



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK KLİNİKLERİNDE YATAN HASTALARDA KOLİSTİN
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali Rıza GEDİK
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK KLİNİKLERİNDE YATAN HASTALARDA KOLİSTİN
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali Rıza GEDİK
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR

DİYARBAKIR – 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IIV
TABLolar DİZİNİ	VIVI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Hastane Enfeksiyonlarının Tanımı.....	3
2.2 Tanımlamada Kullanılacak Temel Prensipler.....	3
2.3 Hastane Enfeksiyonlarının Gelişimini Etkileyen Faktörler	5
2.3.1 Mikrobiyal Ajanlar.....	5
2.3.2 Hasta Duyarlılığı	6
2.3.3 Çevresel Faktörler	10
2.3.4 Bakteriyel Direnç	12
2.4 Acinetobakter Cinsi Bakteriler.....	14
2.4.1 Acinetobakter Türlerinin Tarihiçesi ve Sınıflandırılması	14
2.4.2 Mikrobiyolojik ve Morfolojik Özellikler	15
2.4.3 Patogenez ve Virulans.....	16
2.5 Epidemiyoloji.....	17
2.6 Acinetobakter Enfeksiyonları.....	18
2.6.1 Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	18
2.6.2 Bakteriyemi	19
2.6.3 İntrakraniyal Enfeksiyonlar.....	19
2.6.4 Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	19
2.6.5 Yumuşak Doku Enfeksiyonları	19
2.6.6 Diğer Enfeksiyonlar	20
2.6.7 Acinetobacter Enfeksiyonlarında Tedavi.....	20
2.7 Kolistin.....	21

2.7.1	Tarihçe ve Kimyasal Yapısı	21
2.7.2	Farmakodinami	23
2.7.3	Farmakokinetik	24
2.7.4	Etki Mekanizması.....	24
2.7.5	İlacın Atılımı	25
2.7.6	Kullanım Şekli	25
2.7.7	İn Vitro Etki Spektrumu.....	26
2.7.8	Yan Etkiler.	28
2.7.9	Kolistine Direnç Mekanizması.....	30
3	GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1	İstatistiksel analiz.....	33
3.2	Etik Kurul.....	334
4	BULGULAR.....	35
5	TARTIŞMA.....	454
6	SONUÇLAR.....	565
7	KAYNAKLAR	587

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Celal Devecioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Mehmet Ali Taş, Prof. Dr. Mehmet Fuat Gürkan, Prof. Dr. Aydın Ece, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Ahmet Yaramış, Doç. Dr. Ayfer Gözü Pirinççioğlu, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Selvi Kelekçi, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. Meki Bilici, Doç. Dr. Velat Şen, Doç. Dr. Fikri Demir, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Ünal Uluca, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Yrd. Doç. Dr. İlhan Tan, Yrd. Doç. Dr. Duran Karabel, Yrd. Doç. Dr. Ali Güneş, Yrd. Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Yrd. Doç. Dr. Servet Yel, Uzm. Dr. Ruken Yıldırım, Uzm. Dr. Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Edip Ünal, Uzm. Dr. Hasan Balık ve Uzm. Dr. Mehmet Türe'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine, çalışmalarım boyunca bana destek olan eşim Sibel Gedik'e teşekkür ederim.

Dr. Ali Rıza GEDİK
Diyarbakır-2016

ÖZET

Geçmiş dönemlerde nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kullanımı sınırlandırılan kolistin son yıllarda çoklu antibiyotik direncine sahip gram-negatif bakterilerden özellikle acinetobacter baumannii, klebsiella pneumoniae ve pseudomonas aeruginosa nedeniyle meydana gelen enfeksiyonlardaki artış nedeniyle tekrar kullanıma girmiştir. Bu çalışmada farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri tam anlaşılamayan kolistin kullanım endikasyonu, dozu, klinik yanıtı ve olası yan etkileri incelenerek, kolistin uygulanmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 - Aralık 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri ve kliniklerinde 48 saatten daha uzun süre yatan, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yaşları 1 ay – 18 yaş arasında olan ve kolistin tedavisi alan 49 hasta retrospektif ve 4 hastada prospektif olarak çalışmaya alındı. Kolistin tedavisi alan 53 hastadan tekrarlayan enfeksiyonlarında dâhil edilmesi ile 63 enfeksiyon tespit edildi. Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış tanıları, yattığı klinik, yatış süresi, uygulanan invaziv girişimler (mekanik ventilasyon, santral venöz katater, idrar sondası, nazogastrik sonda, intratekal girişim, trakeostomi, toraks tüpü gibi), eşlik eden ek hastalıklar, total parenteral nutrisyon kullanımı, uygulanan antibiyotik rejimleri ve süreleri, nötropenik olma, immün süpresyon kullanma, H2 reseptör blokörü kullanılması gibi olası risk faktörleri, tedavi öncesi, tedavinin beşinci günü ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan vakaların 33'ü (%52,4) erkek ve 30'u (%47,6) kızdı. Vakaların yaş ortalamaları $42,8 \pm 50,2$ ay (3 -183 ay), ortalama ağırlıkları $13,8 \pm 11,7$ kg (2 - 60 kg), hastanede yatış süreleri ortalama $17,1 \pm 208$ (12-750) gün idi.

Vakalarımızın 48'si (%76,2) çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, 15'i (%23,8) diğer servislerimizde yatarak takip edilmekteydi. Kültürlerde üreyen mikroorganizmalar açısından incelendiğinde; 32 (%50,8) hastada acinetobacter baumannii, 10 (%15,9) hastada pseudomonas aeruginosa, bir (%1,6) hastada klebsiella pneumoniae üremesi tespit edilirken, 20 (%31,7) hastada üreme olmadı. Kolistin 43 vakada kültür sonucu ile 20 vakada ise sepsis

sonucu ampirik olarak başlandı. Kolistin tedavisi alan hastaların en sık maruz kaldıkları risk faktörleri trakeostomi, nazogastrik sonda, yatış süresi ve mekanik ventilasyon idi. 62 vakada kombine tedavi uygulandı, kombinasyonda en sık meropenem ve sulperazon kullanılmıştı. Kolistinin ortalama kullanma süresi $19,7 \pm 11,1$ gün olarak tespit edildi. Hemogloblin düzeyi tedavinin 5. gününde diğer günlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,006$). Kalsiyum düzeyi ise tedavi öncesi diğer günlere göre daha düşüktü ($p = 0,001$). Diğer biyokimyasal ve hemogram parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,017$). Endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, transfüzyon, geçirilmiş cerrahi operasyon ve bilinç kapalılığının istatistiksel olarak mortaliteyi arttırdığı tespit edildi ($p < 0,05$).

Sonuç olarak; Kolistin gram-negatif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda diğer antibiyotiklere direnç varsa kullanılmalıdır. Hastalıkların şiddeti ve mortalitesi göz önüne alındığında kolistinin yan etkileri kabul edilebilir düzeydedir. Kolistin alan hastaların takibinde özellikle hemogloblin ve kalsiyum düzeyine de dikkat edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, kolistin, klinik yanıt, yan etki

ABSTRACT

Colistin, which its use was restricted due to nephrotoxicity and neurotoxicity earlier, has begun to be reused due to increased infection rates caused by Gram negative bacteria with multiple antibiotic resistance, particularly with *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* in recent years. In this study, we aimed to investigate the indications, dose, clinical response, and possible side effects of colistin, of which pharmacodynamics and pharmacokinetics have not been fully understood yet, and to evaluate its efficacy in clinical practice.

This study was conducted at Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics between January 2013 and December 2015. A total of 49 patients who stayed longer than 48 hours in the Pediatric Intensive Care Units (PICUs) and clinics with an age range of 1 month to 18 years, irrespective of sex, and were treated with colistin were retrospectively analyzed. In addition, four patients were prospectively analyzed. A total of 63 infections were detected including repetitive infections in 53 patients who were being treated with colistin. Age and sex of the patients, diagnosis during hospitalization, clinic of hospitalization, invasive interventions including mechanical ventilation, central venous catheterization, urinary catheterization and nasogastric tube replacement, intrathecal intervention, tracheostomy, and thoracic tube replacement, comorbidities, total parenteral nutrition, antibiotic regimens and treatment duration, presence of neutropenia, the use of immunosuppressive and H2 receptor blocking agents, and laboratory test results before treatment, on Day 5 of treatment, and after treatment were recorded.

Of all patients, 33 (52.4%) were males and 30 (47.6%) were females. The mean age was 42.8 ± 50.2 (range: 3 to 183) months, while the mean body weight was 13.8 ± 11.7 (range: 2 to 60) kg, and the mean duration of hospitalization was 17.1 ± 208 (range: 12 to 750) days.

Of the patients, 48 (76.2%) were followed in the PICU, while 15 (23.8%) were hospitalized in the other wards. In the evaluation of microorganism growth in the cultures, *Acinetobacter baumannii* reproduction in 32 (50.8%) patients,

Pseudomonas aeruginosa in 10 (15.9%) patients, and *Klebsiella pneumoniae* in one (1.6%) patient were identified. There was no reproduction in 20 (31.7%) patients. Empiric colistin was initiated in 43 patients based on culture test results and in 20 patients due to sepsis. The most common risk factors for patients receiving colistin treatment were tracheostomy, nasogastric tube replacement, hospitalization duration, and mechanical ventilation. A total of 62 patients received combined treatment, and most frequently meropenem and sulperazone were used. The mean duration of colistin was 19.7 ± 11.1 days. Hemoglobin level was significantly lower on Day 5 of treatment, compared to the remaining days ($p=0.006$). Calcium level was lower before treatment, compared to the remaining days ($p=0.001$). There was no statistically significant difference in the other biochemical and complete blood count parameters ($p>0.017$). Endotracheal intubation, mechanical ventilation, nasogastric tube replacement, transfusion, previous surgery, and unconsciousness were found to statistically significantly increase mortality ($p<0.05$).

In conclusion, colistin should be used in infections resulting from Gram negative bacteria, if there is resistance to other antibiotics. The side effects of colistin are acceptable, considering the severity of the diseases and mortality. During follow-up of patients on colistin treatment, we recommend testing hemoglobin and calcium levels, in particular.

Key Words: Child, colistin, clinical response, side effectst.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yenidoğarlarda hastane enfeksiyonlarında yaygın görülen patojenler ...	7
Tablo 2. Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde sistemlere göre patojenler	8
Tablo 3. Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda risk faktörleri	9
Tablo 4. Yenidoğanda nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri ve öngörülen mekanizmalar.....	11
Tablo 5. Acinetobacter türlerinin Neisseria, Kingella veya Moraxella türlerinden bazı ayırıcı özellikleri.....	16
Tablo 6. Kolistinin etki spektrumu	28
Tablo 7. Vakaların demografik özellikleri	355
Tablo 8. Kolistin kullanan hastaların hastanede yatış tanılarına göre dağılımı..	366
Tablo 9. Kültür materyalinde üreyen örneklerin hasta sayısına göre dağılımı...	377
Tablo 10. Kültürde üreyen mikroorganizmalar	377
Tablo 11. Kolistin tedavisi alan olguların risk faktörleri ve yüzdesi	398
Tablo 12. Maruz kalınan risk faktörleri ve maruziyet süreleri	399
Tablo 13. Kolistin tedavisi başlama kriterleri	399
Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi, 5. gün ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri	4040
Tablo 15. Kolistin alan hastalarda enfeksiyon risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki	432
Tablo 16. Hastaların laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkisi ..	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolistin metansülfonatın kimyasal yapısı..... 22

Şekil 2. Exitus olan hastalarda en sık görülen risk faktörlerinin dağılımı 411



KISALTMALAR

A.baumannii	Acinetobacter Baumannii
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	Alaninaminotransferaz
BUN	Kan üre azotu
CDC	Centers For Disease Control
CMS	Colistimethate Sodyum
CRP	C-reaktif protein
ÇİD	Çok İlaça Dirençli
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
EMB	Eozin Metilen Blue
EPIC	European Prevalance Infection İn Intensive Care
FDA	Food And Drug Administration
HE	Hastane Enfeksiyonları
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
İM	İntramusküler
İMP	İmipenem
İV	İntravenöz
LAM	Leeds Acinetobacter Medium
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
NHSN	National Healthcare Safety Network
OXA	Oksasilini Hidrolize Edebilen
PER-1	Period Circadian Protein Homolog 1
VİM	Verona İmipenemase
VRE	Vankomisine Dirençli Enterekok
YBÜ	Yoğun Bakım Ünite
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastane enfeksiyonları (HE), modern bilim ve teknoloji imkânlarını kullanarak sağlık hizmeti üreten, çok yataklı tedavi ünitelerinde hizmet kalitesini düşüren en önemli problem haline gelmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemini her geçen yıl artıran bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmektedir. Hastanede sağlık bakımı alan hastalarda gelişen HE'ları; hastanede kalış süresinin uzamasına, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olmasına, tedavi süresinin ve maliyetinin artmasına ve beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle çağımızın en önemli hastalıkları arasında yer almasına neden olmuştur [1].

Hastane enfeksiyonlarının sıklığını ve yapısını diğer faktörlerde etkilemektedir; yaş, immünitinin durumu, altta yatan hastalık, teşhis ve tedavi edici girişimler enfeksiyon kazanılmasına yol açan önemli faktörler olarak sayılabilir. Çocuklarda yaşın azalması ile ters orantılı olarak HE gelişme riski artar. Malign tümörler, lösemiler, diabetes mellitus (DM), böbrek yetmezliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi kronik hastalığı olanların, fırsatçı patojenler ile oluşan enfeksiyonlara olan duyarlılığında belirgin artış vardır. Acinetobacter türü bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı çoğul direnç geliştirmeleri nedeniyle önemli HE etkenlerindedir [2].

Acinetobakterler doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunan, gram negatif, aerop, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nonfermentatif, kokobasil ve diplokok görünümünde mikroorganizmalardır. En sık izole edilen tür *Acinetobacter baumannii*'dir [3].

HE'larına neden olan mikroorganizmalar arasında Acinetobacter cinsi bakteriler önemli bir yere sahiptir [4]. Bu mikroorganizmaların HE'larında sık görülmelerinin nedenleri, dış ortam koşullarında dayanıklı olmaları ve çok sayıdaki antibiyotiğe dirençli olmalarıdır. HE'ları arasında en sık görülen etken *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*)'dir [4, 5]. Sağlıklı bireylerde hastalıklara pek sebep olmazken, özellikle yoğun bakımlarda invaziv girişimin fazla olması, çoklu antibiyotik kullanımının yaygınlığı, immün yanıt ve savunma sisteminin bozuk olması, altta yatan kronik hastalık, uzun tedavi süresi nedeniyle hastalarda

her türlü sistem ve organda hastalık oluşturabilirler. Mortalite ve morbidite oranında artışa sebep olan enfeksiyonlar arasında alt solunum yolu, sepsis, santral sinir sistemi, üriner sistem, cerrahi yara ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak sayabiliriz [5, 6]. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının yaygınlaşması tedavi seçeneklerini kısıtlamış, yeni antibiyotiklere olan ihtiyacın artmasına ve eski antibiyotiklerin yeniden gündeme gelmesine neden olmuştur [7].

Polimiksinlerin bir üyesi olan kolistin gram negatif bakterilerin özellikle *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginoza* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakterilere karşı etkinlik gösteren en önemli antibiyotiklerdendir [7].

Polimiksinler 1947 yılında keşfedilmiş 1960 yılından itibaren gram negatif bakterilere karşı kullanılmıştır. Kolistin 1980 yılından itibaren nefrotoksik ve nörotoksik yan etkilerinden dolayı terk edilmiş yerine daha az toksik olan antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda çoklu ilaca karşı gram negatif bakterilerde direnç gelişmesi polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir. Özellikle hastane kökenli pnömoni, bakteriyemi, cerrahi alan enfeksiyonları, katater enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılabilir. Kolistinin topikal ve oral kullanılan kolistin sülfat, parenteral ve inhaler kullanılan kolistimetat sodyum olarak iki formu bulunmaktadır [7].

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde yatan hastalarda kolistin kullanımını incelenmiştir. Kolistinin kullanım endikasyonu, dozu, klinik yanıt ve olası yan etkileri incelenerek, kolistin uygulanmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane Enfeksiyonlarının Tanımı

Hastane enfeksiyonları (HE), diğer adıyla nosokomiyal enfeksiyonlar; hastanede başka sağlık sorunları nedeniyle tedavi olurken meydana gelen enfeksiyonlardır. Sağlık bakımı alan hastalarda gelişen enfeksiyonlar olması nedeni ile HE yerine sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar (*health care-associated infections*) olarak da adlandırılmaktadır [1]. CDC'nin "National Healthcare Safety Network" (NHSN) tarafından yapılan tanımlamasına göre HE, hastaneye yatışta bulunmayan veya inkübasyon dönemi içinde olmayan, hastaneye yatışından 48-72 saat sonra veya taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde gelişen bir enfeksiyöz ajanın veya toksinin varlığına karşı reaksiyondan kaynaklanan lokalize veya sistemik bir durum olarak tanımlanmaktadır [8, 9]. Cerrahi operasyonlara bağlı gelişen hastane enfeksiyonlarında hasta hastanede yatığı sürede kolanize ya da enfekte olmakta fakat inkübasyon süreleri hastanede kalış sürelerinde uzun olduğundan dolayı hastaların %25'inde hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkmaktadır [10]. Yenidoğan bir bebeğin doğum kanalında aldığı enfeksiyon da hastane kaynaklıdır, ancak transplasental enfeksiyonlar hastane kaynaklı kabul edilmez. Vücut boşluklarına yerleştirilen ventrikülo-peritoneal şant veya çeşitli protezlere bağlı gelişen enfeksiyonlar cihaz ilişkili enfeksiyonlar olarak adlandırılmaktadır. İlk yılda vücuda yerleştirilen cihazlara bağlı gelişen enfeksiyonlarda HE olarak kabul edilir [11].

2.2. Tanımlamada Kullanılacak Temel Prensipler

Bu konudaki tanımlamalar bazı önemli temellere dayanmaktadır;

1. Enfeksiyonun varlığı ve sınıflandırılmasının tanımlanmasında kullanılan bilgi, laboratuvar ve diğer tanı koydurucu testler ile klinik bulguların birlikteliğini gerektirmektedir. HE'nunu gösteren klinik kanıtlar, hastanın doğrudan gözlemlenmesi yoluyla veya hasta dosyalarındaki bilgilerin veya laboratuvar kayıtlarının gözden geçirilmesi yolu ile elde edilir. Laboratuvar kayıtları; kültür sonuçları, antijen veya antikor testleri ve mikroskopik görüntüleme yöntemlerinden oluşmaktadır. Tanıyı destekleyici bilgiler,

ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile veya biyopsi ya da iğne aspirasyonu gibi diğer teknikler yoluyla da elde edilebilir [12].

