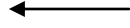


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ACİNETOBACTER SPP. KAYNAKLI
VENTİLATOR İLİŞKİLİ PNÖMONİ OLGULARININ TANISINDA OPSONİK
AKTİVİTENİN ARAŞTIRILMASI**

ASİYE KARAKULLUKÇU

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÖKHAN AYGÜN**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Programında Doktora öğrencisi Asiye KARAKULLUKÇU tarafından Prof.Dr.Gökhan AYGÜN'ün danışmanlığında hazırlanan “Yoğun Bakım Ünitelerinde Acinetobacter spp. Kaynaklı Ventilator İlişkili Pnömoni Olgularının Tanısında Opsonik Aktivitenin Araştırılması” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 29/11/2016 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof.Dr.Mustafa SAMASTI
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Jüri-Danışman

Prof.Dr. Gökhan AYGÜN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof.Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof.Dr. Yalın DİKMEN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı



Jüri

Doç.Dr.Uluhan ŞİLİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ASİYE KARAKULLUKÇU



İTHAF

Sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Bilim Dalı'ndaki öğrenimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle beni her daim yönlendiren, yardımlarını ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarım sırasında değerli vaktini harcayan, bilimsel desteğini sunan ve öğrencisi olmaktan her daim gurur duyduğum değerli danışmanım ve değerli kürsü başkanımız Prof. Dr. Gökhan AYGÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa SAMASTI'ya, Prof. Dr. Müzeyyen Mamal TORUN'a, Prof. Dr. Ömer KÜÇKBASMACI'ya, Prof. Dr. Fatma KÖKSAL'a, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ'ye, Doç. Dr. Sevgi ERGİN'e, Doç. Dr. A. Suat SARIBAŞ'a, Doç. Dr. Pelin YÜKSELE'e, Yard. Doç. Dr. Erdal POLAT'a ve PhD. Serda KANTARCIOĞLU'na ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Akademik kimliğimin oluşmasında büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK'e ve Prof. Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında her daim destek olan ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ'ye ve Uzm. Dr. Mert Ahmet KUŞKUCU'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın büyük bir ilgi ve titizlikle gerçekleşmesini sağlayan, yoğun bakım ünitesinin kapılarını sonuna kadar açan, emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yalım DİKMEN'e, Doç. Dr. Tuğhan UTKU'ya ve Uzm. Dr. Seval ÜRKMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın klinik örneklerinin toplanmasında, hastaların klinik verilerinin değerlendirilmesinde büyük emeği olan, gece gündüz demeden her daim yardımcı olan Uzm. Dr. Mustafa AKKER'e çok teşekkür ederim.

Çok yoğun bir merkez olmasına rağmen tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen ve laboratuvarlarının kapılarını ardına kadar açan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zafer BAŞLAR'a, tıbbi biyolog Melike AKTAŞ'a ve tıbbi laborant Nurcan BİLİCİ'ye ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince yardımlarını ve hoşgörülerini esirgemeyen tüm mikrobiyoloji kürsü çalışanlarına ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi mensuplarına teşekkür ederim.

Varlıklarıyla bana güç veren ve her ne olursa olsun daima yanımda olan, yaşam kaynağım, sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40105

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Etiyolojik Ajanlar.....	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.5.1. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.5.2. Endotrakeal Aspirasyon (ETA).....	10
2.1.5.3. Bronkoalveoler Lavaj (BAL)	11
2.1.5.4. Bronkoskopik Korunmuş Fırça (BKF) Yöntemi.....	12
2.1.5.5. Histopatolojik metotlar.....	12
2.2. ACİNETOBACTER TÜRLERİ	13
2.2.1. Tarihçesi.....	13
2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikleri	13
2.2.3. Patogenezi ve Virülansı	14
2.2.3.1. Polisakkarit Kapsül	14
2.2.3.2. Dokulara Yapışma ve Hasar Oluşturma.....	15
2.2.3.3. Lipopolisakkarit ve Enzimleri.....	16

2.2.3.4. Biyofilm Oluşturma	16
2.2.3.5. Demir Kazanım Mekanizmaları	16
2.2.3.6. Quorum Sensing	17
2.2.4. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	19
2.2.4.1. Hastane Kaynaklı Salgınlar	19
2.2.4.2. Toplum Kaynaklı Salgınlar	21
2.2.4.3. Mevsimsel Değişiklikler	22
2.2.4.4. Afetler	22
2.2.4.5. Askeri Personel	22
2.2.5. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları	23
2.2.5.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları	23
2.2.5.2. Bakteriyemi	25
2.2.5.3. Deri - Yumuşak Doku ve Kemik Enfeksiyonları	25
2.2.5.4. Menenjit	25
2.2.5.5. Diğer Enfeksiyonları	26
2.2.6. Antibiyotik Direnci	26
2.3. ANTİKORLAR, KOMPLEMAN SİSTEMİ VE OPSONİZASYON	28
2.3.1. Antikorlar	28
2.3.2. Kompleman Sistemi	29
2.3.3. Opsonizasyon ve Fagositoz	30
2.3.3.1. Opsonik Aktivitenin Laboratuvar Değerlendirilmesi	33
2.3.3.2. Fagositik İşlevlerin Laboratuvar Değerlendirilmesi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI	34
3.1.1. Hasta Grubu	34
3.1.2. Kontrol Grupları	34
3.2. CPIS ve APACHE II SKORU HESAPLAMA	35
3.3. VİP HIZI VE MEKANİK VENTİLASYON KULLANIM ORANLARI	35
3.4. KÜLTÜRLERİN MİKROBİYOLOJİK İNCELEMESİ	35
3.4.1. ETA/BAL Kültürü	35
3.4.2. Kan Kültürü	36
3.4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	36

