubunun oranından anlamlı düzeyde düşük bulundu sırası ile (% 83 ve % 94.1, $p = 0.008$).

9. Perkütan enterogastrostomi kullanım oranı, ölen hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu sırası ile (% 10.1 ve % 1.8, $p = 0.008$). Benzer şekilde steroid kullanım oranı, ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu sırası ile (% 8.5 ve % 0, $p = 0.002$).

10. Bakteriyemi grubunda ölüm gerçekleşme sıklığı bakteriyemi olmayan gruba göre 2.8 kat fazla olarak bulundu. İmmünsupresyon grubunda ölüm gerçekleşme sıklığı 5,3 kat fazla iken, yaştan her 1 yıllık artışı 1,04 kat fazla olarak saptandı. Yoğun bakımda kalış gününün artması 1.03 kat artırırken, periferik arteriyel kateter yokluğu 4.7 kat arttırdığı saptandı.

11. Ölen hasta grubunda APACHE-II, SOFA 2 ve Charlson skorlarının anlamlı olduğu saptandı.

12. APACHE-II skorunun 22 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 97.3, özgüllüğü % 41.2, PPD: % 60.9 ve NPD: 94.2 olarak saptandı.

13. SOFA 2 skorunun 8 üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 70,6, PPD: % 54 ve NPD: % 52.1 olarak saptandı.

14. Charlson skorunun 4 ve üzeri olmasının ölüm varlığı için duyarlılığı % 74.1, özgüllüğü % 52.1, PPD: % 58.7 ve NPD: % 64.9 olarak saptandı.

6.2. Öneriler

1. *A. baumannii* etkenine bağlı VİP mortalitesi ve morbiditesi fazla olan bir klinikte, ayrıca bakteriyemi gelişmesi mortaliteye katkı sağlamaktadır. Özellikle YBÜ’de takip edilen sıklıkla invaziv işlemlerin uygulandığı kritik hastalarda işlemlerin asgari düzeyde yapılması, kolonizasyona dikkat edilmesi, VİP gelişmesini önlemek amaçlı yararı kanıtlanmış önerilere maksimal düzeyde uyum gösterilmesi sağlanmalıdır.

2. VİP hastalarında eşlik edecek bakteriyemi de saptamak amacı ile solunum yolu kantitatif kültürlerinin yanı sıra kan kültürleri de alınmalıdır.

3. *A. baumannii* etkeni ile oluşan VİP hastalarında APACHE-II skorunun 22 ve üzerinde olması bakteriyemiye gidişi akla getirmeli, TPN alıyor ise veya venöz kateterizasyonun da varlığında *A. baumannii* etkenine yönelik erken ampirik tedavi başlanması düşünülebilir.

4. *A. baumannii* etkenine bağılı VİP hastalarında tekrarlayan venöz girişimin azaltılması, hastaların daha yakın monitörizasyonu amaçlı periferik arteriyel kateter ile takibi uygun olabilir.

5. VİP hastalarının mortalite tahmininde Charlson komorbidite indeksinin 4 ve üzerinde olması, VİP tanı günündeki APACHE-II skorunun 22 üzerinde olması ve SOFA skorunun 8 üzerinde olması mortal gideceğini öngördürebilir, biriminizde *A. baumannii* oranları yüksek ise erken ampirik tedavi başlamak akılcı olabilir.

6. Sonuç olarak *A. baumannii* çok kolay direnç geliştiren, yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin kolay geliştirilemediği bir etken olup klinisyenleri zorlamaya devam etmektedir. Hastalığı tedavi etmek önlemekten daha zordur. Takip edilen hastalarda ilgili prediktörler araştırılarak bakteriyemi ve dolayısıyla mortaliteyi öngörmek mümkündür. Erken ve etkili ampirik tedavi başlanarak, yetersiz tedavinin ortaya çıkaracağı direnç gelişiminin azaltılabileceği gibi, hastaların prognozu da iyileştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Malani PN (2013) . Preventing Infections in the ICU: One Size Does Not Fit All. JAMA. 310(15):1567-8.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 63(5):e61-e111.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). The European respiratory journal. 50(3).
4. Papazian L, Klompas M, Luyt CE (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 46(5):888-906.
5. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN (2008). Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. J Crit Care. 23(1):34-40.
6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2014-2019. [Son erişim tarihi: 28.12.2020]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/shie/shie-liste/shie-raporlar.html>.
7. American Thoracic Society (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care. 171(4):388-416.
8. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M (2014). Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Critical care. 18(2):208.
9. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al (2013). Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of

individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet Infectious diseases*. 13(8):665-71.

10. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al (2013). National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 41(4):286-300.

11. Koulenti D, Tsigou E, Rello J (2017). Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 36(11):1999-2006.

12. Bonell A, Azarrafiy R, Huong VTL, Viet TL, Phu VD, Dat VQ, et al (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 68(3):511-8.

13. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2018. [Son erişim tarihi: 28.12.2020]. Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr>.

14. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al (2011). High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 184(12):1409-17.

15. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet). Stockholm: ECDC; 2017.

16. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al (2015). Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect*. 70(3):213-22.

17. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al (2011). Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care*. 15(2):R100.

18. Kallel H, Houcke S, Resiere D, Roy M, Mayence C, Mathien C, et al (2020). Epidemiology and Prognosis of Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 103(1):508-14.
19. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 302(21):2323-9.
20. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Essaïed WI, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al (2017). Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *Journal of infection.* 74(2):131-41.
21. Tsereteli M, Malania L, Tsereteli D, Tsagareishvili O, Vashakidze E. Bloodstream Infections Associated With Intensive Care Unit At A Multiprofile Hospital, Tbilisi, Georgia. *Georgian medical news.* 2018(282):113-6.
22. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al (2013). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive care medicine.* 39(7):1253-61.
23. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, Bozca B, Kidak L, Mermut G, et al (2010). Hospital-acquired pneumonia in nonintensive care unit wards. *Turk J Med Sci.* 40:357-63.
24. Esen S, Leblebicioglu H, Group S (2004). Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 36(2):144-8.
25. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al (2014). International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003–2012. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* 13(1):51.
26. Tağrikulu H, Memiş D, İnal MT, Turan N (2016). Yoğun Bakım Hastalarında Ventilator İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi.* 14(1).
27. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O, et al (2007). Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberk Toraks.* 55(2):153-9.

28. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA (2006). The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*. 42(5):692-9.
29. Gordon NC, Wareham DW (2009). A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 63(4):775-80.
30. Munoz-Price LS, Weinstein RA (2008). *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med*. 358:1271-81.
31. Liu Y, Wang Q, Zhao C, Chen H, Li H, Wang H, et al (2020). Prospective multi-center evaluation on risk factors, clinical characteristics and outcomes due to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bacteraemia: experience from the Chinese Antimicrobial Resistance Surveillance of Nosocomial Infections (CARES) Network. *Journal of Medical Microbiology*. 69(7):949-59.
32. JL M (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 11(33):9.
33. Monem S, Furmanek-Blaszk B, Łupkowska A, Kuczyńska-Wiśnik D, Stojowska-Swędryńska K, Laskowska E (2020). Mechanisms protecting *Acinetobacter baumannii* against multiple stresses triggered by the host immune response, antibiotics, and outside host environment. *International journal of molecular sciences*. 21(15):5498.
34. Cerceo E, Deitzelzweig SB, Sherman BM, Amin AN (2016). Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microbial Drug Resistance*. 22(5):412-31.
35. Towner K (2009). *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*. 73(4):355-63.
36. Antunes L, Visca P, Towner KJ (2014). *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*. 71(3):292-301.
37. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B (2017). Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical microbiology reviews*. 30(1):409-47.
38. Adewoyin MA, Okoh AI (2018). The natural environment as a reservoir of pathogenic and non-pathogenic *Acinetobacter* species. *Reviews on environmental health*. 33(3):265-72.

39. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, et al (2011). Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Research in microbiology*. 162(4):393-404.
40. Euzéby JP (1997). List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 47(2):590-2.
41. Chiang M-C, Kuo S-C, Chen S-J, Yang S-P, Lee Y-T, Chen T-L, et al (2012). Clinical characteristics and outcomes of bacteremia due to different genomic species of *Acinetobacter baumannii* complex in patients with solid tumors. *Infection*. 40(1):19-26.
42. Park K-H, Shin J-H, Lee SY, Kim SH, Jang MO, Kang S-J, et al (2013). The Clinical Characteristics, Carbapenem Resistance, and Outcome of *Acinetobacter* Bacteremia According to Genospecies. *PLOS ONE*. 8(6):e65026.
43. Lee H-Y, Chen C-L, Wu S-R, Huang C-W, Chiu C-H (2014). Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Critical care medicine*. 42(5):1081-8.
44. Chuang Y-C, Sheng W-H, Li S-Y, Lin Y-C, Wang J-T, Chen Y-C, et al (2011). Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 52(3):352-60.
45. O. Ayobami, N. Willrich, B. Suwono, T. Eckmanns, R. Markwart (2020).The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 9 (1),89. 10.1186/s13756-020-00750-5.
46. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R (2010). Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Current opinion in infectious diseases*. 23(4):332-9.
47. Hung Y, Lee Y, Huang L, Chen T, Yu K, Fung C, et al (2009). Clinical characteristics of patients with *Acinetobacter junii* infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 42(1):47-53.
48. Brady MF, Jamal Z, Pervin N. *Acinetobacter*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

49. Jawad A, Seifert H, Snelling A, Heritage J, Hawkey P (1998). Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *Journal of clinical microbiology*. 36(7):1938-41.
50. Fukuta Y, Clarke LG, Shields RK, Wagener MM, Pasculle AW, Doi Y (2012). Lack of seasonality in the occurrence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 33(10):1051.
51. Da Silveira M, Da Silva LP, de Oliveira Emídio ZP, Fortaleza CMCB (2018). Weather, climate control, and imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: an ecological approach. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 39(9):1133-5.
52. Kanafani A.Z., Kanj S.S. *Acinetobacter Infection: Treatment and Prevention*. [Son erişim tarihi: 24.11.2020]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>.
53. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M (1997). Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *Journal of clinical microbiology*. 35(11):2819-25.
54. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al (2016). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 37(11):1288-301.
55. Pailhories H, Tiry C, Eveillard M, Kempf M (2018). *Acinetobacter pittii* isolated more frequently than *Acinetobacter baumannii* in blood cultures: the experience of a French hospital. *Journal of Hospital Infection*. 99(3):360-3.
56. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al (2005). *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive care medicine*. 31(5):649-55.
57. Villegas MV, Hartstein AI (2003). *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 24(4):284-95.
58. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, Actis LA, Freeman J, Rourke Jr JW, et al (1988). Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable

- ventilator circuits and resuscitation bags. *The American journal of medicine*. 85(5):624-31.
59. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D (2019). Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. *Medicina (Kaunas)*. 55(2).
 60. Inchai J, Pothirat C, Bumroongkit C, Limsukon A, Khositsakulchai W, Liwsrisakun C (2015). Prognostic factors associated with mortality of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of intensive care*. 3:9.
 61. Sengul A, Sengul E, Baris SA, Hayirlioglu N (2013). Factors associated with mortality in ventilator associated pneumonia of multidrug resistant *acinetobacter baumannii*. *Eur Respiratory Soc*; 2013.
 62. Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Naycı Atış S, Kaya A (2014). Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control*. 42(2):206-8.
 63. Niederman MS, Kollef MH (2015). The road forward in the management of *Acinetobacter* infections in the ICU. *Intensive Care Medicine*. 41(12):2207-9.
 64. Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, Zhao ZX, Chen HL, Guo PH, et al (2017). Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis*. 17(1):371.
 65. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, et al (2012). Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *Journal of Infection*. 64(3):282-90.
 66. Kitazawa T, Seo K, Yoshuno Y, Koga I, Ota Y (2016). Co-colonization with *Neisseria* species is a risk factor for prolonged colonization with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the respiratory tract. *Japanese journal of infectious diseases*. 70(3):203-206.
 67. Penwell WF, Arivett BA, Actis LA (2012). The *Acinetobacter baumannii* *entA* gene located outside the *acinetobactin* cluster is critical for siderophore production, iron acquisition and virulence. *PloS one*. 7(5):e36493.