2. Klinisyen veya cerrahın enfeksiyon tanısı; ameliyat süresince direkt gözlem yoluyla, endoskopik inceleme sırasında ve teşhise yönelik diğer çalışmalar yoluyla olabileceği gibi aksi bir kanıt olmadığı sürece, enfeksiyon varlığı için kabul edilebilir bir kriter olan klinik karar temeline dayandırılabilir [12].
3. Nozokomiyal olarak tanımlanan bir enfeksiyon için, hastaneye başvurduğu anda enfeksiyon varlığı ya da inkübasyon süresi içinde olduğuna dair hiçbir kanıt olmamalıdır. Bir enfeksiyon aşağıda tanımlanan özel durumlar varlığında hastane kökenli olarak kabul edilebilir [12];
 - a. Hastaneden kazanılan enfeksiyon hastaneden taburcu olduktan sonra bulgu verdiğinde,
 - b. Bir yenidoğanda doğum kanalından geçiş sırasında enfeksiyonun oluşması durumunda,
4. Aşağıda belirtilen özel durumların sonucu olarak görülen enfeksiyonlar, HE olarak kabul edilemez [12];
 - a. Hastaneye başvuru anında, zaten varolan enfeksiyonun yayılımı ya da komplikasyonu ile ilişkili enfeksiyon, patojen değişmedikçe veya semptomlar yeni kazanılmış bir enfeksiyonu kuvvetle desteklemediği sürece,
 - b. Bir yenidoğanda, transplasental olarak (herpes, toxoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs ve sifiliz) geçtiği kanıtlanmış ya da bilinen enfeksiyon varlığı durumunda ve doğumdan kısa bir süre sonra enfeksiyonun oluşması durumunda,
 - c. Klinik bulgu veya semptomlara neden olmayan kolonizasyonlar enfeksiyon olarak kabul edilmemektedir.
5. Yukardaki durumlar dışında, bir enfeksiyonun, hastane veya toplum kökenli olduğunu gösteren, hastanede yatış süresi içinde ya da sonrasında geçen süre ile ilgili belirli bir zaman dilimi belirtilmemiştir. Bu nedenle,

her bir enfeksiyon, hastane ile ilişkili olup olmadığı konusunda kendi içinde özenle değerlendirilmelidir [12].

2.3. Hastane Enfeksiyonlarının Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.3.1. Mikrobiyal Ajanlar

Hastalar, hastanede kalış süresince çeşitli mikroorganizmalara (m.o.) maruz kalırlar. Ancak hasta ve m.o. arasındaki ilişkinin kendisi klinik hastalığın gelişmesi için yeterli değildir. HE'nun sıklığını ve yapısını diğer faktörler de etkilemektedir. Enfeksiyona yol açan m.o.'ya maruziyet, m.o.'nın antimikrobiyal ajana direnci, intrensek virülansı ve enfekte materyaldeki m.o. miktarı gibi çeşitli özelliklere bağlıdır. Enfeksiyonlar, hastanedeki diğer bir kişiden kazanılan m.o. yoluyla (çapraz-enfeksiyon) veya hastanın kendi florası yoluyla (endojen enfeksiyon) meydana gelmektedir. Bazı m.o.'lar, diğer bir insan kaynağı tarafından kontamine edilmiş cansız madde ya da objelerden edinilebilir (çevresel enfeksiyon). Birçok bakteri, virüs, parazit ve mantarlar hastane enfeksiyonlarına yol açabilir [2].

HE'larına neden olan mikroorganizmaların dağılımı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye hatta aynı hastane içindeki ünitelerde farklılık göstermektedir [13].

Gram-negatif bakteriler gerek dünyada gerekse ülkemizde hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen etkenleri arasında yer almaktadır [14, 15]. Hücre duvarındaki dış membran yapısına bağlı olarak zaten birçok antibiyotiğe gram pozitif bakterilere kıyasla dirençli olan bu mikroorganizmaların hastane ortamında genetik madde aktarımı ve antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoğul direnç özelliği kazanması, enfeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır [14, 16]. Bunlar arasında en çok görülenler pseudomonas aeruginosa, klebsiella pneumoniae, escherichia coli'dir [14, 17].

Gram-pozitif bakteriler arasında en çok görülenler; metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ve vankomisine dirençli enterekok (VRE) dur. Türkiye'de yapılan bir araştırmada hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonu

etkenleri arasında MRSA'lar %54 sıklıkla ilk sırada bildirilmiştir [18]. Hastane kaynaklı VRE salgınları ise giderek artan oranda bildirilmektedir [19, 20]. MRSA'lar ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarında sık görülmekte ve sepsis oluşumunda etkili rol oynamaktadır [17].

Viral enfeksiyonların %5 civarında olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, bu oranın pediatrik olgularda %32'ye ulaştığını bildiren yayınlar da vardır [17]. Hastane enfeksiyonlarına yol açan virüsleri bulaş yollarına göre sınıflandırırsak; influenza gibi solunum yollarını tutan etkenler; rotavirüs, hepatit A örneğinde olduğu gibi oral-fekal yoldan bulaşanlar; kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit virüsleri ve HIV; ayrıca herpes grubu virüsleri şeklinde sıralanabilir [21]. Enfeksiyon geçişi sıklıkla kontamine kanla veya kontamine kan bulaşmış gereçlerin kullanımı ile olmaktadır [16].

Mantar enfeksiyonları fırsatçı olarak ortaya çıkmakta ve özellikle nötropeni, kortikosteroid kullanımı, DM, T hücre fonksiyon bozuklukları, kemoterapi ve transplantasyon uygulanması gibi bağışıklık sisteminde baskılanmaya yol açan durumlarda ortaya çıkarlar [22]. Sıklıkla candida albicans ve aspergillus türleri antibiyotik tedavisi sonucu süper enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır [23].

Parazitler tarafından oluşturulan hastane enfeksiyonları diğer enfeksiyon etkenleri ile kıyaslanınca oldukça az sayıda olduğu görülmektedir [17]. Çeşitli nedenlerle immün sistemleri baskılanmış hastalarda daha fazla görülmektedir. Hastanede kazanılan paraziter enfeksiyonlarda parazit bulaşmasındaki en önemli nokta yiyecek işleri ile uğraşan personellerdeki düşük hijyen koşullarıdır [17, 24].

Tablo 1 ve 2'de yenidoğan ve pediatrik yoğun bakım ünite (YBÜ)'lerine göre hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sık görülen patojenler gösterilmektedir.

2.3.2. Hasta Duyarlılığı

Hastalığın meydana gelmesinde etkili olan faktörler hastanın yaşı, immünitinin durumu, altta yatan hastalık, teşhis ve tedavi edici girişimler

enfeksiyon kazanılmasına yol açan önemli faktörler olarak sayılabilir. Yenidoğan verileri, yaş gibi yaşamın uç noktaları enfeksiyona eğilimi arttırır. Malign tümörler, lösemiler, DM, böbrek yetmezliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve AIDS gibi kronik hastalığı olanların, fırsatçı patojenler ile oluşan enfeksiyonlara olan duyarlılığında belirgin artış vardır [2].

Tablo 1. Yenidoğanlarda hastane enfeksiyonlarında yaygın görülen patojenler [25]

Patojen	İzolasyon sıklığı	Yorum
Koagülaz negatif stafilokok	+++	Nozokomiyal bakteriyemi ve kateter ilişkili enfeksiyonların en sık nedenidir
Stafilokokkus aureus	++	Bazı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde metisilin direnç sıklığı yüksektir
Enterococcus spp.	++	1990'lerden beri bir nozokomiyal patojen olarak önemi artmaktadır.
Candida spp. ve diğer mantarlar	++	Candida albicans ve Candida parapsilosis en yaygın türler
Gram negatif basiller	++	Epidemiler ile ilişkili durumlarda sıklıkla izole edilir
Pseudomonas spp.	+	Pseudomonas aeruginosa en yaygın tür olup genellikle epidemiler yapmaktadır
Grup B streptococcus	+	Nadiren yenidoğan yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları ile ilişkilidir

+++ : sık izole edilen, ++ : az sıklıkta izole edilen, + : nadir izole edilen

Tablo 2. Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde sistemlere göre patojenler [26]

Kan akımı enfeksiyonlarında patojen	%
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>	36
<i>Enterococcus türleri</i>	10,2
<i>Stafilococcus aureus</i>	10,0
<i>Candida albicans</i>	5,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,0
<i>Escherichia coli</i>	2,9
Pnömonilerde patojen	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,5
<i>Stafilococcus aureus</i>	18,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	8,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,9
<i>Serratia marcescens</i>	3,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3,5
<i>Escherichia coli</i>	3,5
Üriner sistem enfeksiyonlarında patojen	
<i>Escherichia coli</i>	19,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,6
<i>Candida albicans</i>	12,8
<i>Enterococcus türleri</i>	10,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,7
<i>Koagülaz negatif stafilokok</i>	3,7

İnsanda normal bakteriyel floranın parçası olan ve normalde zararsız m.o.'lar, vücudun immünolojik savunma mekanizmaları zayıfladığında patojenik olabilirler ve oportunistik enfeksiyonlara yol açarlar. Deri veya müköz membranların hasar görmesi doğal savunma mekanizmalarının devre dışı

kalmasına yol açar. Malnütrisyon da enfeksiyon için bir risk faktörüdür. Biyopsi, endoskopik inceleme, kateterizasyon, entübasyon/ventilasyon, aspirasyon, üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda ve cerrahi girişimler gibi pek çok tedavi amaçlı işlemler enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Mikrobiyal ajanlarla kontamine objeler, üriner sistem ve alt solunum yolu gibi normalde steril olan dokulara enfeksiyon bulaştırabilir [27].

HE'leri hastanenin tüm bölümlerinde önemli olmasına karşın, YBÜ'leri risk oranı yüksek hastalara verdiği hizmet nedeniyle diğer kliniklere göre öne çıkmaktadır. YBÜ'lerinde yatan hastalar fizyopatolojik açıdan stabil değildirler ve HE bakımından riskli gruptadırlar. Bu hastalara birçok invaziv girişim aynı anda uygulanabilmektedir. Bu işlemler arasında entübasyon, trakeostomi, idrar sondası ve nazogastrik sonda takılması, santral venöz kateterizasyon, cerrahi drenler, yapay solunum uygulaması, hemodiyaliz ve periton diyalizi sayılabilir [27]. YBÜ'lerindeki hastalarda kolonize olan bakteriler de genellikle daha dirençli olmaktadır. Ayrıca YBÜ'de yatan hastaların antibiyotik kullanımı diğer kliniklere kıyasla daha fazla olmaktadır. Bütün bu nedenlerle HE'leri YBÜ'lerinde diğer bölümlere göre 2-5 kat kadar daha sık görülmektedir [28]. Diğer bir deyişle, YBÜ'lerindeki HE'leri tüm HE'lerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır [29].

Pediyatrik YBÜ'de yatan hastalardaki risk faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda risk faktörleri [30]

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi	Entübasyon
Periferik venöz kateter uygulanması	H2 bloker/antiasit kullanımı
Arteriyel kateter uygulanması	Parenteral beslenme
Santral venöz kateter uygulanması	Kortikosteroid kullanımı
İdrar sondası uygulanması	Transfüzyon
Nazogastrik sonda takılması	İmmünsüpresyon kullanımı
Mekanik ventilasyon	Bilinç kapallığı

Tıp alanındaki hızlı gelişmeler ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin cihaz ve alt yapısındaki teknolojik iyileşmeler sonucunda daha küçük prematüre veya doğumsal malformasyonu olan bebeklerin sağkalım oranlarının artması,

yaşayan bebeklerin altta yatan hastalıkları için invaziv işlemlere daha çok maruz kalması ve immün sistemlerindeki yetersizlikler nedeniyle enfeksiyon için duyarlı yenidoğan hastasında artış olmuştur [31, 32]. Yenidoğanlarda artmış nozokomiyal kan akımı enfeksiyon oranlarından prematür doğum [33] ile birlikte, immün yetersizlik, invaziv girişimler (intravasküler kateterler, endotrakeal tüpler, orogastrik tüpler, üriner kateterler), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral nutrisyon [34], steroid ve H2-reseptör antagonistlerinin kullanımı, altta yatan hastalık ve sağlık çalışanı yetersizliği sorumludur [35]. Yenidoğan servisinde yatan hastalardaki risk faktörleri ve öngörülen mekanizmaları Tablo 4'de özet olarak gösterilmektedir [35, 36, 37].

Doğuma kadar yenidoğanlarda endojen flora yoktur, sonradan her karşılaştığı mikroorganizmayı edinir. Oluşan deri ve mukoza florası maternal genital sistem ve hastane florasını yansıtır. Bu, başlangıçta birçok yenidoğanda bakteriyel kolonizasyona yol açarken, neonatal enfeksiyon genellikle bebeğin florasındaki mikroorganizma ile oluşur. Yenidoğanın, özellikle preterm yenidoğanın immunolojik immatüritesi, yoğun bakım birimlerinde invaziv işlemlerin sık uygulanması, yenidoğanları enfeksiyonlara duyarlı kılar [38].

2.3.3. Çevresel Faktörler

Nozokomiyal enfeksiyonlarda bulaş, birçok yolla meydana gelebilir [39];

1. **Doğrudan temas:** Anneden veya sağlık personelinin elleri ile bulaş,
2. **Dolaylı temas:** Kontamine bir alet yoluyla bulaş. Rektal termometre, resüsitasyonda kullanılan aletler, probalar, nemlendiriciler gibi.
3. **Damlacıklarla temas:** Enfekte bir kişinin öksürmesi, hapşırması sonucu ağız ve burnundan etrafa yayılan damlacıklar ile bulaş. Stafilokoklar, viral solunum yolu enfeksiyonları gibi.
4. **Kontamine taşıyıcılar ile bulaş:** Kontamine intravenöz (IV) solüsyonlar, total parenteral nutrisyon solüsyonları, ilaç enjektörleri ve kan gibi.

Tablo 4. Yenidoğanda nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri ve öngörülen mekanizmalar

Risk Faktörü	Öngörülen mekanizma
Düşük doğum ağırlığı veya < 37 haftada doğmak	İmmünolojik immatüriteye bağlı olarak gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters ilişkili risk artışı olmaktadır
YYBÜ’de kalış süresi	Uzamış yatış riski arttırır
Aşırı kalabalık ya da cihaz yetersizliği	Kalabalık, el yıkamanın ihmal edilmesi ve kontamine araçlar veya direk temas yoluyla enfeksiyonun yayılımına fırsat sağlar
Girişimsel işlemler	Deri ve müköz membran bariyerleri bozulması dolaşıma patojenlerin girişini sağlar
Mekanik ventilasyon tedavisi	Endotrakeal tüp, pozitif basınçlı hava enfeksiyon için yatkınlık oluşturur
Santral venöz kateter	Umbilikal arteriyel ve venöz kateterler, periferik santral venöz kateterler gibi yabancı cisimlerin varlığı ve süresi enfeksiyon riskini arttırır
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Yaygın ve uzun süre kullanımı çoklu antibiyotik dirençli mantar ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara eğilimi arttırır
Parenteral beslenme	Lipid emulsiyonlar lipofilik patojenlerin üremesini kolaylaştırarak riski arttırır
Enteral beslenmenin gecikmesi	Tam enteral beslenmeye geçişte gecikme nozokomiyal patojenlerle gastrointestinal kolonizasyonu riskini arttırır
Kontamine sıvılara maruziyet	Patojenin direk inokulasyonu yoluyla enfeksiyon gelişmektedir

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Nozokomiyal enfeksiyonlar için en önemli bulaş yolu, sağlık personelinin enfekte elleri ile bulaşın gerçekleşmesidir [39]. El üzerindeki m.o.'lar, taşınan flora ve kalıcı flora olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kalıcı flora denildiğinde, düşük virülansa sahip m.o.'lar olan Koagülaz negatif stafiloc, Micrococcus ve Corynebacterium'lar anlaşılır ve invaziv girişimler dışında hastalara taşınması nadirdir. Kalıcı flora, el yıkama yoluyla elden kolaylıkla uzaklaştırılmaz. Taşınan flora ise HE'lerinin önemli nedenlerinden biridir. Direk temas yoluyla edinilen bu m.o.'lar, deriye gevşek bir şekilde bağlanır ve el yıkamayla kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Bu nedenle, hastanede el yıkamanın amacı, hastalar ve çevredeki yüzeylerden edinilmiş olan taşınan floranın uzaklaştırılmasıdır [26].

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların bulunduğu hastane ünitelerinde ise sabun yerine tıbbi el yıkama ajanları kullanılmalıdır. Klorheksidin ve izopropil alkol, çoklu-dirençli gram negatif mikroorganizmalar ve vankomisin-dirençli enterokokların elden uzaklaştırılmasında su ve sabuna göre daha üstündür. Klorheksidin ayrıca kalıcı antibakteriyel etki oluşturmasıyla nedeniyle de kullanılmaktadır [40].

2.3.4. Bakteriyel Direnç

Hastanede yatan hastaların çoğu tedavi amacıyla antibiyotik kullanmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre ve gereksiz yere kullanılması bakterilerde genetik direnç elemanlarının seleksiyonu ve değişimi sonucu bakterilerin antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmesine sebep olmaktadır. Verilen antibiyotiğe duyarlı insan florasında bulunan mikroorganizmaların üremeleri baskılanırken, antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar üremeye devam eder ve hastanede endemik hale gelirler. Tedavi veya profilaksi amacıyla yaygın antibiyotik kullanımı bakterilerde direncin gelişmesinin en önemli nedenidir. Bakterilerde meydana gelen direnç nedeniyle antimikrobiyal ajanların etkinliği azalmaktadır. Birçok enterokok, stafilocok, pnömokok ve tüberküloz basili kökenlerine etkili olan antimikrobiyallere direnç gelişmiştir. Birçok antibiyotiğe direnç geliştiren Klebsiella ve Pseudomonas aeruginoza hastanelerde çok sık rastlanan mikroorganizmalar arasındadır. Bu sorun özellikle maddi durumu yetersiz olan ülkelerde önemlidir, çünkü maliyeti daha yüksek olan ikinci kuşak

antibiyotiklere ulaşmak daha zordur. Hastane enfeksiyonları yayılım gösteren ve toplumsal öneme sahip enfeksiyonlardır [41]. Bu nedenle, enfeksiyon hastalıkları ve enfeksiyon kontrolü ile ilgili uzmanlar tarafından antibiyotik kullanımı oldukça sıkı kontrol altında tutulmaya çalışılmakta ve direnç oluşumunu azaltmak adına antimikrobiyal ajanların optimal tüketimi, kombinasyonu, dönüşümlü olarak kullanılması gibi stratejiler geliştirilmektedir [42].