3.5. OPSONİK AKTİVİTE TESTİ.....	37
3.5.1. Kan Örneklerinin Toplanması.....	37
3.5.2. Lökosit Süspansiyonunun Hazırlanması.....	37
3.5.3. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması	37
3.5.4. Opsonizasyon	37
3.6. LÖKOSİT İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
3.6.1. Phagotest	39
3.6.1.1. Phagotest Kurulumu ve Yapılışı	39
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. CPIS Değerlendirmesi ve Sonuçları	42
4.2. Kültür Sonuçları.....	46
4.3. Antibiyogram Sonuçları.....	47
4.4. Opsonik Aktivite ve Phagotest Sonuçları	47
4.5. ROC Eğrisi Analiz Sonuçları.....	51
5. TARTIŞMA	55
KAYNAKLAR	62
FORMLAR	77
ETİK KURUL KARARI	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Türkiye'de YBÜ tiplerine göre ventilatör kullanım oranları, 2014.....	3
Tablo 2-2: Türkiye'de YBÜ tiplerine göre VİP Hızları, 2014	3
Tablo 2-3: YBÜ'deki VİP olgularında mortalite ve insidans oranları.....	4
Tablo 2-4: CPIS parametreleri ve puanlamaları	9
Tablo 4-1: <i>Acinetobacter baumannii</i> kaynaklı VİP ve kolonize hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	44
Tablo 4-2: Hasta grubunun bulundukları yoğun bakım ünitelerine göre dağılımları	45
Tablo 4-3: Yoğun bakım ünitelerine göre VİP hızı ve MV kullanım oranları	46
Tablo 4-4: Solunum yolu örneklerinden izole edilen diğer mikroorganizmaların hasta sayılarına göre dağılımları	47
Tablo 4-5: Ortalama Opsonik Aktivite Değerleri	48
Tablo 4-6: Test eşik değerine göre <i>Acinetobacter baumannii</i> pozitif ve negatif hastaların dağılımı	51
Tablo 4-7: Testi eşik değerine göre ventilatör ilişkili pnömoni olgularının kontrol grubu ve kolonize hastalar ile dağılımı	52
Tablo 4-8: Opsonik aktivite test eşik değerine göre grupların değerlendirilmesi.....	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: APACHE II skoru sistemi	7
Şekil 2-2: <i>Acinetobacter baumannii</i> OmpA'nın patogeneze olan katkıları	15
Şekil 2-3: <i>Acinetobacter baumannii</i> ve konak arasındaki dinamik etkileşimin özeti (78)	18
Şekil 2-4: 1999-2011 yılları arası PubMed'de yayımlanan <i>Acinetobacter baumannii</i> çalışmalarının seyri (99)	21
Şekil 2-5: Türkiye geneli <i>Acinetobacter baumannii</i> karbapenem ve kolistin direnç oranları, 2014 (20)	27
Şekil 2-6: Dünyada karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> dağılımı (110)	28
Şekil 2-7: Antikorun şematik yapısı (140)	29
Şekil 2-8: Komplemanın fagositoza ve opsonizasyona etkisi (142)	30
Şekil 2-9: Antikor-antijen bağlanması (144)	31
Şekil 2-10: Opsonizasyonun Şematik Gösterimi (144)	32
Şekil 3-1: Opsonik aktivite testinde örnekleri hazırlama işlemi	38
Şekil 3-2: Periferik yayma preparatlarının hazırlanması	38
Şekil 3-3: Tipik nokta grafiği FSC/SSC, granülosit (a) ve monosit (b) kapıları	40
Şekil 4-1: Hasta grubu dağılımı	43
Şekil 4-2: CPIS sonuçlarına göre hastaların gruplandırılması	43
Şekil 4-3: <i>Acinetobacter baumannii</i> 'ye karşı opsonik aktivitesi yüksek olan hastalarda nötrofillerin fagositozu	48
Şekil 4-4: <i>Acinetobacter baumannii</i> 'ye karşı opsonik aktivitesi düşük olan hastalarda fagositoz olmayan bakteriler	49
Şekil 4-5: Phagotest ölçümleri 1	50
Şekil 4-6: Phagotest ölçümleri 2	50
Şekil 4-7: <i>Acinetobacter baumannii</i> pozitif ve negatif hastaların ROC eğrisi analizi ve sonuçları	51
Şekil 4-8: Ventilator ilişkili pnömoni olgularının kontrol grubu ve kolonize hastalar ile ROC eğrisi analizi ve sonuçları	52
Şekil 4-9: Ventilator ilişkili pnömoni ve kolonize hastaların ROC eğrisi analizi	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

YBÜ : Yoğun bakım üniteleri

MV : Mekanik ventilasyon

VİP : Ventilatör ilişkili pnömoni

ETA: Endotrakeal aspirasyon

BAL: Bronkoalveoler lavaj

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

PSB= BKF : Protected Specimen Brush, Bronkoskopik Korunmuş Fırça

FITC: Floresein izotiyosiyanat

ETT: Endotrakeal Tüp

GİS: Gastrointestinal Sistem

SSS: Santral Sinir Sistemi

NG: Nazogastrik

i.v: İntravenöz, Damar içi

MİK: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

FI: Fagositik İndeks

PCR: Polymerase Chain Reaction, Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RAPD: Random Amplified Polymorphic DNA, Rastgele Çoğaltılmış Polimorfik DNA

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ÜSY: Üst Solunum Yolu

KİB: Kafa İçi Basıncı

PEEP: Positive End- Expiratory Pressure, Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

HIV: Human Immunodeficiency Virus, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

CDC: Centers for Disease Control and Prevention, Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri

CPIS: Clinical Pulmonary İnfection Score, Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru

NNIS: National Nosocomial İnfection Surveillance, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

NHSN: National Healthcare Safety Network, Ulusal Sağlık Güvenlik Ağı

GKS: Glaskov Koma Skoru

PPV: Pozitif Prediktif Değer

NPV: Negatif Prediktif Değer

ROC: Receiver Operating Characteristic, Alıcı İşletim karakteristik

ÖZET

Karakullukçu A. Yoğun Bakım Ünitelerinde *Acinetobacter* spp. Kaynaklı Ventilatör İlişkili Pnömoni Olgularının Tanısında Oponik Aktivitenin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2016.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane enfeksiyonlarının başında gelmektedir. Günümüzde VİP tanısı klinik ve mikrobiyolojik yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla konulmaktadır, fakat VİP için hâla altın standart olarak kabul edilmiş bir tanı yöntemi yoktur. Çalışmada, bu soruna çözüm olabilecek bir yöntem geliştirmek amacıyla, oponik aktivite testinin VİP tanısındaki yeri araştırıldı. Çalışmaya, etken olarak en sık izole edilen ve mortalitesi en yüksek olan patojenlerden *Acinetobacter baumannii* kaynaklı VİP olguları alındı. *A. baumannii* kaynaklı VİP şüpheli 50 hasta CPIS (Akciğer Pulmoner Enfeksiyon Skoru) kriterlerine göre değerlendirildi ve 33 (%66) hasta VİP tanısı alırken, 17 (%34)'si *A. baumannii* kolonizasyonu olarak saptandı. VİP şüpheli 50 hasta ve pozitif/negatif kontrol grubundan 102 hasta olmak üzere toplam 152 olgunun *Acinetobacter* türlerine karşı oluşan oponik aktivite değerleri konvansiyonel yöntemlerle ölçüldü. Tüm olguların ölçülen oponik aktivite değerleri, CPIS referans test alınarak, ROC (Alıcı İşletim karakteristik) eğrisi analiziyle istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, oponik aktivite testi VİP etkeni olan *A. baumannii* bakterisini belirlemede %95 duyarlılık ve %91,7 özgüllüğe sahip A kategorisinde mükemmel bir test olarak saptanırken (%95 Ref.Ara., 0,955-0,997; ROC alanı, 0,976), testin enfeksiyon kolonizasyon ayırımında ise yeterli olmadığı görüldü (ROC alanı, 0,553).