68. Álvarez-Fraga L, Pérez A, Rumbo-Feal S, Merino M, Vallejo JA, Ohneck EJ, et al (2016). Analysis of the role of the LH92_11085 gene of a biofilm hyper-producing *Acinetobacter baumannii* strain on biofilm formation and attachment to eukaryotic cells. *Virulence*. 7(4):443-55.
69. Rumbo-Feal S, Gómez MJ, Gayoso C, Álvarez-Fraga L, Cabral MP, Aransay AM, et al (2013). Whole transcriptome analysis of *Acinetobacter baumannii* assessed by RNA-sequencing reveals different mRNA expression profiles in biofilm compared to planktonic cells. *PloS one*. 8(8):e72968.
70. Rumbo-Feal S, Pérez A, Ramelot TA, Álvarez-Fraga L, Vallejo JA, Beceiro A, et al (2017). Contribution of the *A. baumannii* A1S_0114 gene to the interaction with eukaryotic cells and virulence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 7:108.
71. Bardbari AM, Arabestani MR, Karami M, Keramat F, Alikhani MY, Bagheri KP (2017). Correlation between ability of biofilm formation with their responsible genes and MDR patterns in clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates. *Microbial pathogenesis*. 108:122-8.
72. Richards A, Abu Kwaik Y, Lamont R (2015). Code blue: *A. cinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Molecular oral microbiology*. 30(1):2-15.
73. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(2):91-102. doi: 10.1038/nrmicro.2017.148.
74. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF (2018). Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*. 16(2):91.
75. Shapiro JA, Wencewicz TA (2016). Acinetobactin Isomerization Enables Adaptive Iron Acquisition in *Acinetobacter baumannii* through pH-Triggered Siderophore Swapping. *ACS Infectious Diseases*. 2(2):157-68.
76. Peleg AY, Hooper DC (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 362(19):1804-13.
77. Boll JM, Crofts AA, Peters K, Cattoir V, Vollmer W, Davies BW, et al (2016). A penicillin-binding protein inhibits selection of colistin-resistant, lipooligosaccharide-deficient *Acinetobacter baumannii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 113(41):E6228-E37.

78. Harding CM, Pulido MR, Di Venanzio G, Kinsella RL, Webb AI, Scott NE, et al (2017). Pathogenic *Acinetobacter* species have a functional type I secretion system and contact-dependent inhibition systems. *Journal of biological chemistry*. 292(22):9075-87.
79. Harding CM, Kinsella RL, Palmer LD, Skaar EP, Feldman MF (2016). Medically relevant *Acinetobacter* species require a type II secretion system and specific membrane-associated chaperones for the export of multiple substrates and full virulence. *PLoS pathogens*. 12(1):e1005391.
80. Liu C-C, Kuo H-Y, Tang CY, Chang K-C, Liou M-L (2014). Prevalence and mapping of a plasmid encoding a type IV secretion system in *Acinetobacter baumannii*. *Genomics*. 104(3):215-23.
81. Bentancor LV, Camacho-Peiro A, Bozkurt-Guzel C, Pier GB, Maira-Litrán T (2012). Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of bacteriology*. 194(15):3950-60.
82. Carruthers MD, Nicholson PA, Tracy EN, Munson Jr RS (2013). *Acinetobacter baumannii* utilizes a type VI secretion system for bacterial competition. *PloS one*. 8(3):e59388.
83. Greene C, Wu J, Rickard AH, Xi C (2016). Evaluation of the ability of *Acinetobacter baumannii* to form biofilms on six different biomedical relevant surfaces. *Letters in applied microbiology*. 63(4):233-9.
84. Antunes LCS, Imperi F, Towner KJ, Visca P (2011). Genome-assisted identification of putative iron-utilization genes in *Acinetobacter baumannii* and their distribution among a genotypically diverse collection of clinical isolates. *Research in Microbiology*. 162(3):279-84.
85. Proschak A, Lubuta P, Grün P, Löhr F, Wilharm G, De Berardinis V, et al (2013). Structure and Biosynthesis of Fimsbactins A–F, Siderophores from *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter baylyi*. *ChemBioChem*. 14(5):633-8.
86. Saipriya K, Swathi CH, Ratnakar KS, Sritharan V (2020). Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. *Journal of Applied Microbiology*. 128(1):15-27.
87. Gaddy J, Actis L (2009). Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future microbiology*. 4:273-8.