YBÜ'lerinde m.o.'ların çoklu antibiyotik direnci göstermelerinin başlıca nedenleri şu şekilde sıralanabilir [43];

1. YBÜ'ne alınan hastaların bir kısmının, dirençli patojenleri kazanmış olarak başka hastanelerden gelmeleri,
2. Hastalara önceden antibiyotik tedavisi uygulanmış olması,
3. Yeni gelen hastanın, YBÜ'deki diğer hastaların dirençli bakterileri ile karşılaşması,
4. Sayıları gittikçe artan immünsüpresif hastalara YBÜ'de bakım verilmesi,
5. YBÜ'de sık inaziv işlem yapılması,
6. YBÜ'de çoklu antibiyotik kullanılması,
7. Aseptik tekniklerin uygulanmasında YBÜ'nin yoğun çalışma temposundan kaynaklı boşluklar oluşabilmesi,
8. Stabilizasyonlarını takiben, önemli sayıda hastanın externasyonları yerine hastanenin diğer bölümlere transferi ile direncin yayılmasına zemin hazırlanması.

Nonfermantatif gram negatif çomaklar son yıllarda giderek artan oranlarda yoğun bakım ünitelerinde sorun oluşturan patojenlerdir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada YBÜ'leri için "korkulu rüya" olacak boyutta sık rastlanan ve tedavisi yapılamayan etkenler haline gelmiştir. Bazı merkezlerde ise *Stenotrophomonas maltophilia* nadir saptanan ve bazen salgınlar yapan bir etken olarak dikkat çekmektedir [44, 45].

Acinetobacter baumannii, son yıllarda özellikle ülkemizde belirgin artış gösteren bir YBÜ patojeni olarak dikkat çekmektedir. Özellikle çevrede yoğun ve uzun süreli olarak bulunabilmesi kalıcı sorunlar yaratmasında başlıca rolü

oynamaktadır. Klasik olarak kromozomal beta laktamazlar (Amp-C) taşıyabildikleri, verona imipenemase (VIM), imipenem (IMP) gibi karbapenemaz taşıyan ya da diğer mekanizmalarla direnç kazanan kökenlerin varlığı ve bu etkenlerle salgınlar bildirilirken günümüzde özellikle oksasilini hidrolize edebilen (OXA) kaynaklı direnç ve bu izolatlarla oluşan salgınlar önem kazanmaktadır [46, 47].

Ülkemizde yüksek düzey sefalosporin direncinden sorumlu olan özel enzim period circadian protein homolog 1 (PER-1) enzimidir ve bu direnç yıllardan beri sebat etmektedir. Ayrıca son yıllarda oksasilini hidrolize edebilen (OXA) 51, 58, 23 enzimleri yoğun olarak bulunmakta ve ülkemizdeki karbapenemler dâhil çok ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter baumannii* izolatlarında sık olarak saptanmaktadır [48, 49].

2.4. Acinetobakter Cinsi Bakteriler

2.4.1. Acinetobakter Türlerinin Tarihçesi ve Sınıflandırılması

Acinetobakterler ilk kez 'Morax-Axenfeld basilleri' olarak 1800'lü yılların sonunda morfolojik özelliklerine dikkat çeken iki bilim adamının ismine atıf olarak adlandırılmışlardır. Daha sonraları *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum*, *Achromobacter mucosus* olarak farklı adlandırmalar yapılmıştır. 1954'de Brisou ve Pre'vot morfolojik olarak benzer özelliklere sahip bu mikroorganizmalar arasından bazılarının hareketsiz olduğunu gözlemlemiş ve Yunanca hareketsiz anlamına gelen 'Akinetos' sözcüğünden esinlenerek bu bakterilere '*Acinetobacter*' adını vermişlerdir. Acinetobakterlerin biyokimyasal ve morfolojik özelliklerini ayrıntılı olarak Baumann ve ark. 1968 yılında ortaya koymuşlardır. 1971'de ise Moraxellaceae ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflandırılmışlardır. *Acinetobacter calcoaceticus* tanımlanan ilk tür olmuştur. 1974'te glukozu asidifiye edebilen *Acinetobacter lwoffii* tanımlanmıştır. 1986'da Bouvet ve Grimont, Deoksi Ribonükleik Asit (DNA)-DNA hibridizasyon yöntemiyle

Acinetobacter cinsi mikroorganizmaları 12 tür olarak sınıflandırmışlardır. Daha sonraki yıllarda bunlara yeni türler eklenmiş ve günümüze kadar *Acinetobacter* cinsi bakteriler içinde 25 farklı tür tanımlanmıştır. Fenotipik özellikleri açısından birbirlerine benzerlik gösteren dört tür; *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter genomik tür 3* ve *Acinetobacter genomik tür 13TU*, daha sonra '*Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii kompleks*' adı altında toplanmışlardır [50, 51, 52, 53].

2.4.2. Mikrobiyolojik ve Morfolojik Özellikler

Acinetobacter türleri oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen, zorunlu aerop gram negatif mikroorganizmalardır. *Acinetobacter*ler genellikle 35-37°C de ürerler. MacConkey agar besiyerinde renksiz veya hafif pembe renkte koloniler oluştururlar. Üç şekerli demirli besiyeri (Triple sugar iron agar, TSI) ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar. *Acinetobacter*ler üremenin logaritmik fazında 1-1.5 x 1.5-2.5 µm boyutlarında basil, duraklama fazında ise kok veya kokobasil, ikiyeşerli, küme halinde veya kısa zincir morfolojisinde gözlenebilirler [54].

Acinetobacter cinsi bakteriler rutin mikrobiyoloji laboratuvarında sıklıkla kullanılan Eozin Metilen Blue (EMB) ve kanlı agar gibi pek çok besiyerinde üreyebilir. Gerek klinik örneklerden, gerekse çevreden *Acinetobacter* türlerini izole edebilmek amacıyla seçici ve ayırt edici besiyerleri geliştirilmiştir. Bu sebeple geliştirilen besiyerleri diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden Bromkrezol moru, safra tuzları, bazı şekerleri içeren Herellea agar, bazı antibiyotikleri içeren *Leeds Acinetobacter Medium* (LAM) ve Holton's agar besiyerleridir [52].

Gram boyamada dekolorizasyona direnç göstermeleri nedeniyle *Neisseria* türleri ve *S. maltophilia* ile karıştırılabilirler. *Neisseria* veya *Moraxella* gibi diğer nonfermentatif bakterilerden oksidaz negatif olmalarıyla ayrılırlar. Flajellaları yoktur. Kapsül ve fimbriaları ile epitelyum hücrelerine tutunurlar [55].

Acinetobacter kolonilerinin morfolojik görünümü genellikle 1-2 mm çapında, opak, bazen mukoid, pigmentsiz, kubbe şeklinde, yüzeyleri oyuk veya düz olarak besiyerinin içeriğine ve zenginliğine göre farklı şekillerde görülebilmektedir. Mac Conkey agar besiyerinde enterobakterilerden farklı olarak daha küçük, S tipi, pigmentsiz, opak koloniler oluştururlar. Buna ilaveten anaerobik şartlarda ürememesi ve nitratları redükte etmemesi *Enterobacteriaceae* cinsi bakterilerden kolayca ayrılmasını sağlar. *Neisseria*, *Kingella* veya *Moraxella* türlerinden ayrımında kullanılan bazı kimyasal ve morfolojik özellikler ise Tablo 5’de sunulmuştur [56, 57].

Tablo 5. *Acinetobacter* türlerinin *Neisseria*, *Kingella* veya *Moraxella* türlerinden bazı ayırıcı özellikleri [56, 57]

Özellikler	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Neisseria sp.</i>	<i>Moraxella sp.</i>	<i>Kingella sp.</i>
Şekil	Kok, Basil	Kok	Kok, Basil	Basil
Oksidaz reaksiyonu	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Katalaz	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
Nitrata indirgeme	Negatif	Pozitif	Negatif/Pozitif	Pozitif
Glukoz asidifikasyonu	Pozitif/Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif

2.4.3. Patogenez ve Virulans

Acinetobacter’ler patojenitesi düşük bakterilerdir. Bu nedenle immunkompetan kişilerde infeksiyon yapma potansiyeli düşüktür; daha çok hastanede yatan immunitesi zayıf hastalarda fırsatçı hastane infeksiyonlarına yol açarlar [57].

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak düşük virulanslı olarak kabul edilse de virulanstan sorumlu faktörler vardır. Bu faktörler [58]:

1. Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşur, bakteri yüzeyinin daha fazla hidrofilik olmasını sağlar ve fagositozdan korur. Ek olarak intravenöz (IV) kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

2. İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlayan fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit
3. Lipopolisakkarit ve lipid A: Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipid A'nın varlığı
4. Dokulardaki yağlara zarar verebilen enzimlerin üretimi
5. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği. Bazı Acinetobakterlerin aerobaktin ve demirle baskılanabilen dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri gösterilmiştir.

Antibiyotik direnci sağlayan PER-1 enziminin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül infeksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir [59].

2.5. Epidemiyoloji

Diğer mikroorganizmalarla kıyaslandığında, *Acinetobacter* türleri dış ortam koşullarına dayanıklı mikroorganizmalar olup cansız yüzeylerde günlerce canlılıklarını devam ettirebilmektedirler. *Acinetobacter* kökenleri çevrede topraktan, gıdalardan, sudan, eşyalardan, havadan ve daha birçok yerden izole edilebilir. Bununla birlikte sağlıklı insanların üst solunum yollarında, ağız florasında, alt gastrointestinal sistemlerinde ve genitoüriner sistemlerinde buldukları da tespit edilmiştir [60]. Ayrıca koltuk altı, kasık gibi nemli bölgeler başta olmak üzere derinin normal florasında yer alabilirler [61].

Hastanede yatan hastalarda taşıyıcılık oranı, özellikle salgınlar sırasında çok yüksek oranlara ulaşır. *A. baumannii*, hastane kaynaklı enfeksiyonlardan en sık sorumlu olan türdür. Avrupa'da yapılan bir prevelans çalışmasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde görülen enfeksiyon etkenleri arasında *A. baumannii*'nin *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra en yaygın üçüncü patojen olduğu belirlenmiştir [62].

Kaynak durumundaki *Acinetobacter* taşıyıcısı insanlar ve kontamine olmuş hastane ekipmanı, cansız yüzeyler, hastalar arası yayılımın kaynağını oluşturmaktadırlar [61, 63].

2.6. *Acinetobakter* Enfeksiyonları

Acinetobakter, tüm dünyada sık görülen ve kontrol altına alınması zor olan bir hastane enfeksiyonu etkeni haline gelmiştir. Dış ortam koşullarına dayanıklı olması ve geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesi, *Acinetobakter* türlerinin yaygınlaşmasını önemli hale getirmiştir. *Acinetobacter spp.* pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit ve endokardit gibi hemen tüm organ sistemlerinde süperatif enfeksiyonlara neden olabilir [64, 65].

2.6.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Acinetobakter enfeksiyonları vücutta en sık solunum sistemi enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkar, bu da sağlıklı kişilerde geçici faringeal kolonizasyona ve trakeostomi kolonizasyon oranlarının yüksek olmasına bağlanmıştır [65].

YBÜ’nde yatış, cerrahi operasyon geçirmiş olmak, endotrakeal tüp ve gastrik tüp gibi invaziv alet varlığı, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immünsupressif tedavi, antibiyotik kullanımı, solunum ekipmanının tipi; *Acinetobacter* pnömonisi ve alt solunum yollarının kolonizasyonu riskini arttıran faktörlerdir. Ventilatör bağımlı hastaların kontrolündeki ilerlemeler ve solunum cihazlarının dezenfeksiyonunda daha etkin yöntemlerin kullanılmasına rağmen *Acinetobacter*’lere bağlı solunum sistemi enfeksiyonlarının insidansı artmaktadır. Birçok çalışmada *Acinetobacter* pnömonisi mekanik ventilasyonun en önemli komplikasyonları arasında gösterilmektedir [53, 66].

Acinetobacter; kavitasyon, plevral effüzyon ve bronkopulmoner fistüle sebep olabilen ve genellikle multilober seyreden pnömoniler yapar. *Acinetobacter* kaynaklı pnömoni olgularında erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi mortalite oranlarını önemli ölçülerde azaltmıştır. Özellikle ilk üç gün içerisinde başlanmayan antibiyotik tedavisi hastalarda sekonder bakteriyemi ve septik şok riskini artırarak mortaliteyi arttırmaktadır. Altta yatan hastalık ve risk faktörleri prognozla yakından ilişkilidir [67]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, ventilatörle ilişkili pnömoninin önemli bir kısmını oluşturduğu nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında, *A. baumannii* %24 oran ile ilk sırada yer almıştır [68].

2.6.2. Bakteriyemi

Nozokomiyal *Acinetobakter* bakteriyemisi çoğunlukla solunum sistemi enfeksiyonları ve IV kateter kullanımı ile ilişkilidir. Üriner sistem, yara ve cilt enfeksiyonları ve abdominal enfeksiyonlar diğer daha az görülen bakteriyemi kaynaklarıdır. Malignite, travma ve yanık en önemli risk faktörleridir [69, 70].

Yenidoğanlarda görülen bakteriyemi için risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon, daha önce antibiyotik kullanımı ve yenidoğan konvülsiyonlarının varlığı olarak tanımlanmıştır [53, 57, 65].

Acinetobakter bakteriyemisinde mortalite oranları %17-46 arasında bildirilmiştir [65, 71].

2.6.3. İntrakraniyal Enfeksiyonlar

Genellikle kafa travmasına bağlı olarak ya da lomber ponksiyon, miyelografi ve ventrikülografi gibi nöroşirurujik girişimler sonucu gelişen menenjitlere yol açar [72]. *Acinetobakter* menenjiti olan hastaların %30'unda peteşiyal döküntü bildirilmiştir [73].

Mortalite oranları farklı çalışmalarda %20-27 arasında izlenmektedir. Serebrospinal fistül, beş günden daha fazla süreli ventriküler kateter varlığı ve yoğun antibiyotik kullanımı durumunda risk artmaktadır [53].

2.6.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Acinetobacter'e bağlı üriner sistem enfeksiyonları, genelde immün sistemi baskılanmış, sürekli üriner kateteri olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülmektedir. Üriner kateter taşıyan hastalardan izole edilen her *Acinetobacter* gerçek enfeksiyon etkeni olmadığından kolonizasyonu göz ardı etmemek gerekir [53].

2.6.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Travmatik yaralar, yanık, cerrahi insizyon bölgeleri, damar içi kateter uygulamaları ve bağışıklık sisteminin baskılanması *Acinetobacter*'e bağlı yumuşak doku enfeksiyonu gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerini oluşturur. Mikroorganizmanın hasarlı dokularda ve yabancı cisimler üzerinde gelişebilmesi

enfeksiyonlara zemin hazırlar. Damar içi kateter yerinde sellülit gelişen olgularda, kateterin uzaklaştırılmasıyla enfeksiyon iyileşebilmektedir [52, 53, 57].

2.6.6. Diğer Enfeksiyonlar

Endoftalmit, konjonktivit [68], korneal ülser ve korneal perforasyon [69], prostetik kalp kapağı endokarditi [70], periton diyalizi, perkütan transhepatik kolanjiyografi ve perkütan biliyer drenajı sonrası enfeksiyon gelişebilir. Pankreas ve karaciğer apsesi, osteomyelit, artrit, otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra tflitis bildirilen diğer hastane kökenli enfeksiyonlardır [55].

2.6.7. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Tedavi

Antibiyotiğe duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar, genelde geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları veya tek başına ya da aminoglikozidle kombinasyon halinde kullanılan karbapenemlerle tedavi edilmektedir. Tedavi süresi, çoğunlukla enfeksiyon bölgesine bağlıdır ve büyük ölçüde empiriktir [52, 53].

Ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Düşük direnç oranları ve in-vitro olarak da sinerjik etkileşim göstermesinden dolayı imipenem-amikasin kombinasyonu en fazla tercih edilen kombinasyondur. Seftazidim-aminoglikozid veya florokinolon, imipenem-siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam, pefloksasin-amikasin yâda tobramisin, seftazidim-aminoglikozid ve seftazidim-kinolon kombinasyonları kombine tedavide kullanılacak diğer kombine tedavi seçenekleridir [52, 59].

Acinetobakter türlerinde antimikrobiyal direncin araştırıldığı 25 ülke ve 99 merkezin yer aldığı “MYSTIC” çalışmasında meropenem, imipenem, gentamisin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve seftazidime direnç oranları sırasıyla %24, %25, %48, %60, %60 ve %72 olarak bulunmuştur [74]. Ülkemizden bir çalışmada ise imipenem, amikasin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftriakson, tetrasiklin ve trimetoprim-sulfametaksazol için direnç oranları sırasıyla %65, %80, %98, %92, %100 ve %86 olarak bildirilmiştir [75].

Birçok antibiyotiğe çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirmiş olan *Acinetobacter* suşlarına bağlı gelişen infeksiyonlarda tedavisi seçenekleri az ve tedavi oldukça güçtür. Tedavide en etkili antibiyotikler; karbapenemler, sulbaktam ve kolistindir [59].

2.7. Kolistin

2.7.1. Tarihçe ve Kimyasal Yapısı

Kolistin, siklik yapılu katyonik polipeptid antibiyotiklerden polimiksinlerin bir üyesidir [76, 77, 78]. Son yıllarda polipeptit yapısında yüzlerce antimikrobik etkili madde tanımlanmıştır. Doğal kaynaklardan elde edilen ve katyonik yapıya sahip olan bu antimikrobik etkili peptitler mikroorganizmalar başta olmak üzere bitkilerden insanlara kadar uzanan birçok canlı tarafından oluşturulmaktadır. Bu antimikrobik etkili peptitler iki sınıfta toplanırlar: Bunlardan polimiksinler, gramisidinler, glikopeptitler gibi maddeler non-ribozomal sentezlenen peptitler arasında yer alırken, ikinci grubu ribozomal sentezlenen yani doğal peptitler oluşturmaktadır [79, 80, 81].