Sonuç olarak, oponik aktivite testinin *Acinetobacter* spp. kaynaklı VİP olgularının tanısında kullanılabilecek bir yöntem olduğunu ve testin enfeksiyon kolonizasyon ayırımındaki yerini araştırmak için daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter* spp, Ventilatör İlişkili Pnömoni, Oponik Aktivite, Hızlı Tanı, Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40105

ABSTRACT

Karakullukçu A. Investigation of Opsonic Activity in Diagnosis of *Acinetobacter* Ventilator Associated Pneumonia in Intensive Care Units. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Microbiology. Doctoral Thesis. İstanbul. 2015.

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most common nosocomial infections in intensive care units (ICU). Today, VAP is usually diagnosed using a combination of clinical and microbiological methods, but there are still no true "gold standard" methods. The aim of this study was to investigate the role of opsonic activity in diagnosis of VAP. *Acinetobacter baumannii* is the most frequent cause and has the highest mortality rate of VAP in ICU. 50 patients with clinically suspected *A. baumannii* VAP were evaluated according to CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) criteria. 33 (66%) patients were diagnosed with VAP, 17 (34%) patients were considered to be colonized with *A. baumannii*. The opsonic activity of 152 patients, 50 suspected VAP patients and 102 positive/negative control patients, against *A. baumannii* were measured by conventional methods. CPIS was taken as the reference test and the all opsonic activity test results were analyzed statistically by ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis. According to the statistical analysis results, opsonic activity test was found to be an excellent test in the category A with 95% sensitivity and 91.7% specificity (%95 Ref.Range, 0.955-0.997; ROC area, 0.976) in identifying *A. baumannii* as an agent of VAP, whereas the test was not sufficient in discriminating infection from colonization (ROC area, 0.553).

As a result, we determined that opsonic activity can be used as a useful test in identifying of *Acinetobacter* VAP, and extensive prospective studies need be done to investigate the role of opsonic activity in discriminating infection from colonization.

Key Words: *Acinetobacter* spp, Ventilator Associated Pneumonia, Opsonic activity, Rapid Diagnosis, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 40105

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal (hastane kökenli) enfeksiyonlar, genellikle hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonra 10 gün içerisinde gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (1). Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde görülen nozokomiyal enfeksiyonların başında ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)'ler gelmektedir (2). VİP, entübasyon sırasında bir pnömoni tablosu olmayan ve mekanik ventilasyon (MV) uygulanan bir hastada, entübasyondan en az 48 saat sonra ortaya çıkan bir nozokomiyal pnömoni tablosudur (3). Özellikle hastane veya yoğun bakım ünitesinde artan yatış süresi ve yüksek mortaliteye ilişkili olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur (4,5). *Acinetobacter* türleri, hastaneye kabul edildikten 5-7 gün sonra meydana gelen geç başlangıçlı VİP'in en yaygın nedenidir ve yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidirler (6). *Acinetobacter* türlerinin özellikle entübasyon sırasında görülen nazofarengeal ve trakeostomi kolonizasyonu VİP olgularındaki gerçek sıklığını tahmin etmede zorluk çıkarmaktadır (7-9). VİP tanısında genellikle klinik kriterler, radyolojik bulgular, mikrobiyolojik yöntemler ve histolojik tetkikler birlikte kullanılmaktadır. Mikrobiyolojik incelemeler, özellikle endotrakeal aspirasyon (ETA) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) materyallerinin kantitatif kültürü ile yapılmaktadır (10). Ancak günümüzde VİP tanısı için altın standart bir yöntem yoktur (11). VİP olgularındaki tanı zorluğu ve kolonizasyon-enfeksiyon ayırımındaki yetersizlik, bu olgularda gereksiz antibiyotik kullanımına, antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonu riskinde, toksisitede ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır (12,13).

Çalışmada, *Acinetobacter* spp. kaynaklı VİP şüpheli olguların tanısında opsonik aktivitenin rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda en sık görülen hastane enfeksiyonudur. Entübasyon ve MV'nin bir komplikasyonu olan VİP, YBÜ'deki hastane enfeksiyonlarında ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Yüksek oranda mortaliteyle seyreden VİP, mortalitenin yanında hastanede yatış günü ve maliyet açısından da çok önemli bir sorunu teşkil etmektedir (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

VİP, hastane ilişkili enfeksiyonların %15'ini, YBÜ'de edinilen enfeksiyonların ise %27'sini oluşturmaktadır (14). Hastanın altta yatan medikal özellikleri VİP epidemiyolojisini etkileyen en önemli faktördür. Tanı amacıyla kullanılan teknik yaklaşımların da epidemiyolojide rolü büyüktür (15). Oldukça önemli bir epidemiyolojik parametre olan hastalığın gelişme zamanına göre; MV'nin ilk 4 günü içerisinde gelişen VİP erken olarak kabul edilip genellikle toplum kökenli ve direnç oranları daha düşük mikroorganizmalarla gelişirken (*Streptococcus pneumoniae* veya *Haemophilus spp.*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* gibi), beş gün veya daha sonra gelişen VİP ise geç dönem olarak tanımlanıp daha çok çoklu ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalarla (metisiline dirençli *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) gelişir ve bu hastalarda mortalite ve morbidite erken başlangıçlı VİP'e nazaran daha yüksek, MV süresi, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi daha uzun olmaktadır (4,16). MV uygulanan hastalarda her gün için kümülatif VİP gelişme riski %1 civarındadır ve bu risk hastanelerdeki diğer servislere göre YBÜ'de daha yüksektir. VİP ölüm oranı da diğer birimlerde MV uygulanan hastalara göre YBÜ'de 2-10 kat daha fazla görülmektedir. Ülkemizde VİP gelişiminin MV süresini ortalama 10 gün, YBÜ'de kalış süresini ise 6,5 gün uzattığı bildirilmektedir (17-19). Türkiye'de YBÜ'ne göre ventilatör kullanım oranları ve VİP hızları Tablo 2-1 ve Tablo 2-2'de verildiği gibidir (20).