88. Trebosc V, Gartenmann S, Tötzl M, Lucchini V, Schellhorn B, Pieren M, et al (2019). Dissecting Colistin Resistance Mechanisms in Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *mBio*. 10(4):e01083-19.
89. Krizova L, Dijkshoorn L, Nemec A (2011). Diversity and Evolution of AbaR Genomic Resistance Islands in *Acinetobacter baumannii* Strains of European Clone I. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55(7):3201-6.
90. Bonomo RA, Szabo D (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 43 Suppl 2:S49-56.
91. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed: Elsevier; 2019 09/2019.
92. Jacoby GA (2009). AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 22(1):161-82, Table of Contents.
93. Héritier C, Poirel L, Nordmann P (2006). Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAba1 in *Acinetobacter baumannii*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 12(2):123-30.
94. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC (2010). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert review of anti-infective therapy*. 8(1):71-93.
95. Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R (2016). A Structure-Based Classification of Class A β -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. *Clin Microbiol Rev*. 29(1):29-57.
96. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*.; 65(2):233-8.
97. Levy-Blitchtein S, Roca I, Plasencia-Rebata S, Vicente-Taboada W, Velásquez-Pomar J, Muñoz L, et al (2018). Emergence and spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* international clones II and III in Lima, Peru. *Emerging microbes & infections*. 7(1):119.
98. Kuo SC, Huang WC, Huang TW, Wang HY, Lai JF, Chen TL, et al (2018). Molecular Epidemiology of Emerging bla(OXA-23-Like)- and bla(OXA-24-Like)-Carrying *Acinetobacter baumannii* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 62(3).

99. Mugnier PD, Poirel L, Nordmann P (2009). Functional Analysis of Insertion Sequence *ISAbal*, Responsible for Genomic Plasticity of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*. 191(7):2414-8.
100. Wang TH, Leu YS, Wang NY, Liu CP, Yan TR (2018). Prevalence of different carbapenemase genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* blood isolates in Taiwan. *Antimicrobial resistance and infection control*. 7:123.
101. Cheikh HB, Domingues S, Silveira E, Kadri Y, Rosário N, Mastouri M, et al (2018). Molecular characterization of carbapenemases of clinical *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex isolates from a University Hospital in Tunisia. *3 Biotech*. 8(7):297.
102. Lin MF, Lin YY, Tu CC, Lan CY (2017). Distribution of different efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and their correlation with antimicrobial resistance. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 50(2):224-31.
103. Verma P, Maurya P, Tiwari M, Tiwari V (2019). In-silico interaction studies suggest RND efflux pump mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 37(1):95-103.
104. Coyne S, Courvalin P, Périchon B (2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(3):947-53.
105. Sheikhalizadeh V, Hasani A, Ahangarzadeh Rezaee M, Rahmati-Yamchi M, Hasani A, Ghotaslou R, et al (2017). Comprehensive study to investigate the role of various aminoglycoside resistance mechanisms in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 23(2):74-9.
106. Caio C, Maugeri G, Zingali T, Gona F, Stefani S, Mezzatesta ML (2018). Extensively drug-resistant ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* in an Italian intensive care unit. *The new microbiologica*. 41(2):159-61.
107. Sugawara E, Nikaido H (2012). OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of bacteriology*. 194(15):4089-96.
108. Lopes BS, Amyes SG (2013). Insertion sequence disruption of *adeR* and ciprofloxacin resistance caused by efflux pumps and *gyrA* and *parC* mutations in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 41(2):117-21.