Polimiksinler, ilk kez 1947 yılında, topraktan sporlu bir bakteri olan *Bacillus polymyxa*'dan izole edilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarla çeşitli *Bacillus* türlerinden polipeptit yapıda, kimyasal yapıları farklı A, B1, B2, C, D1, D2, E1, E2, M, sirkülin A, sirkülin B ve polipeptin olarak isimlendirilen türevleri elde edilmiştir [82]. 1959 yılında klinik kullanıma giren kolistin ise 1949 yılında Japonya'da Koyama tarafından *Bacillus polymyxa var colistinus*'dan elde edilmiştir. [83]. Keşfedildiği zaman yeni bir antibiyotik olduğu düşünülen kolistinin aslında polimiksin E grubunun bir üyesi olduğu 1963 yılında yapılan bir çalışma sonucunda ortaya çıkarılmıştır [84]. 1970 yılında kolistin için bu bileşiğe ilk verilen isim olan "polimiksin E" ifadesi kullanılmıştır. Ancak sahip olduğu toksisite ve dar etki spektrumu kullanımının sınırlı kalmasına neden olmuştur [85].

Kolistin yapısında, siklik bir heptapeptit ve N-terminal ucundan bir yağ asidi ile substitüe edilmiş bir tripeptitten oluşan yan zincir içermektedir. Kolistinde en az 30 farklı bileşik bulunmaktadır (Şekil 1).

sülfat oral, topikal ve inhaler olarak kullanılmaktadır, bağırsaklarda emilimi olmadığından bağırsak dekontaminasyonu amacıyla da kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyumun IV, IM ve inhaler formları mevcut olup, intratekal ve intraventriküler özellikle gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılabilir. Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir molekül olmasına rağmen, kolistimetat sodyum kolistinin inaktif formu olduğu için anyonik ve stabil olmayan bir moleküldür [7, 78, 89, 90, 91]. Kolistimetat sodium aslında bir ön ilaçtır, vücuda girdikten sonra vücut ısısında hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Kolistimetat sodiumun hidroliz işlemi antibakteriyel etkinlik açısından önemli bir işlemdir [7, 78, 90, 91].

2.7.2. Farmakodinami

Kolistin konsantrasyon bağımlı, hızlı bakterisidal etkili bir ajandır. Kolistin gibi konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerde birinci farmakodinamik parametre, bir antibiyotik dozu sonrasında hasta serumundaki maksimum ilaç konsantrasyonunun (C_{max}) MİK'e oranıdır ($C_{max}/MİK$). İkinci farmakodinamik parametre ise yirmi dört saatlik serum konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın (AUC), MİK'e oranıdır ($AUC/MİK$). Büyük bir AUC değerini elde etmek için antibiyotiğin sık aralıklar ile verilmesi veya yarılanma ömrü uzun bir antibiyotiğin yüksek dozda verilmesi önerilmiştir [92]. Yapılan çalışmalarda kolistinin günlük total dozunun günde üç kez bölünerek verilmesi önerilmektedir. Pseudomonas aeruginosa üzerinde postantibiyotik etkisi mevcuttur. Kolistine karşı heterodirenç gelişimi görülebileceği için, kolistinin mutlaka diğer aktif ajanlar ile birlikte kombine kullanılması ve sık aralıklar ile uygulanması önerilmektedir [93].

Bunun kliniğe yansması kolistinin monoterapi olarak verilmemesi gerekliliği ve doz aralıklarının iyi ayarlanması zorunluluğudur [94]. İn-vitro olarak kolistin+rifampisin ve karbapenem + kolistin kombinasyonu in-vitro sinerjistik aktivite göstermiştir [95]. Kolistinin doku dağılımı iyi değildir (maksimum %25). Bunun sebebi molekül büyüklüğü ve elektriksel polarite olabilir. Kolistimetat sodyum ve kolistin farmakokinetiği-farmakodinamisi ağır hastalarda kistik fibrozisli hastalar gibi daha önceden çalışılmış gruplardakine kıyasla farklılıklar gösterir. Yeterli kolistin dozajı ile belki kolistin direncinin de

önüne geçilebilir. Kolistin farmakodinamiği ile ilgili ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu çok açıktır. Kolistinin karmaşık kimyasal yapısı ve instabilitesi bu çalışmaları zorlaştırmaktadır [94].

2.7.3. Farmakokinetik

Kolistinin serumda pik konsantrasyona ulaşması IV kullanımda IM kullanıma göre daha hızlı ve daha yüksektir. Fakat IV uygulamayla ulaşılan bu yüksek konsantrasyonun düşüşüde hızlı olmaktadır. Kolistimetat 2,5 mg/kg IM olarak uygulandığında, 5-7 µg/ml serum seviyesine ulaşır. Kolistimetat IV verildiğinde ise 10 dk içinde 20 µg/ml tepe serum seviyesine ulaşır. Hidrolize olmuş serbest kolistinin serum tepe seviyesi 2 µg/ml düzeyindedir [93]. Kolistimetat sodyumun vücut sıcaklığında hidrolize uğradıktan sonraki aktif formu olan kolistin, plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır [7]. Kolistimetat sodyumun dokulara dağılımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Plevral kavite, akciğer parankimi, kemikler ve beyin omurilik sıvısına geçişi iyi değildir. Beyin omurilik sıvısına plazma düzeyinin ancak %25'i oranında geçtiği gösterilmiştir. Kolistimetat sodyum'un plazma dışına dağılım hacmi değerleri yeteri kadar olmadığını göstermektedir. Doku dağılımının yeteri kadar olmamasının nedeni moleküler ağırlığının büyük olması ve polaritesine bağlı olabileceği düşünülmüştür [96]. Kolistimetat sodyum'un bir kısmı vücutta hidrolize uğrayarak kolistine dönüşürken önemli bir kısımda böbrekler yolu ile atılır. Vücuda verilen kolistimetat sodyum'un %60'ı ilk 24 saat içinde idrar ile değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistinin vücuttan uzaklaştırılması böbrek dışı yollarla da olduğu düşünülse de tam olarak aydınlatılamamıştır [7].

2.7.4. Etki Mekanizması

Peptit yapıdaki antibiyotiklerden polimiksin grubunda yer alan kolistin metansülfonat, etkisini bakteri hücre membranı fonksiyonlarını harap ederek göstermektedir. Kolistin metansülfonat deterjanlara benzer bir etki mekanizmasıyla gram negatif bakterilerin dış membranında yer alan lipopolisakkarit ve fosfolipitlerle reaksiyona girerek hücre membranının bütünlüğünü bozar. Katyonik peptitler, lipopolisakkarite kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerlikli katyonlardan üç kat daha fazla bağlanma eğilimi

göstermektedirler. Hücre için çok önemli geçiş mekanizmalarını taşıyan dış membranın bütünlüğünün bozulması sonucunda, katyonik peptitlerin de içinde bulunduğu çeşitli moleküllerin geçişini sağlayan kanallar oluşur. Ozmotik bariyerini yitiren hücreden dış ortama hücre içeriğinin de sızması sonucunda hücre ölür. Katyonik peptitlerin memeli hücre duvarına da benzer şekilde bağlanma eğiliminde olmaları bunların toksik etkilerini açıklamaktadır [97].

Kolistin, diğer katyonik peptitler gibi, anti-endotoksin etki de göstermektedir. Gram negatif bakterilerin endotoksik aktiviteye sahip olan kısmı hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit zincirinin lipid-A bölgesidir. Kolistin ise, lipopolisakkarit molekülünün lipid-A kısmına bağlanıp, onu nötralize etmesi sonucunda anti-endotoksin etkisini göstermektedir [98].

2.7.5. İlacın Atılımı

Kolistimetat sodyumun %60'ı böbrek yoluyla atılır, diğer kısmı da metabolize olarak aktif form olan kolistine dönüşür. Kolistin de böbrek tübülerinde reabsorbsiyona uğrayarak böbrek dışı yollarla temizlenir fakat bu miktar renal yolla temizlenen miktara oranla çok az olduğundan klinik kullanımda polimiksinlerin renal yoldan atılımı göz önünde bulundurulmalı, ilaç kullanımı öncesinde renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir [99].

2.7.6. Kullanım Şekli

Kolistinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin oldukça karmaşık olması ve her geçen gün yeni çalışmalar yapılması nedeni ile kullanılmaya başlandığı günden beri birçok kez doz revizyonu yapılmıştır. Ülkemizde Polimiksin E'nin 2010 tarihinde ruhsat almış kolistimetat sodyum içeren preparatı "Colimycin IM/IV® -Koçak Farma" mevcuttur. Bu preparat 150 mg kolistin bazına eşdeğer miktarda kolistimetat sodyum içerir. Kolistin IV, IM, intratekal, intravetriküler, inhaler yoldan kullanılabilir [100]. Ayrıca intravezikal yolla verildiği olgu bildirimleri de mevcuttur [101].

Kolistimetat sodyum dozu böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 2,5-5 mg/kg/gün (2-4'e bölünmüş şekilde) şeklindedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kolistin dozunun ayarlanması gerekir. Sanford

kılavuzunda (2010) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klirensine göre hangi dozların uygulanması gerektiği bildirilmektedir [66, 67].

Ancak ciddi enfeksiyonlarda ve direnç varlığında antibiyotiğin kararlı durum konsantrasyonuna göre doz ayarlanmalıdır. Kolistinin başlangıçta 5 mg/kg yükleme dozunun tedavi etkinliğini artırdığı belirtilmektedir. İdame doza yükleme dozundan 12 saat sonra geçilmelidir ve idame doz 8-12 saat arayla uygulanmaktadır. Kolistinin inhaler olarak kullanılan formu kolistimetat sodyumdur. İnhaler form IV antibiyotiklere ek olarak çoklu ilaç dirençli gram negatif bakterilere bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde önerilmektedir [102]. Sistemik kan konsantrasyonu inhalasyon tedavisiyle artış göstermez. Pediatrik hastalarda 4 mg/kg/doz 2-3 kez verilebilir (50-75 mg kolistin 3-4 ml salin ile tamamlanıp inhaler verilebilir). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada çoklu ilaca dirençli *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae*'ya bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömoni olgularında IV ve inhaler yoldan kolistimetat sodyum ile birlikte başka bir antibiyotiğin verilmesi ile %83 bakteriyolojik ve klinik yanıt elde edilmiştir [103]. Yine farklı çalışmalarda kolistinin hem inhaler hem de intravenöz yoldan verildiği ventilatör ilişkili pnömoni olgularında sadece intravenöz yoldan verilenlere göre daha yüksek kür oranları elde edilmiştir [104, 105]. Menenjitte intratekal ya da intraventriküler kullanım dozu 3.2-10 mg/gündür [106]. *A. baumannii*'ye bağlı gelişen menenjit tedavisinde IV ve intratekal kolistinin kombine kullanımı önerilmektedir. Günlük dozun 20 mg'a kadar çıktığı olgular bildirilmiştir, ancak tek bir uygulamada verilecek doz 10 mg'ı aşmamalıdır [107, 108]. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur. Kolistinin yenidoğan (term ve preterm) da dâhil tüm pediatrik yaş grubunda Food and Drug Administration (FDA) onayı bulunmaktadır. Kolistin sülfat oral alındığında gastrointestinal kanalda emilimi yoktur ve intestinal dekontaminasyon amacıyla kullanılabilir [109]. Kolistin sülfatın ülkemizde oral preparatı bulunmamaktadır.

2.7.7. İn Vitro Etki Spektrumu

Bakterisit etkili bir lipopeptit olan kolistin metansülfonat dar etki spektrumuna sahip olup, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere

çeşitli gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Kolistin, *Enterobacteriaceae* ailesinde ve *Aeromonas* cinsindeki birçok türlere karşı etkiliyken, *Vibrio* cinsindeki türlere ve bazı non-fermentatif gram negatif bakterilere karşı etkisizdir. *Proteus* ve *Providencia* türleri, *Morganella morganii* ve *Serratia marcescens* kolistine karşı dirençlidir. *Aeromonas* türlerinden *Aeromonas jandaei* hariç tümü genellikle duyarlıdır. Klinik açıdan önemli yeri olan veya sık rastlanılan non-fermentatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* cinsindeki türler doğal olarak duyarlıdır, *Stenotrophomonas maltophilia* da kolistine karşı duyarlı olmasına rağmen bazı suşlarında dirence rastlanabilmektedir. *Burkholderia cepacia* kompleksi ve *Burkholderia pseudomallei* kolistine dirençlidir. Kolistinin önemli özelliği çoğul dirençli *P. aeruginosa* suşlarına karşı da etkili olmasıdır. Kolistin *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Klebsiella* cinsinden türlere karşı etkilidir [110].

Kolistin aynı zamanda *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Legionella pneumophila*' ya karşı etkilidir. Patojenik *Neisseria* türleri, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* ve *Brucella* türleri kolistine karşı doğal olarak dirençlidir. *Campylobacter* cinsindeki türlerin kolistine karşı duyarlılığı değişkenlik gösterirken, *Bartonella* cinsindeki türlerin duyarlılığı sınırlıdır [110]. Kolistin *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis* gibi bazı mikobakterilere karşı etkilidir. Bunun dışında kolistin, gram pozitif bakterilere, *anaeroplara*, mantarlara ve parazitlere karşı etkili değildir [78].

Tablo 6. Kolistinin etki spektrumu [111]

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Diğer Gram Negatif Basiller</i>	<i>Anaerobikler</i>
Duyarlı bakteriler	<i>E.coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.fluorescens</i> <i>P.putida</i> <i>P.maltophilia</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>S.maltophilia</i> <i>Moraxella</i> <i>H.influenza</i> <i>Bordetella</i> <i>Posteurella</i> <i>L.pneumophila</i>	<i>B.melaninogenicus</i> <i>B.oralis</i>
Dirençli bakteriler	<i>Proteus</i> <i>Campylobacter</i> <i>Providencia</i> <i>Morganella</i> <i>Serratia</i> <i>Brucella</i> <i>Nocardia</i>	<i>P.pseudomallei</i> <i>P.cepacia</i> <i>P.picketti</i>	<i>V.cholerae</i> <i>V.eltor</i>	<i>B.fragilis</i>

2.7.8. Yan Etkiler

Kolistinin klinik kullanımı sırasında görülebilecek en önemli yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksite ve nörotoksite genelde doza bağımlı olup geri dönüşlüdür [112, 113, 114].

Nefrotoksik yan etkilerinden kolistinin yapısında bulunan D-aminoasit ve yağ asitleri suçlanmıştır. Kolistin proksimal tubulus hücrelerin membran geçirgenliğini artırarak tübüler hasara ve hücre ölümüne neden olur. Membran geçirgenliğini arttırarak ilacın hücreye alınmasına megalin adlı madde sebep olmaktadır. Akut tübüler nekroza bağlı hematüri, proteinüri, oligüri ve akut böbrek yetmezliği görülebilir. Bu etki ilaç konsantrasyonu ve tedavi süresiyle ilişkilidir. Böbrek toksisitesi gelişme oranı %8-58 arasında değişmektedir ve toksisite geri dönüşümlüdür [115, 116, 117]. Kolistinin renal toksisitesine yaş, hastalığın ciddiyeti, hemodinamik durum, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, birlikte kullanılan diğer olası nefrotoksik ilaçlar (vankomisin,

aminoglikozidler, diüretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ve radyokontrast maddeler de katkıda bulunabilmektedir [114].

Nefrotoksisite durumunda ilk işlem olarak ilacın kesilmesi çok önemlidir. Kolistinin renal atılımını arttırıp serum konsantrasyonunu düşürmek için mannitol başlanılabılır. Aldığı-çıkardığının yakın takibi yapılmalı ve sıvı-elektrolit dengesi yakından izlenmelidir. İlacın periton diyalizi veya hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilirliği kesin değildir. Gerekirse “Exchange” transfüzyon yapılarak ilaç uzaklaştırılır [114].

Kolistinin nörolojik yan etkileri genelde ilacın uzun süre alınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Nefrotoksik yan etkilerine göre daha ve hafif ilacın kesilmesiyle kısa sürede düzelmeye görülür. Nörolojik toksisiteler arasında fasiyal ve periferik parestezi, vertigo, görme bozukluğu, konfüzyon, ataksi, solunum yetmezliği ve apneye neden olabilecek nöromusküler blok sayılabilir [117]. Yapılan çalışmalarda kolistin ilişkili nörotoksisiteye yaklaşık %7 oranında rastlanılmış ve en sık gözlenen yan etki olarak da %30 oranında parestezi bildirilmiştir [118].

Kolistin kullanımından kaynaklanan diğer yan etkiler arasında hipersensitivite reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker ve ateş) hastaların %2'sinde gözlenmektedir [119]. Kolistinin inhaler kullanımı sonucu bronkospazm görülebilmektedir [120]. Ancak kistik fibrozisli hastalarda yapılan son dönemdeki çalışmalarda inhale kolistin kullanımından kaynaklanan böyle bir yan etki tanımlanmamıştır [121, 122].

Kolistin ile ilgili yapılan yeni ve eski çalışmalar karşılaştırıldığında nörotoksik ve nefrotoksik yan etkilerin daha az olduğu sonucuna varılmıştır [123]. Bununla birlikte en önemli nedenleri arasında değişen tıbbi koşullar sayesinde hastaların daha yakın takip edilmesi, nefrotoksik etkileri olan ilaçların kolistinle birlikte kullanılmaması ve bu konuda hekimlerin daha dikkatli davranması ile kolistinin içeriğinde bulunan toksik maddelerin azaltılıp daha saf hale getirilmiş olmasıdır.

2.7.9. Kolistine Direnç Mekanizması

Gram negatif bakterilerde adaptasyon ve mutasyon sonucu kolistine direnç gelişmektedir. Kolistine karşı *Acinetobacter*'lerde üç farklı mekanizma ile direnç gelişir. Bunlardan birincisi; hücre zarındaki lipopolisakkarit tabakasının lipit A yapısının; *A. baumannii*'de ortam şartlarına duyarlı iki kompartımanlı bir sinyal sistemi olan PmrA-B ile değiştirilmesi sonucunda, hücre zarının Mg^{+2} ve Ca^{+2} içeriklerine bağlı dış zar net negatif yükünün azalmasıdır. İkinci mekanizma; antibiyotiğin proteolitik mekanizma ile yıkılması, üçüncü mekanizma ise; geniş spektrumlu dışa atım pompaları ile antibiyotiğin dışarı atılmasıdır. Ayrıca polimiksin B direnci gelişen bakterilerde kolistine çapraz direnç gelişebilir [124].