Tablo 2-1:Türkiye'de YBÜ tiplerine göre ventilatör kullanım oranları, 2014

<u>YBÜ Tipi</u>	<u>Hastane Sayısı</u>	<u>Ventilatör Günü</u>	<u>Hasta Günü</u>	<u>A.G.O</u>
Acil YBÜ	14	6425	15580	0,41
Anestezi Reaminasyon	180	456956	728576	0,63
Beyin Cerrahi	36	25018	84333	0,33

YBÜ; Yoğun bakım üniteleri, A.G.O; Ağırlıklı genel ortalama

Tablo 2-2: Türkiye'de YBÜ tiplerine göre VİP Hızları, 2014

<u>YBÜ Tipi</u>	<u>Hastane Sayısı</u>	<u>VİP Sayısı</u>	<u>Ventilatör Günü</u>	<u>A.G.O</u>
Acil YBÜ	14	37	6425	5,8
Anestezi Reaminasyon	180	3467	456956	7,6
Beyin Cerrahi	36	343	25018	13,7

YBÜ; Yoğun bakım üniteleri, VİP; Ventilatörle ilişkili pnömoni, A.G.O, Ağırlıklı genel ortalama

VİP, ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) olgularında da yaygın bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Yapılan bir çalışmada VİP olan hastaların %23'ünde ARDS geliştiği bildirilmiştir (21). Bronkoskopik korunmuş fırça (BKF) ve BAL yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, ARDS'si olan hastalarda VİP oranı %55 bulunurken, ARDS'si olmayan hastalarda ise bu oran % 28 olarak saptanmıştır (22).

Tablo 2-3: YBÜ'deki VİP olgularında mortalite ve insidans oranları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	İnsidans %	Mortalite Oranı %	Tanı Kriteri
Salata (23)	51	41	76	Klinik-Otopsi
Craven (24)	233	21	55	Klinik
Fagon (25)	567	9	71	PSB
Torres (26)	322	24	33	Klinik-PSB
Baker (27)	514	5	24	PSB/BAL
Fagon (28)	1118	28	53	PSB/BAL
Timsit (29)	387	15	57	PSB/BAL
Cook (5)	1014	18	24	PSB/BAL-Klinik
Tejada Artigas (30)	103	22	44	PSB

YBÜ; Yoğun bakım üniteleri, VİP; Ventilatörle ilişkili pnömoni, PSB; Bronkoskopik korunmuş fırça, BAL; Bronkoalveoler lavaj,

Yapılan bir çok çalışmada, YBÜ'deki VİP olgularında mortalite oranlarının %24 ile %76 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 2-1). VİP olgularındaki mortalite oranları etken olan bakteri tipine göre de değişmektedir. Gram-negatif çomak ile oluşan VİP, Gram-pozitif kokların sebep olduğu VİP'den daha mortaldir. Yapılan bir çalışmada *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerin etken olduğu VİP'te mortalite oranı %87 olarak saptanırken, diğer organizmaların etken olduğu VİP'te mortalite oranı %50 bulunmuştur (31).

2.1.2. Patogenez

VİP, her ne kadar ventilatör ilişkili olarak tanımlansa da asıl neden ventilatörün kendisi değildir. VİP gelişiminde birden fazla mekanizma söz konusudur ve en önemli etken ise mukosilyer aktivite gibi doğal savunma bariyerlerinin endotrakeal tüp (ETT) vasıtası ile baypas edilmesi, böylece steril olmayan üst solunum yollarında yer alan mikroorganizmaların steril olan alt solunum yollarına mikroaspirasyonlar yolu ile kolayca geçebilmesidir (32). Hastanın entübe edilmesiyle orafarenks ve trakea arasındaki doğal bariyerlerin bozulup, ETT kafı ile vokal kordlar arasındaki subglottik alanda biriken kontamine sekresyonun alt solunum yollarına sızarak bakteri girişini kolaylaştırması hastalığındaki en büyük etkidir. MV uygulanan özellikle geç dönem VİP hastalarında, mide ve gastrointestinal sistem (GİS) ile orofarengeal ve trakeal hava yolu patojenler için kaynak olmaktadır. Gastrik pH>3,5 olduğunda, Gram-negatif bakterilerin gastrik kolonizasyonunda ileri derecede artış ve kaf çevresinde biriken

kontamine sekresyonların alt hava yollarına ilerlemesi sonucu VİP gelişebilmektedir. Trakeabronşiyal kolonizasyonun yaklaşık %25-40'ı mide kaynaklıdır (33,34). Genel olarak VİP gelişen hastaların çoğunda önceden trakeal kolonizasyon olduğu gösterilmiştir. Mide içeriğinin makroaspirasyonu, ventilatör devrelerinde kondanse olan sıvının hastanın hava yoluna drene olması, devrelerin doğru olmayan şekilde manüplasyonu, kontamine gereçlerle manuel ventilasyon/trakeal aspirasyon ve nebulizörlerin kontaminasyonu patojenlerin alt solunum yollarına ilerlemesine neden olan etkenlerdir. Özellikle bakterilerin gelişimi için bu devreler içerisinde biriken su çok uygun bir ortam olmaktadır. Patojenler için diğer kaynaklar ise paranazal sinüsler ve dental plaklardır. Komşuluk veya başka bir enfeksiyon odağından bakteriyemi sonucu hematogen yol ile invazyon ise VİP olgularında oldukça azdır (35).

Solunum destek tedavisinde kullanılan ventilatör devreleri, nemlendiriciler ve aspirasyon amaçlı kullanılan aspirasyon sondaları gerek çevreden gerekse işlemi yapan personelin elleri aracılığı ile kontamine olmaktadır. Hasta bakımı veren kişilerin elleriyle ve hasta bakımında kullanılan aletlerin kontaminasyonu sonucu patojenlerin hastaya taşınması ve taşınan bu patojenlerin hastada kolonize olması da VİP'de temel bulaş yollarından biridir (36).

2.1.3. Risk Faktörleri

Entübasyon, VİP gelişimindeki en önemli risk faktörüdür. Özellikle ETT'nin dış yüzeyinin bakteri içeren biyofilmle sarılması, kafın üzerinde kolonize sekresyonların birikmesi ve alt solunum yollarına ilerlemesi, ETT ve trakeal aspirasyona bağlı trakeobronşiyal yüzeyin travmatize olması VİP oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ventilatör devrelerinde nemlenme ve suyun birikmesi de bakteri kontaminasyonuna ve VİP gelişmesine neden olmaktadır. Aktif ısıtılmış nemlendiricilerin VİP riskini arttırdığı tam olarak kanıtlanmasa da, ısı-nem değiştiricilerin daha güvenilir oldukları ve 24-72 saat süreyle güvenle kullanılabileceği kabul edilmektedir. Kapalı aspirasyon sistemleri, daha düşük VİP riski taşımaktadır (37,38). VİP için diğer risk faktörleri ise travma, bilinci deprese eden santral sinir sistemi hastalıkları, eşlik eden solunum sistemi/kardiyovasküler morbidite, cerrahi girişimler, sırtüstü yatar pozisyonda enteral beslenme, sedatif/paralitik ilaç ve sistemik

antibiyotik kullanımıdır (39). VİP için bağımsız risk faktörleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir (15).