109. Yang Y, Fu Y, Lan P, Xu Q, Jiang Y, Chen Y, et al (2018). Molecular Epidemiology and Mechanism of Sulbactam Resistance in *Acinetobacter baumannii* Isolates with Diverse Genetic Backgrounds in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 62(3):e01947-17.
110. Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J, et al (2015). Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 59(3):1680-9.
111. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N (2012). Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 67(7):1607-15.
112. Sheck EA, Edelstein MV, Sukhorukova MV, Ivanchik NV, Skleenova EY, Dekhnich AV, et al (2017). Epidemiology and Genetic Diversity of Colistin Nonsusceptible Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains from Russia for 2013-2014. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017:1839190
113. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al (2018). A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 18(1):11.
114. Rodríguez-Martínez J-M, Nordmann P, Ronco E, Poirel L (2010). Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 54(8):3484-8.
115. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, Rhoads DD, Hujer KM, Hujer AM, et al (2019). ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and Enterobacteriaceae with Defined Extended-Spectrum β -Lactamases and Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 63(1)
116. Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H (2005). Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 11(1):24-30
117. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA (2002). Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *acinetobacter*

ventilator-associated pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 34(11):1425-30.

118. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE (2008). Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Infect. 56(6):432-6.

119. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS (2008). Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 61(6):1369-75.

120. Ye JJ, Lin HS, Yeh CF, Wu YM, Huang PY, Yang CC, et al (2016). Tigecycline-based versus sulbactam-based treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. BMC Infect Dis. 16:374.

121. Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, Beckius M, Zera W, Yu X, et al (2010). Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* complex. J Clin Microbiol. 48(4):1132-8.

122. Anderson SE, Sherman EX, Weiss DS, Rather PN (2018). Aminoglycoside Heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* AB5075. mSphere. 3(4):e00271-18.

123. Tucker H, Wible M, Gandhi A, Quintana A (2017). Efficacy of intravenous tigecycline in patients with *Acinetobacter* complex infections: results from 14 Phase III and Phase IV clinical trials. Infection and drug resistance. 10:401-17. Epub 2017/11/16.

124. Jean SS, Hsieh TC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW, Lam C (2018). Treatment outcomes of patients with non-bacteremic pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex isolates: Is there any benefit of adding tigecycline to aerosolized colistimethate sodium? Medicine. 97(39):e12278.

125. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME (2008). Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 62(1):45-55.

126. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, Sheng WH, Yang CJ, Liao CH, et al (2015). Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter*

baumannii Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study. Crit Care Med. 43(6):1194-204.

127. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al (2012). High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 54(12):1720-6.

128. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al (2009). Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 53(8):3430-6.

129. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH (2008). Colistin heteroresistance in acinetobacter and its association with previous colistin therapy. Antimicrob Agents Chemother. 52(1):351-2.

130. Dafopoulou K, Xavier BB, Hotterbeekx A, Janssens L, Lammens C, Dé E, et al (2015). Colistin-Resistant Acinetobacter baumannii Clinical Strains with Deficient Biofilm Formation. Antimicrob Agents Chemother. 60(3):1892-5.

131. Nemec A, Dijkshoorn L (2010). Variations in colistin susceptibility among different species of the genus Acinetobacter. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 65(2):367-9.

132. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al (2013). Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a multicenter, randomized clinical trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 57(3):349-58.

133. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME (2018). Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 51(4):535-47.

134. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al (2018). Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 18(4):391-400.

135. Chusri S, Sakarunchai I, Kositpantawong N, Panthuwong S, Santimaleeworagun W, Pattharachayakul S, et al (2018). Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 51(4):646-50.
136. Cooper TW, Pass SE, Brouse SD, Hall RG, 2nd (2011). Can Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles Be Applied to the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter*? *The Annals of pharmacotherapy*. 45(2):229-40.
137. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U (2012). Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. *European journal of pediatrics*. 171(2):311-6.
138. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al (2012). Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 117(6):1335-47.
139. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL (2019). New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 63(1).
140. Liu Y, Mi Z, Niu W, An X, Yuan X, Liu H, et al (2016). Potential of a lytic bacteriophage to disrupt *Acinetobacter baumannii* biofilms in vitro. *Future Microbiol*. 11:1383-93.
141. Ahmad S, Azam SS (2018). A novel approach of virulome based reverse vaccinology for exploring and validating peptide-based vaccine candidates against the most troublesome nosocomial pathogen: *Acinetobacter baumannii*. *Journal of molecular graphics & modelling*. 83:1-11.
142. Ahmad TA, Tawfik DM, Sheweita SA, Haroun M, El-Sayed LH (2016). Development of immunization trials against *Acinetobacter baumannii*. *Trials in Vaccinology*. 5:53-60.
143. Geyik MF, Hosoglu S, Ayaz C, Celen MK, Ustun C (2008). Surveillance of Nosocomial infections in dicle university hospital: a ten-year experience. *Turkish Journal of Medical Sciences*.;38(6):587-93.