Diğer antibiyotiklere kıyasla kolistine direncin daha yavaş gelişmesinin sebebi antibiyotiğin etki mekanizmasının bakterinin metabolik aktivitesinden bağımsız olması olabilir. Diğer bir neden kolistinin bakterisidal etkisinin çok hızlı gelişmesidir. Önceden kolistin kullanımı, kolistin dirençli suşların ortaya çıkışında en önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir [123, 124].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 - Aralık 2015 tarihleri arasında yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Diyarbakır ve çevre illerde yaşayan yaklaşık 3,5 milyon nüfusa 3. basamak referans hastanesi olarak hizmet veren bir hastanedir. Çocuk hastanemiz bünyesinde yer alan Çocuk Yoğun bakım Ünitelerimiz 32 yataklı olup, ülke çapında ikinci en büyük kapasiteli Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi olarak hizmet vermektedir.

Ocak 2013 - Aralık 2015 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri ve kliniklerinde 48 saatten daha uzun süre yatan, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yaşları 1 ay – 18 yaş arasında olan ve kolistin tedavisi alan 52 hasta retrospektif ve 4 hastada prospektif olarak çalışmaya alındı. Kolistin tedavisi alan 56 hastadan tekrarlayan enfeksiyonlarında dâhil edilmesi ile 63 enfeksiyon tespit edildi.

Hastane kayıtlarında hasta dosyasına ulaşılamayan, eksik verileri olan ve bir aylıktan küçük olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. *Acinetobacter spp.* üreyen örneklerin antibiyotik duyarlılıklarına bakılarak uygun olmayan veya kolonizasyon olarak kabul edilen örnekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm vakalar standardize edilmiş bir klinik takip formu ile değerlendirildi. Klinik takip formu daha önceki benzer araştırmalarda araştırılmış ve hastane enfeksiyonu açısından muhtemel risk faktörlerini içerecek şekilde hazırlandı. Tüm vakaların hastane dosya kayıtlarından yatış tanısı, eşlik eden hastalıklar, hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi.

Ayrıca hastaların hastane enfeksiyonuna yol açabilecek uzun yatış süresi, idrar sondası kullanımı ve günü, endotrakeal entübasyon ve günü, mekanik ventilasyon ve günü, santral venöz kateter kullanımı ve günü, nazogastrik kullanımı ve günü, H2 reseptör blokörü kullanımı ve günü, total parenteral nutrisyon desteği ve günü, transfüzyon, transfüzyon adedi, enteral beslenme ve günü, trakeostomi ve günü, hemodiyaliz ve günü, toraks tüpü ve günü, torasentez ve günü, bronkoskopi, lomber ponksiyon, ventriküler drenaj kateteri ve günü,

parasentez ve günü, perikard tüpü ve günü, immünsüpresyon kullanımı, nötropeni ve bilinç kapallığı gibi klinik risk faktörleri kaydedildi.

Bu risk faktörlerine ek olarak tüm vakaların kolistin tedavisi ile ilişkili olabilecek tedavi öncesi, tedavinin beşinci günü ve tedavi sonrasında bakılan tam kan sayımı (beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, platelet sayısı), biyokimyasal parametreler (üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum) ile kan gazı düzeyleri de kaydedildi.

Çalışmaya alınan vakaların dosya kayıtlarından alınan kültür yeri, merkez laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden bakteri üremesi olan kültür sonuçları, üreyen mikroorganizma, kolistin tedavisi başlanma nedeni, kolistin tedavisi dozu, kolistin tedavi süresi, kolistin direnci açısından ek olarak verilen tedaviler ve yatışın sonlanma şekli (taburcu, ölüm, sevk) varlığı da ayrıca değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalarda kolistin tedavisinin laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini tespit etmek için tedavisi öncesi, beşinci gün ve tedavi sonrası olmak üzere laboratuvar parametrelerdeki değişiklikler incelendi. Kolistin alan hastalarda enfeksiyon risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilerek sık görülen risk faktörlerinin dağılımı belirlendi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri ve kliniklerinde hastane enfeksiyon sürveyansı, aktif ve prospektif olarak enfeksiyon kontrol hekimi ve enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından gerçekleştirilmekte ve hastalar yattığı süre içinde hafta içi her gün ziyaret edilerek hasta bilgileri enfeksiyon kontrol komitesi hasta izlem formuna kaydedilmektedir. Hastane enfeksiyon tanısı hastanın klinik, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerine dayanılarak 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC)'nin hastane enfeksiyonu için belirlediği kriterlere göre konulmaktadır.

Hastanemizde yatarak takip edilen ve sepsis veya hastane enfeksiyonu düşünülen hastalardan enfeksiyon yerine göre kan, idrar, derin trakeal aspirat,

balgam, boğaz, yara/doku, BOS, kateter, diren, plevral sıvı, assit sıvısı, apse materyali, gayta kültürleri alınarak laboratuvara gönderilmektedir.

Kan kültürleri kolundan antisepsi tekniklerine uygun olarak en az 2 ml alınarak kan kültürü şişelerine ekilmektedir. Kan kültürü şişeleri BACTEC 9240 ve BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) cihazlarına alınarak bekletilmektedir. BACTEC cihazı tarafından üreme tespit edilen kan kültürleri kanlı agar ve eosin metilen blue (EMB) agara ekilmektedir.

İdrar sondası ve santral venöz kateterlerin 3-4 cm uç kısımları steril şartlarda Maki yöntemi ile semikantitatif olarak kanlı agar ve EMB agara ekilmekte ve steril şartlarda elde edilen trakeal aspirat ve idrar örnekleri koyun kanlı agar ve EMB plaklarına ekim yapılmaktadır.

Besiyerlerine ekilen örnekler 18-24 saat süre ile etüvde (WTB Binder, Almanya) 37°C sıcaklıkta inkübe edilmekte ve bu süre sonunda üreme gözlenen örneklerin isimlendirme ve antibiyotik duyarlılıklarının çalışılması PHOENIX 100 (Becton Dickinson, ABD) cihazı ile yapılmaktadır.



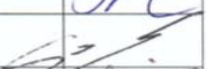






Acinetobacter spp. üreyen örneklerin antibiyotik duyarlılıkları aynı zamanda disk difüzyon testi (Oxoid, İngiltere) ile doğrulanmaktadır.

3.1. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov test) kullanılarak değerlendirildi. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Oranla belirlenen değişkenlerin istatistiksel analizleri ki-kare testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

3.2. Etik kurul

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.02.2016 tarihli 116 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
116					
KARAR					
Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR, Arş. Gör. Dr. Ali Rıza GEDİK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Çocuk kliniklerinde yatan hastalarda kolistin kullanımının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Evaluation of the colistin usage in patients who hospitalized in pediatric clinics" planned by Fesih AKTAR, Ali Rıza GEDİK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 26.02.2016		Saat (Hour): 13:00-15:00		
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Aydın ECE				
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

4. BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri ve Çocuk Kliniklerinde Ocak 2013 - Aralık 2015 yılları arasında yatan hastalarda kolistin kullanan 53 vakadan 63 enfeksiyon alındı. Vakaların 33'ü (%52,4) erkek ve 30'u (%47,6) kızdı. Vakaların yaş ortalamaları $42,8 \pm 50,2$ ay (3 -183 ay) idi. Olguların ortalama ağırlıkları $13,8 \pm 11,7$ kg (2 - 60 kg) idi. Vakaların enfeksiyon tanı yaşı, cinsiyet ve vücut ağırlığı dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 7. Vakaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Kolistin alan hastalar (n=63) (ortalama \pm SD) (oran) (minimum-maksimum)
Enfeksiyon tanı yaşı (ay)	$42,8 \pm 50,2$ (3 – 183)
Cinsiyet (E/K)	1,1
Vücut ağırlığı (kg)	$13,8 \pm 11,7$ (2 – 60)

Çalışmaya alınan olguların hastaneye yatış tanıları incelendiğinde; yedi (%11) vakada spinal musküler atrofi, yedi (%11) vakada hidrosefali, yedi (%11) vakada down sendromu, beş (%8) vakada hipoksik iskemik ensefalopati, üç (%5) vakada kronik böbrek yetmezliği, üç (%5) vakada serebral palsi, üç (%5) vakada metabolik hastalık, üç (%5) vakada bronkomalazi, iki (%4) vakada epilepsi, iki (%4) vakada ateşli silah yaralanması, iki (%4) vakada akut lenfoblastik lösemi, iki (%4) vakada vezikoüretal reflü, iki (%4) vakada merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, iki (%4) vakada subakut sklerozan panensefalit, iki (%4) vakada bronkopulmoner displazi, bir (%1) vakada prematürite, bir (%1) vakada konjenital kalp hastalığı, bir (%1) vakada ektima gangrenozum, bir (%1) vakada juvenil romatoid artrit, bir (%1) vakada intrakranial kitle, bir (%1) vakada sistinozis, bir (%1) vakada duchenne musküler distrofi, bir (%1) vakada suda boğulma, bir (%1) vakada kistik fibrozis ve bir (%1) vakada da immün yetmezlik vardı. Kolistin kullanan hastaların hastanede yatış tanılarına göre dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 8. Kolistin kullanan hastaların hastanede yatış tanılarına göre dağılımı

Özellikler	Kolistin alan hastalar (n=63) n (%)
Spinal musküler atrofi	7 (11)
Hidrocefali	7 (11)
Down sendromu	7 (11)
Hipoksik iskemik ensefalopati	5 (8)
Kronik böbrek yetmezliği	3 (5)
Serebral palsi	3 (5)
Metabolik hastalık	3 (5)
Bronkomalazi	3 (5)
Epilepsi	2 (4)
Ateşli silah yaralanması	2 (4)
Akut lenfoblastik lösemi	2 (4)
Vezikoüretal reflü	2 (4)
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu	2 (4)
Subakut sklerozan panensefalit	2 (4)
Bronkopulmoner displazi	2 (4)
Prematürite	1 (1)
Konjenital kalp hastalığı	1(1)
Ektima gangrenozum	1(1)
Juvenil romatoid artrit	1(1)
İntrakranial kitle	1(1)
Sistinozis	1(1)
Duchenne musküler distrofi	1(1)
Suda boğulma	1(1)
Kistik fibrozis	1(1)
İmmün yetmezlik	1(1)
Bilinmeyen	1(1)

Kolistin kullanan vakalarımızın 48'si (%76,2) çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, 15'i (%23,8) diğer servislerimizde yatarak takip

edilmekteydi. Kolistin kullanan olgularımızın hastanede yatış süreleri ortalama $17,1 \pm 208$ (12-750) gün idi.

Alınan kültür materyaline göre en sık olarak; 32 (%36,5) vakada derin trakeal aspiratta, 7 (%11,1) vakada beyin omurilik sıvısında, dört (%6,3) vakada kan ve dört (%6,3) vakada santral venöz katater kültürlerinde üreme oldu. 20 (%31,7) hastada ise kültürde üreme olmadı. Kültür materyalinde üreyen örneklerin hasta sayısına göre dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 9. Kültür materyalinde üreyen örneklerin hasta sayısına göre dağılımı

Örnek Cinsi	Hasta sayısı n (%)
Derin trakeal aspirat	23 (%36,5)
Beyin omurilik sıvısı	7 (%11,1)
Kan	4 (%6,3)
Santral venöz katater	4 (%6,3)
İdrar	2 (%3,1)
Yara/Doku	1 (%1,6)
Bronkoalveolar lavaj	1 (%1,6)
Balgam	1 (%1,6)

Kültürlerde üreyen mikroorganizmalar açısından incelendiğinde; 32 (%50,8) hastada *Acinetobacter baumannii*, 10 (%15,9) hastada *Pseudomonas aeruginosa*, bir (%1,6) hastada *Klebsiella pneumoniae* üremesi tespit edilirken, 20 (%31,7) hastada üreme olmadı.

Tablo 10. Kültürde üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizma	Hasta sayısı n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	32 (%50,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (%15,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (%1,6)

Tablo 41. Kolistin tedavisi alan olguların risk faktörleri ve yüzdesi

Risk faktörü	n	%
H2 reseptör blokörü	57	90,4
Nazogastrik sonda	56	88,9
Mekanik Ventilasyon	53	84,1
Endotrakeal entübasyon	44	69,8
Transfüzyon	44	69,8
İdrar sondası	34	54
Santral venöz katater	31	49,2
Bilinç kapallığı	28	44,4
Trakeostomi	18	28,6
Bronkoskopi	13	20,6
Total parenteral nutrisyon	12	19
İmmüsupresyon kullanımı	5	7,9
Toraks tüpü	5	7,9
Lomber ponksiyon	5	7,9
Ventriküler drenaj kateteri	5	7,9
Nötropeni	3	4,7
Hemodiyaliz	2	3,2
Periton diyalizi	2	3,2
Torasentez	1	1,6
Parasentez	1	1,6

Kolistin alan olguların risk faktörleri değerlendirildiğinde; 57 (%90,4) olguda H2 reseptör blokörü kullanımı, 56 (%88,9) olguda nazogastrik sonda kullanımı, 53 (%84,1) olguda mekanik ventilasyon kullanımı, 44 (%69,8) olguda endotrakeal entübasyon, 44 (%69,8) olguda transfüzyon, 34 (%54) olguda idrar sondası kullanımı, 31 (%49,2) olguda santral venöz katater, 28 (%44,4) olguda bilinç kapallığı, 18 (%28,6) olguda trakeostomi, 13 (%20,6) olguda bronkoskopi işlemi, 12 (%19) olguda total parenteral nutrisyon tedavisi, beş (%7,9) olguda immüsupresyon kullanımı, beş (%7,9) olguda toraks tüpü takılması, beş (%7,9)

olguda lomber ponksiyon yapılması, beş (%7,9) olguda ventriküler drenaj kateteri takılması, üç (%4,7) olguda nütropeni, iki (%3,2) olguda hemodiyaliz uygulaması, iki (%3,2) olguda periton diyalizi, bir (%1,6) olguda torasentez ve bir (%1,6) olguda parasentez tespit edildi (Tablo 10).

Kolistin tedavisi alan hastalarda risk faktörlerine göre maruziyetleri değerlendirildiğinde; trakeostomi, nazogastrik sonda kullanımı, yatış süresi (ortalama $171,8 \pm 208$ gün) ve mekanik ventilasyon gününün en sık maruz kalınan risk faktörleri olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan olgularda enfeksiyon başlama zamanı ise yatıştan sonraki ortalama $85,2 \pm 130,1$ (16-103. gün) günde başladı. Tablo 11’de maruz kalınan risk faktörleri ve maruziyet süreleri verilmiştir.

Tablo 52. Maruz kalınan risk faktörleri ve maruziyet süreleri

Özellikler	Ortanca (Median) (gün)	Minimum-Maksimum (gün)
Trakeostomi günü	360	10-750
Nazogastrik sonda günü	79	3-750
Yatış süresi	61	12-750
Mekanik ventilasyon günü	55	2-740
Santral venöz katater günü	45	30-60
H2 reseptör kullanım günü	37	2-60
Endotrakeal entübasyon günü	33,5	2-450
İdrar sondası kullanım günü	16	4-170
Total parenteral nutrisyon günü	6	3-12
Toraks tüpü	6	2-15

Çalışmaya alınan 43 vakada (%68,3) kültürde üreme sonucu ile 20 (%31,7) vakada ise sepsis sonucu ampirik olarak tedavi başlandı (Tablo 12).

Tablo 63. Kolistin tedavisi başlama kriterleri

	Hasta sayısı n (%)
Etkene yönelik	43 (%68)
Ampirik	20 (%32)

Kolistin kullanan vakaların sadece birinde tekli kolistin kullanılırken, 62 vakada kombine tedavi kullanıldı. Kombine tedavide en sık tercih edilen antibiyotikler sırası ile meropenem ve sulperazon idi. Çalışmaya alınan vakalarda ortalama kolistin kullanma süresi $19,7 \pm 11,1$ gün idi.

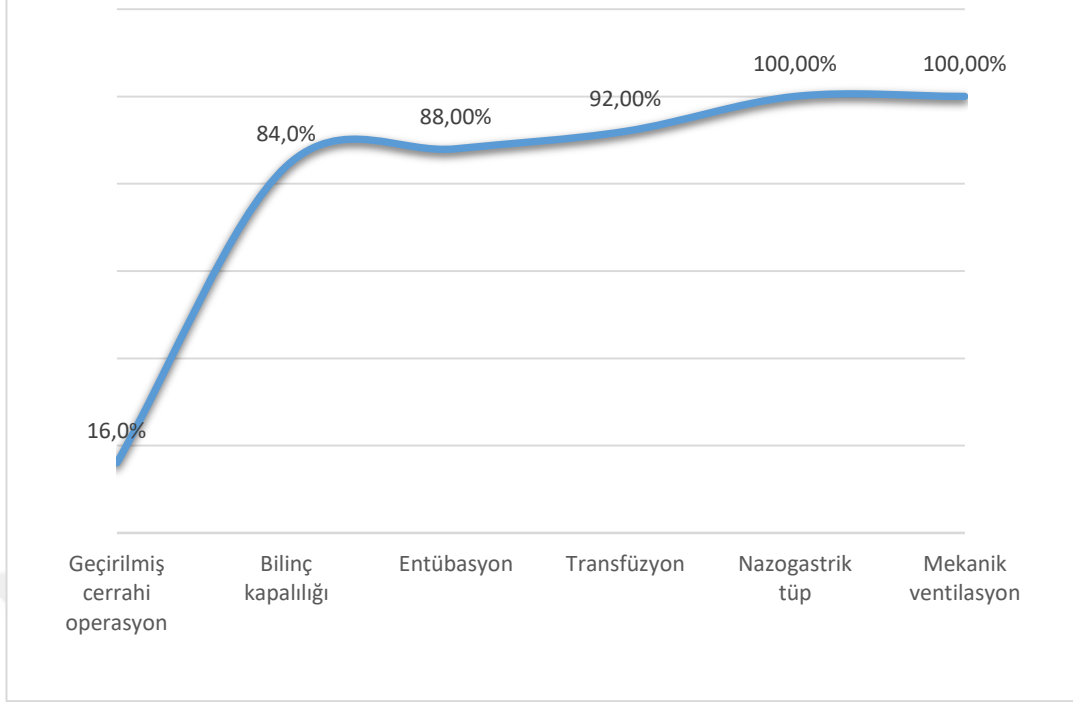
Hastalara kolistin başlamadan önceki hemogram ve biyokimya parametreleri; beyaz küre sayısı $11,5 \pm 5,5$ K/ μ L, hemoglobin $10 \pm 1,4$ g/dl, platelet sayısı $320,7 \pm 195$ K/ μ L, üre $29,8 \pm 34,6$ mg/dl, kreatinin $0,6 \pm 0,8$ mg/dl, sodyum $136,6 \pm 5,6$ mmol/dl, potasyum $4,2 \pm 0,8$ mmol/dl ve kalsiyum $8,9 \pm 1,1$ mg/dl idi.