Tablo 2-2: VİP gelişimine neden olan risk faktörleri

Hastaya bağlı faktörler	Girişimlere bağlı faktörler	Diğer faktörler
Serum albumin <2.2g/7dl	H ₂ blokerler ± antasitler	Mevsim: Sonbahar, kış
Yaş>60 yıl	Paralitik/sedatif ilaçlar	
ARDS	>4 Ü kan ürünü verilmesi	
Koma, bilinç depresyonu	MV>2 gün	
KOAH	KİB monitörizasyonu	
Yanık, travma	PEEP	
Organ yetmezliği	Ventilatör devresinin sık değişmesi	
Hastalığın şiddeti	Reentübasyon	
↑ Volümde gastrik aspirasyon	NG tüp	
Gastrik kolonizasyon ve pH	Supin pozisyonu	
ÜSY kolonizasyonu	Entübe hastanın YBÜ’den transportu	
Sinüzit	Önceden antibiyotik kullanımı	

VİP; Ventilator ilişkili pnömoni, KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ARDS; Akut Respiratuar Distres Sendromu, ÜSY; Üst Solunum Yolu, MV; Mekanik Ventilasyon, KİB; Kafa İçi Basıncı, PEEP; Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı, NG; Nazogastrik, YBÜ; Yoğun Bakım Üniteleri)

Yüksek APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) II skoru da VİP için bağımsız risk faktörlerinden birisidir (40,41). APACHE II, yatışın ilk 24 saatinde hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösteren, fizyolojiye dayalı bir skarlama sistemidir (Şekil 2-1) (42). Yapılan bir çalışmada, APACHE II skoru VİP gelişmeyen hastalarda ortalama 16,4 olarak saptanırken, VİP gelişenlerde 22,0 olarak bildirilmiştir (43).

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

Şekil 2-1: APACHE II skarlama sistemi

2.1.4. Etiyolojik Ajanlar

VİP etiyolojisi, özellikle kullanılan tanı yöntemlerine, hasta popülasyonlarına, etkenlerin sıklığına, hastanelere ve YBÜ'ne göre farklılıklar göstermektedir. Günümüzde tanı yöntemleri gelişmesine rağmen VİP olgularının %50'sinde etken saptanamamaktadır. Bu durumun en önemli nedenleri, kültür öncesi alınan antibiyotik tedavisi ve entübasyon sonucu oluşan kolonizasyonlardır (3,4).

VİP olgularında etkenlerin %60 kadarını Gram-negatif patojenler oluştursa da %40-59 arası polimikrobiyaldir (25). YBÜ'de görülen VİP olgularından en sık izole edilen etkenler ise *Acinetobacter* spp. (%29,2), *Pseudomonas* spp. (%26,7), *Staphylococcus aureus* (%24,2), *Enterobacteriaceae* (%2.0) ve diğerleri (%3) olarak saptanmaktadır (13). Ancak hastaların klinik özellikleri, uygulanan MV'nin süresi ve

önceki antibiyotik tedavileri de etkeni belirleyici faktörlerdir. Antibiyotik kullanan hastaların %65'inde *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* etken iken, antibiyotik kullanmayan hastaların sadece %19'unda bu bakterilerin etken oldukları gösterilmiştir. Uzamış MV ve önceden antibiyotik kullanımının *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyon sıklığını arttırdığı bildirilmektedir (25).

VİP olgularında *Legionella* spp., anaeroblar, virüsler ve *Pneumocystis jirovecii* türleri oldukça nadir etkenlerdir. Anaerob bakteriler daha çok aspirasyon ve nekrotizan pnömonileri, akciğer absesi ve plevra pulmoner enfeksiyonları olan VİP olgularından izole edilmektedirler. Virüsler ise özellikle immün sistemi baskılanmış HIV (Human Immunodeficiency Virus, insan Immun Yetmezlik Virusu) pozitif hastalarda, hematolojik malignitelerde ve immünsüpresif tedavi alanlarda tespit edilmektedir (44).

2.1.5. Tanı

VİP'in klinik tanısında, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yeni gelişen pürülan sekresyon veya sekresyonda artış, lökositoz ile birlikte akciğer grafisinde infiltrasyonun ortaya çıkması veya infiltrasyonda ilerleme gibi belirti ve bulgular önemlidir. Entübe bir hastada, özellikle ateş ve lökositozun eşlik ettiği sepsisin klinik bulguları gelişmişse, pnömoni olup olmadığı araştırılmalıdır. Yoğun bakım hastasında özellikle pürülan sekresyon ve akciğer radyografisinde infiltrasyon varsa pnömoniden şüphe edilmelidir (45). Fakat otopsi veya histopatolojik inceleme sonuçlarının referans alındığı çalışmalarda, klinik bulgularla radyolojik bulguların kombinasyonunun bile nozokomiyal pnömoninin güvenilir tanısı için yeterli olmadığı bildirilmektedir (46,47).

Klinikte pnömoni olasılığını tahmin edebilmek ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilmek amacıyla CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score, Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru) kriterleri geliştirilmiştir. CPIS kriterleri hastanın ateş, lökositoz, trakeal sekresyon miktarı ve pürülansı, oksijenasyon (PaO_2/FiO_2), akciğer grafisi ve trakeal aspirat kültür sonuçları gibi altı parametrenin 0-12 arasında puanlandırılmasına dayanan bir tanı yöntemidir. VİP tanısı için CPIS puanının 6'nın üzerinde olması gerekmektedir. Tablo 2-4'de CPIS parametreleri ve puanlamaları verilmiştir. CPIS kriterlerinin pnömoni tanısını koymadaki duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir. Fakat CPIS kriterlerinin VİP tanısındaki

uygunluğunu sorgulayan çalışmalar mevcuttur (4,48-50). Yapılan bir çalışmada, CPIS>6 olması VİP ile ilişkili bulunmuştur ve duyarlılığı %60, özgünlüğü ise %59 olarak bildirilmiştir (51). CPIS kriterleri kullanılarak VİP tanısı konulan hastalara ayrıntılı tanı işlemlerinin yapıldığı başka bir çalışmada da olguların gerçekte sadece %42'sinin VİP olduğu belirlenmiştir (52).