144. Arda B (2014). Hastane İnfeksiyonları: Ventilator İlişkili Pnömoni Tanısı. ANKEM Dergisi. 208-11.
145. Rello J (2004). Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. Critical Care. 9(3):259.
146. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al (2014). Emerging infections program healthcare-associated I, antimicrobial use prevalence survey T. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 370(13):1198-208.
147. Candevir Ulu A, Kurtaran B, Kibar F, Karakoç E, Aksu H, TaşOva Y (2011). Invasive device-associated nosocomial infections of a teaching hospital in Turkey; four years' experience. Turkish Journal of Medical Sciences. 41:137-47.
148. Yalçın A, Şen E, Erol S, Çiledağ A, Gülbay B, Önen ZP, et al (2013). Solunum Yoğun Bakım Ünitemizdeki Enfeksiyon Etkenleri Ve Direnç Sorunu. Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tip Dergisi. 5(1).
149. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyük K (2007). Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde hastane infeksiyonlarının sürveyansı. Yoğun bakım dergisi. 7(4):452-7.
150. Ak O, Batirel A, Ozer S, Çolakoğlu S (2011). Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospective cohort study. Med Sci Monit. 17(5):PH29-PH34.
151. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al (2004). Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med. 141(4):305-13.
152. File MT, Barlett JG, Bond S (2017). Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>.2017.
153. Liu D, Su L-X, Guan W, Xiao K, Xie L-X (2016). Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Respiriology. 21(2):280-8.
154. Tanrıverdi H, Tor M, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V (2015). Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill

patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Annals of thoracic medicine*. 10:137-42.

155. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N (2003). Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 17(1):22-8.

156. Savas L, Onlen Y, Duran N, Savas N (2007). Causes of nosocomial pneumonia and evaluation of risk factors in a university hospital in Turkey. *Saudi Med J*. 28(1):114-20.

157. Ballouz T, Aridi J, Afif C, Irani J, Lakis C, Nasreddine R, et al (2017). Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Front Cell Infect Microbiol*. 7:156.

158. Shi J, Sun T, Cui Y, Wang C, Wang F, Zhou Y, et al (2020). Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with high mortality: a retrospective study in the pediatric intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 20(1):597.

159. Leão AC, Menezes PR, Oliveira MS, Levin AS (2016). *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect Dis*. 16:386.

160. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D (2019). Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality. *Medicina (Kaunas)*. 55(2):49.

161. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al (2011). Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 11(1):30-8.

162. Hakan Tağrikulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal, Nesrin Turan (2016). Yoğun Bakım Hastalarında Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması *J Turk Soc Intens Care* 14:28-38

163. Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu K, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE, ve ark (2010). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni gelişmesine etki eden risk faktörleri. *Klimik Dergisi* 23:83-8.

164. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al (2014). Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients*. *Crit Care Med.* 42(3):601-9. Epub 2013/10/26.
165. Xu Y, Lai C, Xu G, Meng W, Zhang J, Hou H, et al (2019). Risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients receiving mechanical ventilation. *Clin Interv Aging.* 14:1027-38.
166. Harsha V. Patil, Shivaji T Mohite, Virendra C. Patil (2020). Risk Factors and Acinetobacter Species Genotypes Of Ventilator Associated Pneumonia: An Original Article. *Journal Of Critical Reviews.* 7(9): 481-485.
167. Chang L, Dong Y, Zhou P (2017). Investigation on Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Cerebral Hemorrhage Patients in Intensive Care Unit. *Canadian respiratory journal.* 2017:7272080.
168. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y (2019). Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Frontiers in pharmacology.* 10:482.
169. Jeffcote T, Foong M, Gold G, Glassford N, Robbins R, Iwashyna TJ, et al (2019). Patient characteristics, ICU-specific supports, complications, and outcomes of persistent critical illness. *J Crit Care.* 54:250-5.
170. Saravu K, Preethi V, Kumar R, Guddattu V, Shastry AB, Mukhopadhyay C (2013). Determinants of ventilator associated pneumonia and its impact on prognosis: A tertiary care experience. *Indian J Crit Care Med.* 17(6):337-42.
171. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al (2006). Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 354(16):1671-84.
172. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al (2011). Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *Jama.* 305(12):1201-9.
173. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, et al (2005). Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest.* 128(3):1650-6.
174. Malbrain ML, De Laet IE, De Waele JJ, Kirkpatrick AW. Intra-abdominal hypertension: definitions, monitoring, interpretation and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013 Jun;27(2):249-70.