Hastalara kolistin başlandıktan sonraki beşinci günde bakılan laboratuvar değerleri; beyaz küre sayısı $12,8 \pm 7,3$ K/ μ L, hemoglobin $9,4 \pm 1,6$ g/dl, platelet sayısı $310,2 \pm 210$ K/ μ L, üre $32,3 \pm 36,8$ mg/dl, kreatinin $0,68 \pm 0,81$ mg/dl, sodyum $135,9 \pm 5,5$ mmol/dl, potasyum $4,1 \pm 0,7$ mmol/dl ve kalsiyum $9,1 \pm 0,9$ mg/dl idi.

Kolistin tedavisi sonunda bakılan laboratuvar değerleri ise; beyaz küre sayısı $13,6 \pm 7,1$ K/ μ L, hemoglobin $10,2 \pm 1,6$ g/dl, platelet sayısı $314,8 \pm 181,4$ K/ μ L, üre $32,8 \pm 31,3$ mg/dl, kreatinin $0,69 \pm 0,89$ mg/dl, sodyum $135,4 \pm 4,9$ mmol/dl, potasyum $4,4 \pm 0,9$ mmol/dl ve kalsiyum $9,3 \pm 1$ mg/dl idi.

Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında tedavi süresince hemoglobin düzeyi ve kalsiyum düzeyinin istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edildi. Hemoglobin düzeyi tedavinin 5. gününde diğer günlere göre anlamlı olarak daha düşüktü (**p = 0,006**). Kalsiyum düzeyi ise tedavi öncesi diğer günlere göre daha düşüktü (**p = 0,001**). Beyaz küre sayısı, platelet sayısı, üre, kreatin, sodyum ve potasyum düzeyleri arasında tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (**p > 0,017**) (Tablo 13).

Çalışmaya alınan vakaların 25'i (%39,7) exitus oldu. Exitus olan hastaların tümünde mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp kullanımını mevcuttu. 23 hastaya ise transfüzyon verilmişti. Şekil 2'de exitus olan hastalarda en sık görülen risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 2. Exitus olan hastalarda en sık görülen risk faktörlerinin dağılımı

Kolistin tedavisi alan olguların hastane enfeksiyonları açısından risk faktörleri ile mortalite karşılaştırıldığında; endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, transfüzyon, geçirilmiş cerrahi operasyon ve bilinç kapalılığının istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili olduğu görüldü ($p < 0,05$). Bilinç kapalılığı (23,2 kat), transfüzyon (9,31 kat) ve endotrakeal entübasyonun (5,33 kat) en çok mortaliteyi artıran etkenler olduğu görüldü.

Hastaların yaş ($p = 0,566$), cinsiyet, son altı ayda yatış öyküsü, yoğun bakım yatışı, yatış süresi ($p = 0,203$), enfeksiyon başlangıç günü ($p = 0,422$), üreyen mikroorganizma ($p = 0,336$), idrar sondası, santral venöz kateter, trakeostomi, hemodiyaliz, periton diyalizi, toraks tüpü, torasentez, parasentez, lomber ponksiyon, ventriküler drenaj kateteri, bronkoskopi, immün süpresyon, H2 reseptör blokörü kullanımı, nötropeni, total parenteral nutrisyon ve kolistin tedavi süresi ($p = 0,080$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo 14’de kolistin alan hastalarda enfeksiyon risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 74. Hastaların tedavi öncesi, 5. gün ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi	5. gün	Tedavi sonrası	p değeri
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Beyaz küre sayısı (K/μL)	11,5 \pm 5,5	12,8 \pm 7,3	13,6 \pm 7,1	0,227
Hemoglobin düzeyi (g/d)	10,0 \pm 1,4	9,4 \pm 1,6	10,2 \pm 1,6	0,006
Platelet sayısı (K/μL)	320 \pm 195	310 \pm 210	314 \pm 181	0,884
Üre (mg/dl)	29,8 \pm 34,6	32,3 \pm 36,8	32,8 \pm 31,3	0,160
Kreatin (mg/dl)	0,6 \pm 0,8	0,7 \pm 0,8	0,6 \pm 0,8	0,453
Sodyum (mmol/dl)	136 \pm 5,6	135 \pm 5,5	135 \pm 4,9	0,075
Potasyum (mmol/dl)	4,2 \pm 0,8	4,1 \pm 0,7	4,4 \pm 0,9	0,076
Kalsiyum (mg/dl)	8,9 \pm 1,1	9,1 \pm 0,9	9,3 \pm 1,0	0,001

Kolistin tedavisi alan olguların laboratuvar parametreleri ile mortalite karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, platelet sayısı, üre, kreatin, sodyum, potasyum ve kalsiyum ile mortalite arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Asidoz varlığı numerik olarak tedavinin beşinci gününde mortalite riskini artırsa da (7,04 kat) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 15’de kolistin alan hastalarda laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişki verilmiştir.

Tablo 85. Kolistin alan hastalarda enfeksiyon risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki

Risk faktörleri	Odds oranı (95% CI)	p değeri
Cinsiyet	1,02 (0,37-2,81)	0,961
Son 6 ayda yatış öyküsü	3,06 (0,59-15,8)	0,165
Yoğun bakım yatışı	0,68 (0,21-2,21)	0,526
İdrar sondası	1,50 (0,54-4,16)	0,436
Endotrakeal entübasyon	5,33 (1,35-20,9)	0,011
Mekanik ventilasyon	1,35 (1,12-1,64)	0,005
Santral venöz katater	0,70 (0,25-1,95)	0,503
Nazogastrik tüp	1,22 (1,05-1,42)	0,023
Transfüzyon	9,31 (1,91-45,2)	0,002
Trakeostomi	0,68 (0,21-2,14)	0,515
Hemodiyaliz	1,05 (0,97-1,13)	0,244
Periton diyalizi	0,92 (0,82-1,03)	0,076
Toraks tüpü	0,35 (0,03-3,36)	0,348
Torasentez	0,96 (0,88-1,04)	0,214
Parasentez	1,02 (0,97-1,08)	0,414
Lomber ponksiyon	1,01 (0,15-6,54)	0,988
Ventriküler drenaj kateteri	2,45 (0,38-15,8)	0,333
Bronkoskopi	0,38 (0,94-1,55)	0,170
Geçirilmiş cerrahi operasyon	0,26 (0,07-0,91)	0,029
İmmüsupresyon	0,35 (0,03-3,36)	0,348
H2 reseptör blokörü	3,63 (0,39-33,1)	0,226
Total parenteral nutrisyon	1,10 (0,30-3,97)	0,876
Nötropeni	1,08 (0,98-1,19)	0,150
Bilinç kapallığı	23,2 (6,04-89,4)	< 0,001

Tablo 96. Hastaların laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkisi

Laboratuvar parametreleri	Tedavi öncesi	5. gün	Tedavi sonrası
	p değeri	p değeri	p değeri
Beyaz küre sayısı (K/μL)	0,498	0,373	0,554
Hemoglobin düzeyi (g/d)	0,302	0,596	0,624
Platelet sayısı (K/μL)	0,405	0,405	0,401
Üre (mg/dl)	0,325	0,432	0,239
Kreatin (mg/dl)	0,639	0,425	0,633
Sodyum (mmol/dl)	0,513	0,396	0,583
Potasyum (mmol/dl)	0,257	0,175	0,768
Kalsiyum (mg/dl)	0,383	0,077	0,639
Asidoz	0,158	0,055*	0,212**

* Odds oranı (95% CI): 7,04 (0,73-67-2)

** Odds oranı (95% CI): 3,08 (0,47-20,5)

5. TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları (HE), hastanede yatan özellikle yoğun bakım hastaları arasında artmış hastalık ve ölümlerin en önemli nedenlerindedir. Hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların aldığı hizmet kalitesinin önemli bir göstergesinde HE'larına yakalanma oranlarıdır. HE'ları hastaların yatış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalite oranların artmasına, tedavi süresinin uzaması ve tedavi maliyetlerindeki artış nedeniyle mücadele edilmesi gereken önemli bir sorundur [125].

HE hızı çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir. Kabaca bu rakam çocuklarda %6-7 iken, erişkinlerde %4 civarındadır [126]. Özellikle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) ve YYBÜ'lerinde damar yolu sorunları, ilaçların gün içinde daha sık uygulanması, kateter stabilizasyonun erişkinlere oranla daha zor olması, hemşire bakımlarının daha sık ve invaziv girişimlerin fazla olması HE riskinin çocuklarda erişkinlere oranla daha fazla olmasına neden olmaktadır [127]. ABD'de son yıllarda yapılan çalışmalarda ise ÇYBÜ'nde HE oranlarının %6 ile %13,7 arasında olduğu bildirilmektedir [128]. Türkiye'deki verilerde de oranın %1,3-16 arasında olduğu bildirilmiştir [129].

Hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında üç önemli faktör vardır: 1) mikroorganizmalar için bir kaynak 2) mikroorganizmalara duyarlı ve hassas bir konak 3) bu mikroorganizmaların konağa taşınmasında rol oynayan çeşitli sebepler. Bu nedenle HE gelişimindeki risk faktörlerini önlenemez ve önlenemez diye ikiye ayırabiliriz. Önlenemez risk faktörleri genelde hastaya ait olan risk faktörleridir (cinsiyet, yaş, genetik yapı, altta yatan kronik hastalık gibi). Değiştirilebilen ve alınan önlemlerle minimize edilecek risk faktörleri ise sağlık personeline ve hastaneye ait faktörlerdir (hastanelerin alt yapı eksikliği, sağlık personelinin eğitim eksikliği, asepsi ve hijyen kurallarına uyumda eksiklik, gereksiz ve özensiz invaziv girişim uygulanması gibi) [130].

Altta yatan kronik hastalıklar hastanede yatış süresinin uzamasına, hastalarda immün sistemin zayıflamasına ve daha fazla invaziv girişimlere maruz kalmasına sebep olarak hastane enfeksiyonu riskini arttıran sebepler olmuştur [131]. Gray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 131 HE gelişen hastanın

%87'sinde kronik hastalık saptanmış [132]. Elward ve ark'nın [133] yaptığı bir çalışmada büyüme ve gelişme geriliği, genetik sendrom, konjenital kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar ile HE arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda kronik hastalıkların HE'lerini ve mortaliteyi önemli oranda arttırdığı saptanmıştır. HE gelişen hastaların %92'sinde, eksitus olan hastalarımızın %88'inde kronik hastalık mevcuttu.

Hastane enfeksiyonları için; uzun süreli hastane yatışı, cerrahi girişim varlığı, hasta vücudunda oluşan yaralar, daha önceden oluşan enfeksiyonlar, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner sistem veya santral venöz kateter, yanık ünitesinde veya yoğun bakımda takip edilme, parenteral beslenme, trakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve enfeksiyon kontrol programında ki eksiklikler risk faktörleridir [134, 135, 136].

Stres ülserlerinden korunmak amacıyla H2 reseptör blokörlerinin uzun süre kullanımı mide pH'sında artışa neden olarak özellikle gram negatif bakterilerin gastrik kolonizasyonunu arttırmaktadır [137]. HE gelişip kolistin kullanan hastalarımızın 57'si (%90,4) H2 reseptör blokeri kullanıyordu. Bu hastalarımız ortalama H2 reseptör blokeri kullanım süreleri 37 gün olarak bulundu.

Parenteral beslenmenin süresinin uzaması, enfeksiyon ve metabolik komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi, hastanede yatış süresini, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir [138]. İspanya'da yapılan çalışmada ise ÇYBÜ'de parenteral beslenen hastalarda bakteriyemi oranı 1.8/100 kateter günü olarak hesaplanmıştır [139]. Bizim çalışmamızda HE gelişen hastaların 12'si (%19) parenteral besleniyordu ortalama beslenme süreleri altı gün (3-12 gün) idi.

Endotrakeal entübasyon, trakeostomi ve mekanik ventilasyon uygulaması konak savunma mekanizmaları olan öksürük ve mukosilyer mekanizmayı bozarak bakterilerin akciğerlere daha kolay ulaşmasına neden olur. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mekanik ventilasyona başlandıktan sonra; 48 saat ve sonrasında gelişen pnömoniler ventilatör ilişkili pnömoni olarak kabul

edilir. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon kullanımı pnömoni gelişimini 6-20 kat artırır ve bu artış mekanik ventilasyon süresi uzadıkça enfeksiyon ihtimalini artırır [140, 141]. Enfeksiyonu azaltılmanın en önemli yolu mekanik ventilasyonda kalış süresinin kısa tutulmasıdır. Fagon ve ark'nın [142] Fransa'da yaptıkları bir çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan 567 hastayı kapsayan çalışmada mekanik ventilasyonda geçirilen her gün için pnömoni gelişme riski %1 (ventilatör ilişkili pnömoni riski; 10 gün mekanik ventilatörde kalınca %6,5, 20 gün kalınca %19 ve 30 gün kalınca %28) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastane enfeksiyonu gelişip kolistin başlanan hastalarda trakeostomi açılan 18 (%28,6) hasta ortalama 360 gün takip edilmiş, mekanik ventilasyon uygulanan 53 hasta (%84,1) ortalama 55 (2-740 gün) gün takip edilmişti.

Hastane enfeksiyonu gelişiminde önemli risk faktörlerden biriside santral venöz kateterizasyondur [143, 144, 145]. Yapılan bir çalışmada, YBÜ'lerinde görülen santral venöz kateterizasyon ile ilişkili HE hızları, 1000 kateter günü başına 7,7 ile 46,9 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir [146]. Bizim çalışmamızda HE gelişen vakaların 31'inde (%49,2) santral venöz kateter vardı ve ortalama kullanım süreleri 45 gün idi.

Yapılan çalışmalarda hastane enfeksiyonlarına yol açan önemli risk faktörlerden birisi de üriner kateterizasyon uygulanması ve üriner kateterizasyonun kullanım süresidir [147, 148]. Literatürde çocuklarla ilgili yapılmış çalışma sayısı yetersizdir. Kanada'da ÇYBÜ'de yapılan bir çalışmada; tanı konulan hastaların %72'sinde üriner kateter tespit edilmiş, altta yatan hastalık ve üriner kateterizasyon önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada yedi günden fazla üriner kateterizasyona maruz kalanların oranı %26.9 olarak bulunmuştur [148]. Bizim çalışmamızda HE gelişen olgularımızın 34'ünde (%54) üriner kateter kullanımı vardı. HE gelişen olgulardaki üriner kateter kullanım günü ortalama 16 gün idi.

Hastane enfeksiyonu gelişip kolistin kullanan hastalarımızın maruz kaldığı diğer risk faktörleri nazogastrik sonda, transfüzyon, bilinç kapalılığı, trakeostomi, bronkoskopi, immunsupresyon kullanımı, toraks tüpü, lomber ponksiyon,

ventriküler drenaj kateteri, nötropeni, hemodiyaliz, periton diyalizi, torasentez ve parasentez idi. Bu risk faktörlerinden de endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, transfüzyon, geçirilmiş cerrahi operasyon ve bilinç kapalılığı mortaliteyi arttıran sebepler olarak tespit edildi ($p < 0.05$).

Çalışmaya alınan hastalarımızın 25'i (39,7) eksitus oldu. Eksitus olan hastalarımızın tamamında mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp vardı. Exitus olan hastaların %92'sinde transfüzyon, %88'inde entübasyon, %84'ünde bilinç kapalılığı ve %16'sında geçirilmiş cerrahi operasyon riskleri mevcuttu. Bu risk faktörlerinden de bilinç kapalılığının mortaliteyi 23,2 kat, transfüzyonun 9,3 kat ve endotrakeal entübasyonun ise 5,3 kat arttırdığı tespit edildi.

Acinetobacter baumannii son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi, yanık ve yeni doğan ünitelerinde fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkmakta, immün sistemi baskılanmış hastalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir [149, 150]. Birçok farklı çalışmada yoğun bakım ünitelerinin hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü birimler olduğu gösterilmiş ve *Acinetobacter* enfeksiyonlarının da en sık yoğun bakım ünitelerinde görüldüğü bildirilmiştir [151, 152, 153]. Çalışmamızda hastaların %76,2'si çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, %23,8'i diğer servislerde takip edilmekteydi. Hastalarımızda alınan kültür materyalinde en sık *Acinetobacter baumannii* üredi (%50,8). Bu hastalarında %84,3'ü ise yoğun bakım ünitesinde takip edilmekteydi. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A. baumannii* suşlarının klinik örneklerde saptanma oranları en yüksek solunum yolu örneklerindedir ve bu oran %16-43 arasındadır [151, 152, 154]. Çalışmamızda *A. baumannii* %46,8 oranında en fazla solunum yolu (trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj ve balgam) örneklerinde saptanmıştır.

Dirençli mikroorganizmalar özellikle de karbapenem dirençli *A. baumannii* ile meydana gelen HE'ları son yıllarda hastanelerde morbidite ve mortalitenin artışında önemli bir sebep haline gelmiştir [155]. Çalışmamızda kolistin kullanan hastalarda izole edilen etkenlerin tür dağılımında %50.8 ile *A. baumannii* en sık karşılaşılan mikroorganizma olurken, ikinci sırada %15.9 ile

pseudomonas aeruginosa, üçüncü sırada ise %1,6 ile klebsiella pneumoniae yer almıştır.

Antimikrobial direnç, tüm dünyada insan sağlığını tehdit etmektedir. Tedavi seçenekleri her geçen gün azalmakta iken, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbidite giderek artmaktadır [156]. Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda da kolistin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Polimiksinlerin bir üyesi olan kolistin, siklik yapıli katyonik polipeptid yapısında bir antibakteriyeldir. 1947 yıllarında keşfedilen polimiksinler, 1950-1980 yılları arası kullanılmış, 1980'lerin başında nefrotoksitesinin daha iyi anlaşılmasından sonra kolistin daha çok kistik fibroz hastalarında oluşan dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan akciğer enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Daha çok rezerv konumunda tutulmaya çalışılan kolistin kullanımı oral veya topikal olarak tercih edilmiştir [157]. Son yıllarda artan çoklu ilaç dirençli enterik bakteriler, pseudomonas aeruginosa, dirençli acinetobacter ve klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarından sonra parenteral kolistin kullanımında yeniden artış olmuştur [158].