Tablo 2-4: CPIS parametreleri ve puanlamaları

Parametreler	Puanlar		
	0	1	2
Ateş (° C)	36,5–38,4	38,5–38,9	≤36 ve ≥39
Kan lökosit seviyesi (mm ³)	4000–11,000	<4000, >11000	Artı band formları ≥ 500
Trakeal Sekresyon Miktarı	< 14+	≥14+	Artı prulan varsa
Oksijenasyon (PaO ₂ :FiO ₂ , mm Hg)	> 240 veya ARDS (+)	–	≤ 240 ve ARDS (-)
Akciğer Grafi Bulguları	İnfiltrasyon yok	Diffüz/düzensiz infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Trakeal aspirat kültür sonuçları	Patojenik bakteri kültürü ≤ 1 veya üreme yoksa	Patojenik bakteri kültürü >1+	Aynı patojenik bakteri gramda görülüyorsa >1

Günümüzde VİP için tek başına altın standart olarak kabul edilmiş bir tanı yöntemi yoktur (14). Son on yılda diagnostik uygulamalardaki gelişmelere rağmen halen VİP tanısında kolonizasyon ile enfeksiyon etkeninin ayırt edilebilmesi problem olmaktadır. Bu da bir yanda gereksiz antibiyotik kullanımına neden olurken diğer yanda tedavi gerektiren hastaların tedavisiz kalmasına neden olabilmektedir (53). Bu nedenle VİP tanısı değişik duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konulmaktadır. Ancak klinik olarak VİP tanısı

konulan hastaların %66'sında klinik ve mikrobiyolojik tanının uyuşmadığını bildiren çalışmalar da vardır (54).

Klinik tanının duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (55). Yapılan bir çalışmada klinik olarak VİP tanısı konulan hastaların %50'sinde VİP bulunmazken, gerçekten VİP olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'üne tanı konulamadığı görülmüştür (56). Tek başına klinik değerlendirmenin yeterli olmaması nedeniyle etkenin saptanması için laboratuvar yöntemlerinden yararlanmak gereklidir (18).

VİP tanısında kantitatif solunum sistemi örnekleri faydalıdır. Öncelikle hiçbir klinik bulgu olmadan örneklerin alınması ve izlenmesi uygun bir yaklaşım değildir. Özellikle son 72 saat içinde antibiyotik değişikliği yapılmamış veya antibiyotik başlanmamış bir hastadan alınan solunum sistemi örneğinde bakteri ürememesi pnömoni tanısını dışlamak için çok güvenilir bir bulgu olarak kabul edilmektedir (57,58). Tanıda yöntem seçimi ile ilgili tartışmalar sürmekle birlikte, invazif ve noninvazif teknikler VİP tanısında kullanıldığında morbitide ve mortalitede fark olmadığı bildirilmektedir (15).

Temelde en etkili yöntem akciğer dokusunun histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Ancak bu invaziv yöntem rutinden çok post-mortem çalışmalar için kullanılmaktadır (59).

2.1.5.1. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

2.1.5.2. Endotrakeal Aspirasyon (ETA)

Entübe hastaların çoğu birkaç gün içerisinde kolonize olduğundan kalitatif kültür bir anlam taşımamaktadır. Örnekler kantitatif kültür yapılmalıdır (4). ETA yöntemi, noninvaziv ve yarı-kantitatif bir tekniktir. ETA uygulaması YBÜ'de en sık kullanılan kolay, çabuk ve ucuz bir yöntemdir, günün her saatinde uygulanabilmektedir ve bronkoskop gerektirmez (19,39). ETA örneklerinin kültüründe, pürülan yapıdaki numune ekim öncesinde homojenize edilir ve kültür için çukulatamsı, %5 koyun kanlı, Mac-Conkey veya Endo agar kullanılır. Koloni sayımı için örnekler 1/10 ve 1/100 oranında dilüe edilerek çukulatamsı agara ekilirler. Ekim sonrası besiyerleri 37 °C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra mikrobiyolojik olarak değerlendirilir (60). ETA örneğinin mikroskopik incelenmesinde, büyük büyütme

alanında 10'dan fazla yassı epitel hücresinin görülmesi ve bakteri saptanmaması halinde kültürün yapılmaması ekonomik ve pratik bir yaklaşım olarak görülmektedir (61). Gram boyama ile baskın olan mikroorganizmalar belirlenmekte ve ampirik tedavi konusunda yardımcı olmaktadır. Gram boyama, tanı konulduktan sonra tedavinin seçiminde pratik bir yaklaşımdır (57). Salata ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ETA örneklerindeki lökosit ve bakteri yoğunluğu ile hücre içi mikroorganizmaların ve elastin fibrillerinin tanındaki yeri araştırılmış ve her alanda bir-beş veya daha yoğun bakteri varlığıyla elastin fibrillerin birarada saptanmasının VIP tanısında faydalı olduğu gösterilmiştir (23).

ETA örneklerinde, kültür eşik değeri 10^5 - 10^6 cfu/ml üzerinde olan üremeler anlamlı kabul edilmektedir ve enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır. Fakat önceden antibiyotik kullanımına ve bakteri yüküne bağlı olarak kültürlerin tanındaki değerinin değişmesi, bu yöntemin dezavantajlarından (19,39). Tanındaki duyarlılığı %38-82, özgüllüğü ise %72-85 olarak bildirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda ETA duyarlılığının %38-100, özgüllüğünün ise %14-100 arasında değişmesi VIP tanısında bu yönetime güvenilirliği zorlaştırmaktadır (51,58,62).

2.1.5.3. Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

BAL uygulaması invaziv ve kantitatif bir tekniktir. Bu yöntemde, fiberoptik bronkoskop ile ulaşılan subsegment alan (yaklaşık 1 milyon alveol) steril serum fizyolojikle (20-160 mL) yıkanır ve yıkama suyu geri alınarak örnek elde edilir. Daha az serum fizyolojinin kullanıldığı (20 mL) (mini BAL) veya yıkama sıvısının proksimale kaçarak kontamine olmasını engelleyen balon sistemlerinin kullanıldığı (korunmuş BAL) değişik uygulamaları da vardır. Çok geniş bir alanı tarayabilme imkanı sunması ve hızlı tanı koyma şansını yaratabilmesi avantajları arasındadır. Kontaminasyon riskinin giderilememesi, maliyetli olması ve uygulamadaki teknik zorluklar nedeniyle kullanım alanı çok geniş değildir. Ayrıca klinik olarak sorunlu hasta grubunda uygulanamamaktadır. KOAH, bronşiyolit, trakeobronşit olgularında BAL ile yanlış pozitif sonuç alınabildiğinden bu olgularda BKF yöntemi tercih edilmektedir (4,19,39,).