175. Estes RJ, Meduri GU (1995). The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med.* 21(4):365-83.
176. Papakrivou E, Manoulakas E, Zakynthinos E, Makris D (2018). Is intra-abdominal hypertension a risk factor for ventilator-associated pneumonia? *Ann Transl Med.* 6(21):419-.
177. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yilmaz G (2016). An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci.* 32(4):817-22.
178. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Bärwolff S, et al (2008). Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical Care.* 12(2):R44.
179. Brotfain E, Borer A, Koyfman L, Saidel-Odes L, Frenkel A, Gruenbaum SE, et al (2017). Multidrug Resistance *Acinetobacter* Bacteremia Secondary to Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Outcome. *Journal of intensive care medicine.* 32(9):528-34.
180. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al (2011). Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Critical care (London, England).* 15(1):R62-R.
181. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al (2007). Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 35(9):2064-70.
182. Gu Y, Jiang Y, Zhang W, Yu Y, He X, Tao J, et al (2021). Risk factors and outcomes of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 99(2):115229.
183. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Awali RA, Doshi H, Chalana I, et al (2014). Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 58(8):4630-5.

184. Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Heo JY, Noh JY, Kim WJ (2011). Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol.* 60(Pt 5):605-11.
185. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M (2015). Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 38:32-5.
186. Tsioutis C, Kritsotakis EI, Karageorgos SA, Stratakou S, Psarologakis C, Kokkini S, et al (2016). Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 48(5):492-7.
187. Larsson J, Itenov TS, Bestle MH (2017). Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 37:112-8.
188. Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Kelebek Girgin N, Kahveci F, Sinirtas M (2018). Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci Monit [Internet].* 2018/03//; 24:[1321-8 pp.].
189. Ju M, Hou D, Chen S, Wang Y, Tang X, Liu J, et al (2018). Risk factors for mortality in ICU patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial cytotoxicity. *J Thorac Dis.*10(5):2608-17.
190. Katsiari M, Mavroidi A, Platsouka ED, Nikolaou C (2018). Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in a multidisciplinary intensive care unit during a 6-year period: Risk factors for fulminant sepsis. *Journal of global antimicrobial resistance.* 14:51-7.
191. Alp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M (2004). Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*3:17.
192. Tsakiridou E, Makris D, Daniil Z, Manoulakas E, Chatzipantazi V, Vlachos O, et al (2014). *Acinetobacter baumannii* Infection in Prior ICU Bed Occupants Is an Independent Risk Factor for Subsequent Cases of Ventilator-Associated Pneumonia. *BioMed Research International.* 2014:193516.

193. İlknur Esen Yıldız, Hava Yılmaz, Ahmet Dilek, Saban Esen, Mustafa Sunbul, Hakan Leblebicioglu, Evaluation of Prevention Bundle Application for Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Units, Journal of Family Medicine and Health Care. Vol. 1, No. 2, 2015, pp. 27-32.



ÖZGEÇMİŞ

Sevda ÖZDEMİR AL İlk ve orta öğrenimini Şehit Cengiz Topel İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini Samsun Atatürk Anadolu Lisesi' nde tamamladı. Lisans eğitimini 2015 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde tamamladı. Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi' nde 4 ay süren mecburi hizmet sonrası 2016 yılında. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimine başladı. Beş yıl süren eğitimini 2021 yılında tamamladı Orta-ileri düzeyde İngilizce, düşük düzeyde Almanca, düşük düzeyde Osmanlıca bilmektedir.