Kolistin kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türkiye'deki preparat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, colistimethate sodyum (CMS) içerir.

CMS aktif form olmayıp bir ön ilaçtır ve aktif formu olan kolistine dönüşmesi için vücutta hidrolize olması gerekir. Bu durum kolistin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin zor anlaşılmasına neden olmaktadır [159]. Bu nedenle yeni çalışmalar yapıldıkça kolistin dozunda revizyona gidilmektedir. Bu durumun, yeni doz önerilerine uyumu geciktirdiği ve aynı hastanede bile farklı doz uygulamalarına neden olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda kolistimetat sodyumun dozu böbrek fonksiyonları bozuk olmayan hastalara 2,5-5 mg/kg/gün (2-4'e bölünmüş) şeklinde uygulanmıştı. Böbrek fonksiyonları normal olmayan hastalarda doz ayarlanması da Sanford kılavuzuna göre (2010) kreatinin klirensine göre yapılmıştı.

Kolistin konsantrasyon bağımlı hızlı bakterisidal etkili bir ajandır [93]. Yapılan çalışmalarda konsantrasyon bağımlı bir antibiyotik olmasına rağmen istenilen serum seviyesine ulaşmak için günlük dozun üçe bölünerek verilmesi önerilmiştir. Çünkü antibakteriyel etkinliği belirleyen esas farmakodinamik parametre konsantrasyon zaman eğrisinde, eğri altında kalan alanın MİK'e oranıdır (AUC/MİK). Aynı şekilde hastalarda istenilen MİK (2 mg/L) değerine ancak 2. - 3. günde ulaşılabildiği, bu nedenle yükleme dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır [111]. Bizim çalışmamızda da intravenöz kullanımda kolistinin kreatin yüksekliği olmayan, doz ayarı gerekmeyen hastalarda iki ve dört eşit doza bölünerek verildiği saptanmıştır. Ancak hastanemizde kolistin yükleme dozu uygulaması yapılmamıştır.

Antibiyotiklerin yaygın kullanılması ile özellikle gram-negatif bakterilerde direnç gelişmesine neden olmuştur. Kolistin; Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, scherichia coli, Shigella, Salmonella, Citrobacte, Haemophilus influenzae, Yersinia pseudotuberculosis ve Bordetella pertussis'e karşı bakterisidal etki gösterir [159]. Bizim çalışmamıza dâhil olan hastalarda etken bakteriler; Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, ve Klebsiella pneumoniae olarak tespit edildi.

Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Birliği'nin 2004-2009 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde gelişmekte olan 36 ülkedeki 422 yoğun bakım ünitesini kapsayan çalışmasında Enterokoklar'da %5,1 vankomisin direnci; Pseudomonas aeruginosa'da %27,7 amikasin, %47,2 meropenem ve %36,2 piperasilin-tazobaktam direnci; Klebsiella pneumoniae'de %7,9 meropenem ve %76,3 seftriakson direnci; A.baumannii'de %55,3 meropenem direnci; Escherichia coli'de %66,7 seftriakson ve %4,4 meropenem direnci saptandığı bildirilmiştir [160]. Balkhy ve ark. [161]; çocuk hastalarla ilgili 2001-2007 yılları arasındaki araştırmalarında Acinetobacter türleri ile oluşan hastane kökenli enfeksiyonları incelemişler ve çoklu ilaca dirençli Acinetobacter türlerinde kinolonlara, piperasilin tazobaktama, aminoglikozitlere ve yüksek kuşak sefalosporinlere karşı %70'in üzerinde, meropeneme %77 ve imipeneme %61 oranlarında direnç oluştuğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada tigesiklin ve

kolistine karşı direnç olmadığını saptamışlardır. Xia ve ark. [162]; 2006-2010 yılları arasında *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere direnç oranları ve görülme sıklığı ile ilgili çalışmalarında solunum yolu örneklerinde elde edilen izolatlarda *Acinetobacter* türlerinin görülme sıklığının %12 den %24'e çıktığını, karbapenemlere ve yüksek kuşak sefalosporinlere karşı oluşan direncin %86-99'a kadar ulaştığını bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Balcı ve ark.'nın [151]; 2005-2007 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, yoğun bakımda takip edilen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların %63 ile ilk sırada *A. baumannii* suşları yer almıştır ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direncin %95'in üzerinde olduğu, %92 oranında tetrasikline, %84 oranında piperasilin tazobaktama, %82 siprofloksasine, %81 ampicilin sulbaktama, %76 levofloksasine, %71 tobramisine, meropeneme %63 ve imipeneme %49 oranında direnç saptanmıştır. Aral ve ark.'nın [163]; 2007-2010 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada; *A. baumannii* suşlarının seftriaksona %100 oranında, seftazidime %92, levofloksasine %91, gentamisine %85 ve imipeneme %72 oranında dirençli bulunmuştur. Literatürlerde kolistin direnç gelişimi için en önemli risk faktörünün uzun süreli kolistin kullanımı olduğu belirtilmiştir ancak süre konusunda net bir bilgi yoktur [164]. Bazı kaynaklar 14 günlük kullanım süresini aşan kolistin uygulaması direnç gelişimi açısından riskli kabul edilmektedir [165, 166]. Çalışmamızda kolistin başlama endikasyonu büyük oranda kültürde üreme sonucu idi. Kolistin ortalama kullanım süresi $19,7 \pm 11,1$ (5-47) gün iken kolistin direnci ile ilgili veriler elde edilmemiştir.

Kolistin direnç oluşumunu önlemek için en etkin strateji olarak, kolistin diğer antimikrobiallerle kombine kullanımı önerilmiştir. Kolistin ve karbapenem kombinasyonları için yapılan *in vitro* sinerji çalışmalarında, özellikle *Acinetobacter baumannii* için yüksek sinerji oranları, düşük antagonizma, düşük direnç gelişimi görülmüştür [167]. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, 1054 bakteri izolatı kullanılmış ve kolistin karbapenem sinerji oranları değerlendirilmiştir. Sinerji oranı, *Acinetobacter baumannii* için %77, *Klebsiella pneumoniae* için %44, *Pseudomonas aeruginosa* için %50 olarak saptanmıştır [168]. Bizim çalışmamızda da hastaların %98,4'ü kolistini başka bir antibiyotik

ile kombine olarak almıştır. Kombinasyonda en çok tercih edilen antibiyotikler sırasıyla Karbapenem ve sulperazon idi.

Kolistin direncini azaltmanın yanında, kolistinin klinik etkinliğini arttırmak için de kombinasyon tedavileri önerilmektedir [169]. Kombinasyon tedavisinde kolistin ile karbapenemin tercih edilmesinin önemli nedenlerinden biri de, mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenemin kullanımı ile bakteri hücre duvarında oluşan kısmi harabiyet sonucu kolistinin hücre membranındaki etkinliğinin zamana bağlı olarak artmasıdır [170].

Çocuklarda kolistinin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar olgu serileri ve olgu sunumları şeklinde yayınlanmıştır. Falagas kistik fibrozisi olmayan çocuklardaki kolistin kullanımı ile ilgili literatürü gözden geçirmiş ve 326 çocuğu değerlendirmeye almıştır. Bu çocukların 271'inde klinik sonuçlar değerlendirilebilir nitelikte olup %90'ından fazlasında tam kür veya klinik iyileşme sağlanmıştır. Nefrotoksisite %2.8'inde saptanmış olup hiçbirinde nörotoksisite tanımlanmamıştır [171]. Karlı ve ark. [172] 2008-2013 yılları arasında 200 yataklı bir çocuk hastanesinde kolistin tedavisi alan 31 hastada yaptıkları çalışmada üç hastada nefrotoksisite geliştiğini ancak bu hastalarında kolistinle eş zamanlı başka bir nefrotoksik etken daha aldığını bildirmişler ve çoklu ilaç direnci olan ağır pediatrik hastane enfeksiyonlarında kolistinin kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir. Törün ve ark'nın [173] 2010'da İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ'nde izlenen kolistin uygulanan sekiz hastada yaptıkları çalışmada da yine hiçbir hastada nefrotoksisite ve nörotoksisite gözlenmemiş, klinik cevap yedi hastada, mikrobiyolojik cevap tüm hastalarda alınmış ve kolistinin etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür. Florescu ve ark'nın [174] 2012'de Omaha'da geniş bir hasta ve kontrol grubu ile yaptıkları, kistik fibrozisi olmayan ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda IV ve inhaler kolistin kullanımının güvenli ve etkili olabileceğini söylemişler, nefrotoksisite ve nörotoksisite saptamamışlardır. Karbuz ve ark'nın [175] 2011'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ'nde yaptıkları çalışmada, 29 kritik hastada kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu, bakteriyemi, ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu, peritonit ve pnömoni endikasyonlarıyla kolistin kullanılmış olup

%79 güçlü ve %21 zayıf klinik cevap alınmıştır. Sadece bir hastada nefrotoksisite bildirilmiş, onda da nefrotoksisitenin çoklu organ yetmezliğine bağlı olduğu düşünülmüştür ve kolistin çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriye bağlı hastane enfeksiyonlarında iyi tolere edilen ve etkili bir antibiyoterapi ilaç olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Kolistin öncesi ve tedavinin beşinci gününde bakılan parametrelerin tümü için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kolistinin kısa ve uzun dönem yan etkilerinden nörotoksisiteye bağlı apne, konvülsiyon, parestezi, görsel değişiklikler, vertigo, konfüzyon ve ataksi sorunları şeklinde nörotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir [176]. Bizim çalışmamızda nörotoksisite ile ilişkili semptomlar ve bulgular gözlenmemiştir. Bu durum kolistine bağlı nörotoksisitenin hiç gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, sedasyon ve analjezi almalarından da kaynaklanıyor olabileceği kanaatindeyiz.

Özer'in 2015 yılında ÇYBÜ'nde yapmış olduğu çalışmada kolistin öncesi ve sonrası hemoglobin, beyaz küre, absolü nötrofil sayısı, trombosit, C-reaktif protein, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan üre azotu, alanin aminotransferaz, kreatinin ve aspartat aminotransferaz değerleri karşılaştırılmış kreatinin ve aspartat aminotransferaz değerlerinde tedavi sonrası değer tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [99]. Cantay'ın 2016 yılında YYBÜ'nde yapmış olduğu çalışmada hastaların kolistin başlanmadan önceki, yedinci günü ve tedavi bitimindeki laboratuvar değerlerinden hemoglobin, beyaz küre, platelet, C-reaktif protein, prokalsitonin, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, alanin aminotransferaz, total bilirübin ve direk bilirübin düzeyleri karşılaştırılmış; total bilirübin kolistin sonrası azalırken direk bilirübinde artış olmuş, tedavi önceki ve sonrası C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası bu değerler belirgin azalmış, hemoglobinin tedaviden sonraki değeri tedaviden önceki değere göre düşük bulunmuş, tedaviden önceki kalsiyumun değeri tedaviden sonraki değere göre düşük bulunmuş laboratuvardaki bu değişiklikler istatistiksel olarak

anlamli bulunmuş [177]. Kolistin kullanan hastalarımızda yaptığımız çalışmada; laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında tedavi süresince beyaz küre sayısı, platelet sayısı, üre, kreatin, sodyum ve potasyum düzeyleri arasında tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, hemoglobin düzeyi ve kalsiyum düzeyinin istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edildi. Hemoglobin düzeyi tedavinin 5. gününde diğer günlere göre anlamlı olarak daha düşükken, kalsiyum düzeyi ise tedavi öncesi diğer günlere göre daha düşüktü. Çalışmamızda hemoglobin düzeyinin 5. gün daha düşük olmasının kronik hastalıklara ve/veya iatrojenik nedenlere bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Tedavi öncesi kalsiyum düzeyinin düşük olması altta yatan kronik hastalık, asit-baz denge bozukluğu, hipoproteinemi ve sepsis gibi nedenlere bağlı gelişmiş olabileceğini düşünmekle birlikte, tedavinin beşinci günü normal değerlerde olmasının hastalara kalsiyum replasmanına bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması, kontrol grubunun olmaması, yaş grubunun heterojen olması, hastaların almış olduğu diğer tedaviler, kolistin ilaç direnci ile ilgili verilerin eksik olması, tedaviye cevabı etkileyen ve yan etkilere neden olan birçok faktörün olması kolistinin etkisini değerlendirmeyi zorlaştırmıştır.

Sonuç olarak hastane enfeksiyonları, hastaların morbidite ve mortalitesini arttıran, hastanede yatış süresini uzatan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. A.baumannii ile meydana gelen HE'ları yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir problem haline gelmiştir. Çoklu ilaç direnci geliştirdikleri için morbidite ve mortalite oranları artmıştır. HE'larının kontrolü için hastanelerdeki alt yapı eksiklikleri giderilmeli enfeksiyon oluşumunda ve yayılmasındaki faktörlere dikkat edilmelidir. Kolistin özellikle dirençli gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu hastane kökenli; sepsis, pnömoni, kateter enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır. Kolistine karşı direnç gelişimini önlemek için; diğer antibiyotiklere karşı direnç varlığında kullanılmalı, kullanım dozu, kullanım süresine dikkat edilmeli ve diğer antibiyotiklerle kombine kullanılmalıdır.

Hastalıkların şiddeti ve mortalitesi göz önüne alındığında kolistinin yan etkileri kabul edilebilir düzeydedir. Kolistin çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda güvenilirdir. Kolistin alan hastaların takibinde özellikle hemoglobin ve kalsiyum düzeyine de dikkat edilmesini önermekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya kolistin kullanan 53 vakadan 63 enfeksiyon alındı.
2. Vakaların 33'ü (%52,4) erkek ve 30'u (%47,6) kızdı.
3. Vakaların yaş ortalamaları $42,8 \pm 50,2$ ay (3 -183 ay) ve ortalama ağırlıkları $13,8 \pm 11,7$ kg (2 - 60 kg) idi.
4. Kolistin kullanan olguların %76,2'si çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, %23,8'i diğer servislerimizde yatarak takip edilmekteydi.
5. Kolistin kullanan olgularımızın hastanede yatış süreleri ortalama $17,1 \pm 208$ (12-750) gün idi.
6. Alınan kültür materyaline göre en sık olarak; 32 (%36,5) vakada derin trakeal aspiratta, yedi (%11,1) vakada beyin omurilik sıvısında, dört (%6,3) vakada kan ve dört (%6,3) vakada santral venöz katater kültürlerinde üreme oldu.
7. Kolistin tedavisi alan vakaların kültür sonucunda 32 (%50,8) hastada acinetobacter baumannii, 10 (%15,9) hastada pseudomonas aeruginosa, bir (%1,6) hastada klebsiella pneumoniae üredi.
8. Kolistin alan olguların en sık görülen risk faktörleri değerlendirildiğinde; 57 (%90,4) olguda H2 reseptör blokörü kullanımı, 56 (%88,9) olguda nazogastrik sonda kullanımı, 53 (%84,1) olguda mekanik ventilasyon kullanımı, 44 (%69,8) olguda endotrakeal entübasyon, 44 (%69,8) olguda transfüzyon ve 34 (%54) olguda idrar sondası kullanımı varlığı tespit edildi.
9. Kolistin tedavisi alan hastalarda trakeostomi, nazogastrik sonda kullanımı, yatış süresi ve mekanik ventilasyon gününün en sık maruz kalınan risk faktörleri olduğu tespit edildi.
10. Çalışmaya alınan olgularda enfeksiyon başlama zamanı yatıştan sonraki ortalama $85,2 \pm 130,1$ (16-103. gün) gün idi.
11. Çalışmaya alınan 43 vakada (%68,3) kültürde üreme sonucu ile kolistin tedavisi başlanırken, 20 (%31,7) vakada ise sepsis sonucu ampirik olarak kolistin tedavisi başlandı.

- 12.** Kolistin kullanan vakaların sadece birinde tekli kolistin kullanılırken, 62 vakada kombine tedavi kullanıldı. Kombine tedavide en sık tercih edilen antibiyotikler sırası ile meropenem ve sulperazon idi.
- 13.** Vakalarda ortalama kolistin kullanma süresi $19,7 \pm 11,1$ gün idi.
- 14.** Olgularımızın hemoglobin düzeyi tedavinin 5. gününde diğer günlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,006$). Kalsiyum düzeyi ise tedavi öncesi diğer günlere göre daha düşüktü ($p = 0,001$).
- 15.** Çalışmaya alınan vakaların 25'i (%39,7) exitus oldu. Exitus olan hastaların tümünde mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp kullanımı mevcuttu. 23 hastaya ise transfüzyon verilmişti.
- 16.** Kolistin tedavisi alan olgularda endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, transfüzyon, geçirilmiş cerrahi operasyon ve bilinç kapalılığı istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili idi ($p < 0,05$). Bilinç kapalılığı (23,2 kat), transfüzyon (9,31 kat) ve endotrakeal entübasyonun (5,33 kat) en çok mortaliteyi artıran etkenler olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

- [1] Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control*. 2008;36:11-12.
- [2] Ducel G, Fabry J, Nicolle L. Prevention of hospital-acquired infections a practical guide. Second edition WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12 (<http://www.who.int/emc>).
- [3] Peleg A. Y., and D. L. Paterson. Multidrug-resistant *Acinetobacter*: a threat to the antibiotic era. *Intern. Med. J.* 2006;36:479-482.
- [4] Zarakolu P. Gram-negatif bakterilerin temel mikrobiyolojik özellikleri ve sınıflandırması. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Editörler). Gram-negatif bakteri infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. s. 9-43.
- [5] Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, ve ark. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora Derg* 1999;4:170–6.
- [6] Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1997;46:721-46.
- [7] Li J, Nation LR, Turnidge DJ, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
- [8] Huskins WC, Goldmann DA. Hospital control of infections. In Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. pp. 2445-602.
- [9] Mühlemann K, Franzini C, Aebi C, et al. Prevalence of nosocomial

infections in Swiss children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:765-7.

[10] Bakır M, Soysal A. *Pediatric nozokomiyal infeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2003. s. 7-41.

[11] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

[12] Tekin R, Dal T, Pirinccioglu H, ve ark. A 4-year surveillance of device associated nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(5):303-8.

[13] Bakır M. Nozokomiyal Gram Negatif Bakteriyemi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:200-209.

[14] Jones RN. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens. Trends Over the Past Few Years *Chest* 2001;119:397-404.

[15] Çalangu S. Hastane İnfeksiyonlarının Önemi. Günaydın M, Esen Ş (Eds). 2. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi Kitabı, Samsun 25-28 Nisan 2001:91-96.

[16] Görak G. Yoğun Bakım Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 1997;1:16-24.