Genelde materyal olarak 100 mL kadar yıkama suyu elde edilir. Bu örnek laboratuvarında homojen hale getirilerek çalışılır. Ekimler %5 koyun kanlı, çukulatamsı

ve Mac-Conkey agarlara yapılır. BAL kültürlerinde 10^4 cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmektedir. Gram boyamada, tüm BAL örneği santrifüjlenir (2500 rpm iki dakika) ve sediment yayılıp kurutulularak boyanır. Uygun örnek açısından siliyalı epitel hücrelerinin %1'den fazla olmaması tercih edilir. Akridin oranj, May-Grünwald-Giemsa ile de boyama yapılmaktadır ve May-Grünwald-Giemsa yöntemi daha iyi sonuç vermektedir. Mikroskopide yaklaşık 100-300 hücre (nötrofil, alveoler makrofaj) sayılarak bu hücrelerin %2-5'inden fazlasında bakteri varlığının belirlenmesi VİP tanısında kullanılabilir. Ayrıca sayılan hücrelerin %50'den azı nötrofilse ve örnekler steril kalıyorsa bu verilerin de VİP olasılığını dışlayabileceği bildirilmektedir. BAL uygulamasının tanıdaki duyarlılığı %42-93, özgüllüğü ise %45-100 olarak saptanmıştır (60,63,64).

2.1.5.4. Bronkoskopik Korunmuş Fırça (BKF) Yöntemi

BKF yöntemi, invazif ve kantitatif bir kültür tekniğidir (24,49). Bu yöntemde, bronkoskop ile inflamasyon alanına ulaşılır ve bir fırça yardımıyla yaklaşık 0,01-0,001 mL kadar örnek alınır. Alınan örnek 1 mL dilüent ile vortekslenir ve bu süspansiyondan ekim yapılır. BKF kültürlerinde 10^3 cfu/mL üzerindeki değerler anlamlı kabul edilir. Kontaminasyon riski oldukça düşüktür. Çok küçük bir akciğer alanından çok az örnek yapıldığından bazı sakıncaları vardır ve değerlendirme kriterleri yeterince net değildir. Teknik uygulamada fiberoptik bronkoskop kullanımının gerekli olması, tekniğin zor ve pahalı oluşu, tecrübeli kişilere gereksinimi olması, mikroskopik incelemeye imkan verememesi ve antibiyotik kullanımından çok etkilenmesi gibi dezavantajları vardır. Antibiyotik kullanımı, BKF yöntemi ile alınan örneklerle VİP tanısını koyma olasılığını oldukça azaltmaktadır. Antibiyotik kullanımıyla BKF kültür yönteminin duyarlılığı yaklaşık %13'e kadar düşmektedir. Ayrıca, kullanılan antibiyotikler alt solunum yollarındaki dirençli bakterilerin artışı ve yanlış pozitif sonuç olasılığı da vardır. Bu yöntemin tanıdaki duyarlılığı %33-100, özgüllüğü ise %50-100 arasında değişmektedir (10,19,39,65)

2.1.5.5. Histopatolojik metotlar

Genelde en iyi yöntem olarak kabul edilir. Post-mortem bir şekilde hızlıca otopsi önerilir. Otopsi gecikirse değerlendirme zorlaşır. Dokudan yapılan kantitatif kültürde $\geq 10^4$ cfu/mL bakteri saptanması enfeksiyonu gösterir. Uygun hasta grubunda

klirik lezyondan yapılan biyopsilerle de tanı konulabilmektedir. Histopatolojik bulgularla tanı koymak ARDS, KOAH olgularında kolay olmamaktadır. Patolojik tanı ile ilgili ortak bir uzlaşa bile zaman zaman sağlanamamaktadır. Daha iyi tanımlanan histolojik tanı kriterlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (66). Fabregas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tek başına akciğer biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinin pnömoniye gösteren en önemli referans yöntem olduğunu belirtmişlerdir (67). Torres ve arkadaşları ise tek başına histopatolojinin VİP tanısında yeterli olmadığını ve hangi yöntem tercih edilirse edilsin, etken patojenin %17-83 oranında saptanabildiğini bildirmişlerdir (68).

2.2. ACİNETOBACTER TÜRLERİ

2.2.1. Tarihçesi

Acinetobacter türleri, ilk kez morfolojik özelliklerine dikkat çeken iki bilim adamının adlarına ithafen 1896 yılında “Morax-Axenfeld basilleri” olarak, 1911 yılında ise Beijerinck tarafından topraktan izole edilerek *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir. 1939 yılında DeBord tarafından ilk defa üretral akıntidan izole edilmiştir. Biyokimyasal ve morfolojik özellikleri 1968 yılında Baumann ve ark. tarafından ayrıntılı olarak ortaya koyulmuş ve 1971’de *Moraxellaceae* ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflandırmadaki yerini almışlardır. Günümüzde ise 33 *Acinetobacter* türü tanımlanmış olup 18’i isimlendirilmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter* genomik tür 3 ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU fenotipik özellikleri açısından birbirlerine benzerlik gösterdiklerinden tanımlamada *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex terimi ile ifade edilmektedirler. Klinik literatürlerde en sık rapor edilen *Acinetobacter* türleri; *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*’dir. İnsanlardan en sık izole edilen tür ise *A. baumannii*’dir (69-71).

2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

Acinetobacter türleri 35-37°C’de üreyen, non-fermantatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, hareketsiz, zorunlu aerob olan Gram-negatif bakterilerdir. *A. baumannii* 44°C’de üreyebilme özelliği ile diğer *Acinetobacter* türlerinden ayrılır. Mikroskopik olarak Gram-negatif çomak, kokobasil veya diplokok şeklinde görülen bu mikroorganizmalar taze kültürlerinde genellikle Gram-pozitif kok olarak görülmektedirler. Bu bakteriler klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak

kullanılan koyun kanlı, triptik soy ve Mac-Conkey besiyerlerinde kolayca üreyebilirler. Mac-Conkey besiyerinde laktoz negatif koloniler, %5'lik koyun kanlı agarda 0,5-2 mm çapında şeffaf veya opak, zeminden kabarık koloniler oluştururlar. *A. haemolyticus* ve diğer türlerin çoğu (*Acinetobacter* genomik tür 6, 13BJ, 14BJ, 15BJ, 16 ve 17) koyun kanlı agarda hemoliz oluştururken *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks üyeleri bu özelliğe sahip değildirler. Tüm bu türler arasında hastane enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan ve en ağır klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (69-71). *A. baumannii* rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan geleneksel yöntemlerle, karbon kaynaklarının asimilasyonu temeline dayanan yarı otomatize veya tam otomatize sistemlerle tanımlanabilmektedir. Epidemiyolojik olarak tiplendirilmesinde; biyokimyasal ve serolojik özelliklerinden, bakteriyofajlardan, bakteriyosinlerden, plazmid ve protein profillerinden yararlanılır. Multilokus enzim elektroforezi, PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis), PCR (Polymerase chain reaction, Polimeraz Zincir Reaksiyonu), RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA, Rastgele Çoğaltılmış Polimorfik DNA) gibi testler ise tiplendirilmede kullanılan diğer yöntemlerdir (72).