[17] Yüce A, Çakır N (Eds). *Hastane İnfeksiyonları*. 2. Baskı, Güven Kitabevi Ltd. Şti. İzmir 2009:3-51.

[18] Sucu N, Caylan R, Aydın K, ve ark. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kan Kültürlerinin Prospektif Değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2005;39(4):455-464.

[19] Yuca A, Karaman M, Gulay Z, et al. Vancomycin Resistant Enterococci in

Neonates. Scand J Infect Dis 2001;33:803-805.

- [20] Comert FB, Kulah C, Aktas E, et al. First Isolation of Vancomycin Resistant Enterococci and Spread of a Single Clone in University Hospital in Northwestern Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:57-61.
- [21] Badur S. Hastane İnfeksiyonlarına Neden Olan Virüsler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002;6(4):178-186.
- [22] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. The Lancet Infect Dis. 2003;3:685-702.
- [23] Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin N Am 2006;20:485-506.
- [24] Usluer G. Hastane Kaynaklı Paraziter İnfeksiyonlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4(1):24-27.
- [25] Edwards MS, Baker CJ. Nosocomial infections in the neonate. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Second Ed. Churchill Livingstone 2003; pp: 547-53.
- [26] Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garret DO, et al. A national point prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. J Pediatr. 2002;140:432-38.
- [27] Tuğrul S, Çakar N. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2003;7:11-20.
- [28] Emmerson AM. The epidemiology of infections in intensive care units. Intensive care med. 1990;16:197-200.
- [29] Akbir K. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon. Ankem Dergisi. 1989;3:480-86.

- [30] Scott KF, Sharon FW, Robert AW. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care units. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11:479-96.
- [31] Ariffin H, Navaratnam P, Kee TK, et al. Antibiotic resistance patterns in nosocomial gram-negative bacterial infections in units with heavy antibiotic usage. *Journal of Tropical Pediatrics* 2004;50:26-31.
- [32] Yapıcıoğlu H, Satar M, Ozcan K, ve ark.. A 6 year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010;46:337-342.
- [33] Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *American Journal of Infection Control* 2009;37(10):783-805.
- [34] Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1997;77(1):4-11.
- [35] Polin RA, Denson S, Brady MT, the Committee on fetus and the Committee on Infectious Diseases. *Epidemiology and Diagnosis of Health Care-Associated Infections in the NICU*. *Pediatrics* 2012;129:1104-1109.
- [36] Morven S. Edwards, Carol J. Baker. *Nosocomial Infections in the Neonate*. Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Second Edition. Churchill Livingstone 2003; pp. 547-553.
- [37] Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition*

2006;91:72-74.

- [38] Ovalı F. Yenidoğan İmmünolojisi. In Ovalı F eds. Yenidoğan Enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; s. 27-68.
- [39] Ovalı F. Nozokomial enfeksiyonlar. In: Ovalı F eds. Yenidoğan Enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; s. 393-409.
- [40] Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit, results of forty-one months of surveillance. N Engl J Med 1976;294:1310-16.
- [41] Resources. In: Proceedings of the 3rd Decennial International Conference on Nosocomial Infections, Preventing Nosocomial Infections. Progress in the 80's. Plans for the 90's, Atlanta, Georgia, July 31–August 3, 1990:30 (abstract 63).
- [42] Manthous CA. Toward a more thoughtful approach to fever in critically illpatients. Chest 2000;117:627-28.
- [43] Tikhomirov E. WHO Programme for the Control of Hospital Infections. Chemiotherapia. 1987;3:148-51.
- [44] Hanberger H, Diekema D, Fluit A et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001;48:161-176.
- [45] Poutsiaika DD. Antimicrobial resistance in the chronically ill patients. Clin Chest Med 2001;22:87-103.
- [46] Livermore DM, Woodford N. The b-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends Microbiol 2006;14:413-420.
- [47] Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. Clin Infect

Dis 2006;43:43-48.

- [48] Kolayli F, Gacar G, Karadenizli A, ve ark. and The Study Group. PER-1 is stil widespread in Turkish hospitals among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. FEMS Microbial Letters 2005;249:241-245.
- [49] Vahapoğlu H, Budak F, Kasap M, et al. High prevelance of OXA-51-type classD b-lactamases among ceftazidime-rezistant clinical isolates of Acinetobacter spp.: co-existence with OXA-58 in multipl centres. J Antimicrob Chemother 2006;58:537-542.
- [50] Dal T, Dal MS, Ağır İ. Acinetobacter baumannii'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. Van Tıp Dergisi 2012;19(3):137-148.
- [51] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen. Clinical Microbiology Reviews 2008;21(3):538-582.
- [52] Ersavaş H. Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonlarının Çoğul İlaç Dirençli Acinetobacter Baumanni Suşlarına İn-vitro Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, U Tezi, Isparta, 2009.
- [53] Berezin BE, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. Clinical Microbiology Reviews 1996;9:148-65.
- [54] Ayşe Wilke Topçu, Söyletir G, ve ark. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Nobel Tıp Kitabevleri 2008:168;2195-2201.
- [55] Aktaş F. Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi, s: 221-52. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (ed), Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. 2012, 2. baskı.

Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

- [56] Jawad A, Hawkey PM, Herigate J. Description of leeds Acinetobacter medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important Acinetobacter spp. and comparison with Herrellea agar and Holton's agar. J C Microbiol 1994;13:2353-8.
- [57] Allen DM, Hartman BJ. Acinetobacter species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;2:2632-2636.
- [58] Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev. 1996;9:148-65.
- [59] Karagöl Ç. Hastane Kökenli Acinetobacter Baumannii İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları Ve İmipenem Dirençli İzolatların Tiplendirilmesi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Umanlık Tezi Edirne, 2008.
- [60] Yıldırım Mİ. Sefaperazon-sulbaktam, İmipenem ve Sefepimin Antibiyoterapi Etkinliklerinin ÇİD ve Duyarlı A. Baumannii İle Oluşturulan Deneysel İkili Apse Modelinde Karşılaştırılması. TÜTF Klinik Bakteriyoloji ve EH Anabilim Dalı, U Tezi, Edirne, 2006.
- [61] Özlü N. Hastanemizde İzole Edilen Acinetobacter Baumannii Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2007.
- [62] Spencer RC. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.

1996;15:281-285.

- [63] Kaul R, Burt J, Cork L et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996;174:1279-87.
- [64] Lisa L. Maragakis and Trish M. Perl. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis* 2008;46:1254-62.
- [65] Glew RH, Moellering RC Jr, Kunz LJ. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:79-97.
- [66] Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou ML. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.: An increasing problem. *J Hosp Infect* 1991;18(suppl A):250-55.
- [67] Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4114-4.
- [68] Akalın H, Özakın C, Kahveci F, ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. *Flora* 1999;4(4):253-7.
- [69] National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Reports, data summary from January 1992 through June 2004, issued Oct 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-485.
- [70] Yoon YK, Lee J, et al. Clinical significance of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from central venous catheter tip cultures

in patients without concomitant bacteremia. *Scand J Infect Dis.* 2013;19.

- [71] Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore).* 1995;74:340-349.
- [72] Allen DM, Wong SY. *Acinetobacter*: A perspective. *Singapore Med J.* 1990;31:511-514.
- [73] O'Connell CJ, Hamilton R. Gram-negative rod infections: 2. *Acinetobacter* infections in general hospital. *N Y State J Med.* 1981;81:750-753.
- [74] Ünal S, Rodriguez JAG. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2005;53:265-271.
- [75] Eser ÖK, Ergin A, Haşçelik G. Antimicrobial resistance and existence of metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter* species isolated from adult patients. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43:383-390.
- [76] Sümer Ş, Dikici N. Kolistin. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2010;9(4):182-187.
- [77] Öncül O. Kolistin: Endikasyon ve Klinik Kullanımı. *ANKEM Derg*, 2012;26(2):12-18.
- [78] Falagas EM, Kasiakou KS. Colistin: The Revival of Polymyxins for The Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2005;40:1333-41.
- [79] Hancock REW, Falla T, Brown MH. Cationic bactericidal peptides. *Adv MicrobPhysiol* 1995;37:135-175.
- [80] Kleinkauf H, Dohren H von. Peptide antibiotics, B- lactams and related compounds. *Crit Rev Biotechnol* 1998;8:1-32.

- [81] Perlman D, Bodansky M. Biosynthesis of peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem* 1971;40:449-464.
- [82] Inderlied CB, Lancero MG, Young LS. Bacteriostatic and bactericidal in-vitro activity of meropenem against clinical isolates, including *Mycobacterium avium* complex. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:85-99.
- [83] Hall LMC, Livermore DM, Gur D, et al. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-1644.
- [84] Martin AR. Antibacterial Antibiotics. In: Delgado JN, Remeks WA (eds). *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 10 ed Lippincott, Raven, 1998;253-325.
- [85] Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Giamarellou H. In vitro interaction of DX-8739, a new carbapenem, meropenem and imipenem with amikacin multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:287-291.
- [86] Colistin. In: O'Neil MJ, Smith A, Haeckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA (eds). *An Encyclopedia of Chemical, Drugs and Biologicals*. 13. Ed. Merck and Co, Inc. Whitehouse Station, NJ, 2001;433-434.
- [87] Ware M. Colistin Sulphomethate Sodium. In: *British Pharmacopoea*. London, 1968;182-183.
- [88] Schwartz BS, Warren MR, Barkley FA, et al. Microbiological and pharmacological studies of colistin sulphate and sodium colistinmethanesulfonate. *Antibiot Annu* 1960;7:41-60.
- [89] Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and

for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:50-4.

- [90] Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:592-7.
- [91] Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279-91.
- [92] Çiğdem Bal Kayacan. Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik Ve Farmakodinamik Özellikleri, Bölüm III, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2008;262-263.
- [93] Keith S. Kaye, Donald Kaye. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin), Chapter 32; Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Elsevier, United States, 2010; p. 469.
- [94] Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients, *Ann Intensive Care* 2011;1(1):30.
- [95] Timurkaynak F, Can F, Azap OK. In vitro activities of nontraditional antimicrobials alone or in combination against multidrugresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *J Agents* 2006; 27(3): 22.
- [96] Li J, Nation LR, Milne WR, et al. Evaluation of colistin as an agent againsts multiresistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:11-25.
- [97] Hancock REW, Chapple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1317-1323.

- [98] Gough M, Hancock REW, Kelly NM. Antiendotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996;64:4922-4927.
- [99] Özer EP. Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin (colistimethate) Kullanımı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2015.
- [100] Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, et al. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4503-5.
- [101] Volkow-Fernandez P, Rodriguez CF, Cornejo-Juarez P. Intravesical colistin irrigation to treat multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* urinary tract infection: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6(1):426.
- [102] Michalopoulos A, Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010;38:81-8.
- [103] Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant gram negative bacteria: a prospective study. *R Med* 2008; 102(3): 407-12.
- [104] Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *J Infect Dis* 2010; 51(11): 1238-44.
- [105] Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis P. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *C Microbiol Infect* 2010; 16(8): 1230-6.

- [106] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-84.
- [107] Rodriguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:908-13.
- [108] Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4916-7.
- [109] Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras SK, et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006;4:138-46.
- [110] Hoeprich PD. The polymyxins. *Med Clin North America* 1970;54:1257-1265.
- [111] Boisson M, Gregoire N, Couet W, et al. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 2013;79:200-208.
- [112] Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, et al. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):504-7.
- [113] Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin, *BMC Infect Dis* 2005;5(1):1.
- [114] Pogue JM, Lee J, Marchaim D et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system, *Clin Infect Dis* 2011;53(9):879-84.

- [115] Lewis JR, Lewis SA. Colistin interactions with the mammalian urothelium. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C913-22.
- [116] Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1724-8.
- [117] McLaren G, Spelman D. Colistin, an overview. UpToDate Online, Erişim tarihi: 18.3.2016
- [118] Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, et al. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970;72:857.
- [119] Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7:434.
- [120] Tan CH, Li J, Nation RL. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3413-5.
- [121] Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series, *Respir Med* 2009;103(5):707-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11..>
- [122] Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria, *J Anti Chem* 2010; 65(12): 2645-9.
- [123] Şentürk A. Tigesiklinin tek başına ve kolistin sülfat, sülbaktam ve levofloksasin ile kombinasyon halinde *Acinetobacter baumannii* suşları

üzerine antibiyotik sonrası etkisinin araştırılması(tez) İstanbul: İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.

- [124] Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al. Resistance to colistin in acinetobacter baumannii associated mutations in the Pmrab two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(9): 3628-34.
- [125] Noone A, O'Brain SJ. National surveillance of hospital-acquired infection- can performance indicators be developed. *J Hosp. Infect* 1977;37:85-8.
- [126] Cavalcante SS, Mota E, Silva LR, et al. Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:438-45.
- [127] Hacımustafaoğlu M. Pediatriye hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunma. *ANKEM Derg* 2004;18:148-53.
- [128] Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, et al. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2007;53:87-92.
- [129] Willke A, Gündeş SG. Türkiye'de enfeksiyon kontrol programları ve uygulamaları. *Aktüel Tıp Dergisi* 2001;6:1-6.
- [130] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infections in critically ill patients. *JAMA* 1994;20:1598-1601.
- [131] McEachern R, Campbell GD Jr. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:761-79.
- [132] Gray J, Gossain S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 4: 416-21.

- [133] Elward AM, Yogaraj JS, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 2002; 110(3): 481-5.
- [134] Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the northern territory of Australia. *Clin Infect Dis*. 1992;14:83-91.
- [135] Lortholary O, Fagon J-Y, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:790-796.
- [136] Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 2):62-69.
- [137] Yıldızdaş D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator associated pneumoniae in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine and omeprazole. *J Crit Care* 2002;17:240-45.
- [138] Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, et al. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatrica* 2009;98:1294-1299.
- [139] Mireya UA, Martí PO, Xavier KV, et al. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care units. *J Infect*. 2007;54:212-20.
- [140] Bonten MJ, Bergmans DC, Mayhall CG. Nosocomial pneumonia. Hospital epidemiology and infection control. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 1999; pp. 211-38.
- [141] Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108:1-16.

- [142] Fagon JY, Chastre J, Domart Y. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *A J Care Med* 1989; 139: 877-84.
- [143] Polin RA, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infectious diseases* 2003;4:81-89.
- [144] Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, et al. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Annals of Internal Medicine* 1999;131:340-347.
- [145] Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, et al. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *A. J Infection Control* 2005;33:157-161.
- [146] Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, et al. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control* 2001;29:152-57.
- [147] Prelog M, Schiefecker D, Fille M, et al. Acute nosocomial urinary tract infection in children. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1019-23.
- [148] Matlow AG, Wray RD, Cox PN, et al. Nosocomial urinary tract infections in children in a pediatric intensive care unit: a follow-up after 10 years. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:74-7.
- [149] Corbella N, Pujol M, Ayats J, et al. Relevance of Digestive Tract Colonization in the Epidemiology of Nosocomial Infections Due to Multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996;23:329-34.
- [150] Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia Due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Clinical Findings, and Prognostic Features. *Clin*

Infect Dis 1996;22:1026-32.

- [151] Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, ve ark. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg, 2010;24(1):28-33.
- [152] Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg, 2011;25(1):35-41. doi:10.5222/ankem.201.
- [153] Özdem B, Gürelık FÇ, Çelıkbilek N, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili, Mikrobiyol Bul, 2011;45(3):526-34.
- [154] Yavuz MT, Şahin İ, Behcet M, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2006;20(2):107-10.
- [155] Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009;69(14):1879-1901.
- [156] Walker B, Barrett S, Polasky S, et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science*. 2009;325:1345-1346.
- [157] Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care* 2006;10(1):R27. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3995> PMID:16507149 PMCID:1550802.
- [158] Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, et al. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E), *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):811-821. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.5.811> PMID:17914915.

- [159] Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagnosis Microbiology and Infectious Disease* 2012; 74: 213-23.
- [160] Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al, Apisarnthanarak A. and INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American Journal of Infection Control* 2012;40:396-407.
- [161] Balkhy HH, Bawazeer MS, Katta RF. Epidemiology of acinetobacter spp.-associated healthcare infections and colonization among children at a tertiary-care hospital in Saudi Arabia: a 6-year retrospective cohort study. *J Clin Inf Dis* 2012; 31(10): 2645-51.
- [162] Xia W, Chen Y, Mei Y, et al. Changing trend of antimicrobial resistance among pathogens isolated from lower respiratory tract at a university-affiliated hospital of China 2006-2010. *J Thorac Dis*, 2012;4(3):284-91.
- [163] Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg*, 2010;24(4):215-19.
- [164] Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy* 2008;52:351-2.
- [165] Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst Fibros* 2005;4(2):149-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.02.003> PMID:15886070.
- [166] Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill

patients, Crit Care 2003;7(5):78-83. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2358>.

- [167] Yun Cai, Dong Chai, Rui Wang, et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2012;67:1607-1605.
- [168] Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic Review And Meta-Analysis Of In Vitro Synergy Of Polymyxins And Carbapenems. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013;57: p. 5104-5111.
- [169] Roger L Nation, Jian Li, Otto Cars, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. Lancet Infectious Diseases 2015;15:225-34.
- [170] Akalın H. Kolistin. ANKEM dergisi 2007;21(Ek 2):26-28.
- [171] Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series, Respir Med 2009;103(5):707-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11>.
- [172] Karlı A, Paksu MS, Karadağ A, ve ark. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2013;12:32.
- [173] Törün SH, Aktürk H, Çalışkan B, ve ark. Pediyatrik hastalarda kolistin kullanımı. ANKEM Derg 2011; 25: 8.
- [174] Diana F. Florescu, Fang Qiu, Megan A. et al. What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta- Regression. Clin Infect Dis 2012;54(5):670-680.
- [175] Karbuş A, Özdemir H, Yaman H, ve ark. The use of colistin in critically ill

children in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):e19-24.

[176] Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, et al. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):14.

[177] Cantay B. Prematüre Yenidoğanlarda Kolistin Etkinliği ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş 2016.



ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Malatya'nın Arguvan ilçesine bağlı Gökağaç köyünde doğdum. İlköğrenimimi Gökağaç köyü ilköğretim Okulu'nda, orta öğrenimimi Malatya Atatürk Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Malatya Lisesi'nde tamamladım.

1994 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girerek 2002 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. Pratisyen hekim olarak 2002 yılında göreve başladım. Malatya ve Balıkesir illerinde pratisyen hekim olarak sağlık ocağı, devlet hastaneleri acil servisleri ve 112 acil sağlık hizmetleri birimlerinde çalıştım.

Eylül 2012 tarihinden itibaren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Halen bu görevime devam etmekteyim.