2.2.3. Patogenezi ve Virülansı

Acinetobacter türlerinin patogenezinde, kuru ve cansız yüzeylerde uzun süre canlılığını devam ettirebilmesi ve değişen ortam şartlarına uyum sağlama özellikleri önemli faktörlerdir. Genel olarak *Acinetobacter* türlerinin virülansı düşüktür, virülansında etkili olan başlıca faktörler; polisakkarit kapsülleri, dokulara yapışma ve hasar oluşturma, enzimleri ve biyofilm oluşturma özellikleridir (70,73).

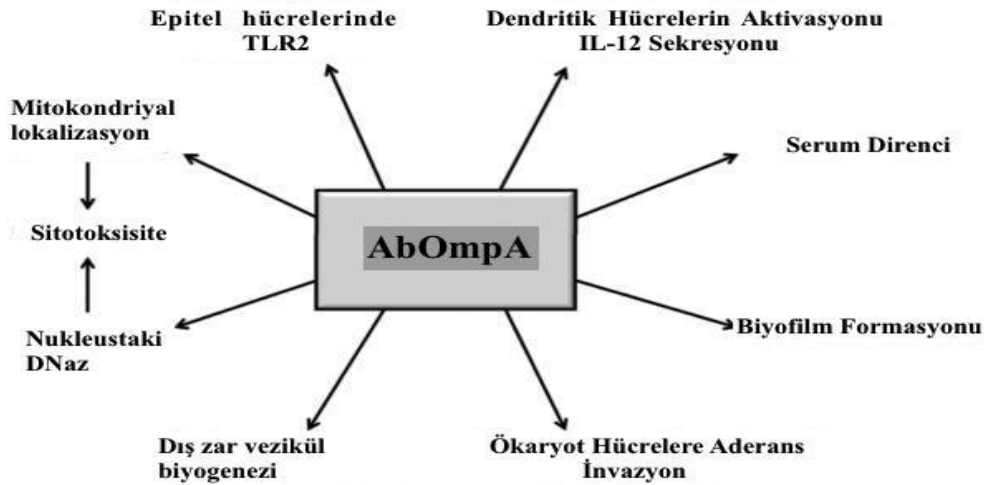
2.2.3.1. Polisakkarit Kapsül

A. baumannii'de bulunan polisakkarit yapıdaki kapsül, bakterinin fagositozdan korunmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Kapsül, bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliğini sağlar ve medikal aletlere yapışmasında rol alır (73). *A. baumannii*'nin virülans faktörlerini araştırmak amacıyla Russo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kapsül pozitif fenotipin insan asit sıvısında kolayca ürediği, gerek insan serumunda gerekse fare yumuşak dokusunda sağkalımlarının arttığı, buna karşın kapsül negatif fenotiplerin tamamen ve kalıcı olarak yok edildiği gösterilerek K1 kapsül yapısının önemli bir virülans faktörü olduğu vurgulanmıştır (74).

2.2.3.2. Dokulara Yapışma ve Hasar Oluşturma

Bakterinin konak hücrelere bağlanması, polisakkarid yapıdaki yüzey elemanları, glikoprotein yapıdaki fimbriaları ve membran komponentleri ile olmaktadır. *A. baumannii* klinik izolatlarının insan eritrositlerine ve bronşiyal epitel hücrelerine tutunması, bakterinin intraselüler alanında lokalize olmuş uzun, ince ve mannoza dirençli polisakkarid fimbriaları aracılığıyla olduğu bildirilmektedir (74-76).

A. baumannii hücre duvarında yer alan ve 38 kDa moleküler ağırlığında olan *A. baumannii* OmpA (outer membrane protein A, dış membran protein A) yüzey proteini, bakterinin epitelyal yüzeylere yapışmasından ve invazyonundan sorumlu olan bir diğer virülans faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, *A. baumannii* tarafından salgılanan dış membran veziküllerinin, konak hücre üzerinde sitotoksik aktivite gösteren *A. baumannii* OmpA (AbOmpA) proteinini içerdiği ve epitelyal hücrelerin apoptozisinde görev aldığı bildirilmektedir. AbOmpA'nın epitel hücreler ile olan etkileşimi ve *A. baumannii* enfeksiyonunun erken döneminde oluşan doğal immün yanıt arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmektedir. AbOmpA, dendritik hücrenin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını indükleyerek CD4⁺ T hücrelerinin Th1 yönünde kutuplaşmasına yol açmaktadır. AbOmpA proteinin patogenezdaki rolü Şekil 2-2'de gösterilmiştir (77,78).



Şekil 2-2: *Acinetobacter baumannii* OmpA'nın patogeneze olan katkıları

2.2.3.3. Lipopolisakkarit ve Enzimleri

A. baumannii'nin sitoplazmik zarını çevreleyen dış membranı lipopolisakkarit (LPS) bir tabakaya sahiptir. LPS'lerin serum direnci, konağın endotoksine karşı olan immün yanıtı ve klinik semptomları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (79). *Acinetobacter* türlerinin çok miktarda üretilen hücre dışına sekrete ettiği enzimleri diğer virülans faktörleridir. Bu enzimlerin lipid yıkımına neden olduğu ve nötrofiller üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşları ile hazırlanan kültür filtratlarının, farelerin akciğer hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği, bazı solunum yolu izolatlarının ise tavşanlarda vasküler permeabiliteye etki eden ve lipolitik aktiviteye sahip olan enzim salgıladıkları bildirilmektedir (80).

2.2.3.4. Biyofilm Oluşturma

A. baumannii, çelik, polistren veya cam gibi abiyotik yüzeyler ile epitel hücreleri gibi biyotik yüzeylerde biyofilm oluşturabilmektedir. Abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşturmadaki temel bileşen, hücrenin çevresine yayılmış ve bakterinin hücresel bir komponenti olan uzun filamanlardır. Bakterinin hareketsiz olması nedeniyle bu filamanların, yüzeylere sıkıca yapışabilen tip-I pililer olabileceği ifade edilmektedir (75,80). *Acinetobacter* türlerinde biyofilm üretimi ile ilgili olan komponentler, pili oluşum sistemleri ve OmpA proteinleridir (81). Bununla birlikte, bazı klinik izolatlarda görülen adezyon ve biyofilm fenotipi ile geniş spektrumlu antibiyotik direnç varlığı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. ÇİD *Acinetobacter* türlerinin daha fazla biyofilm oluşturduğu ve bunun diğer membran proteinlerinin birikimi ile korele olduğu gösterilmiştir. PER-1 beta-laktamaz geni taşıyan *A. baumannii* izolatlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelere yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen izolatlara göre çok daha fazla olduğu belirtilmektedir. Aminoglikozid kullanımının da biyofilm üreten *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmektedir (82,83).

2.2.3.5. Demir Kazanım Mekanizmaları

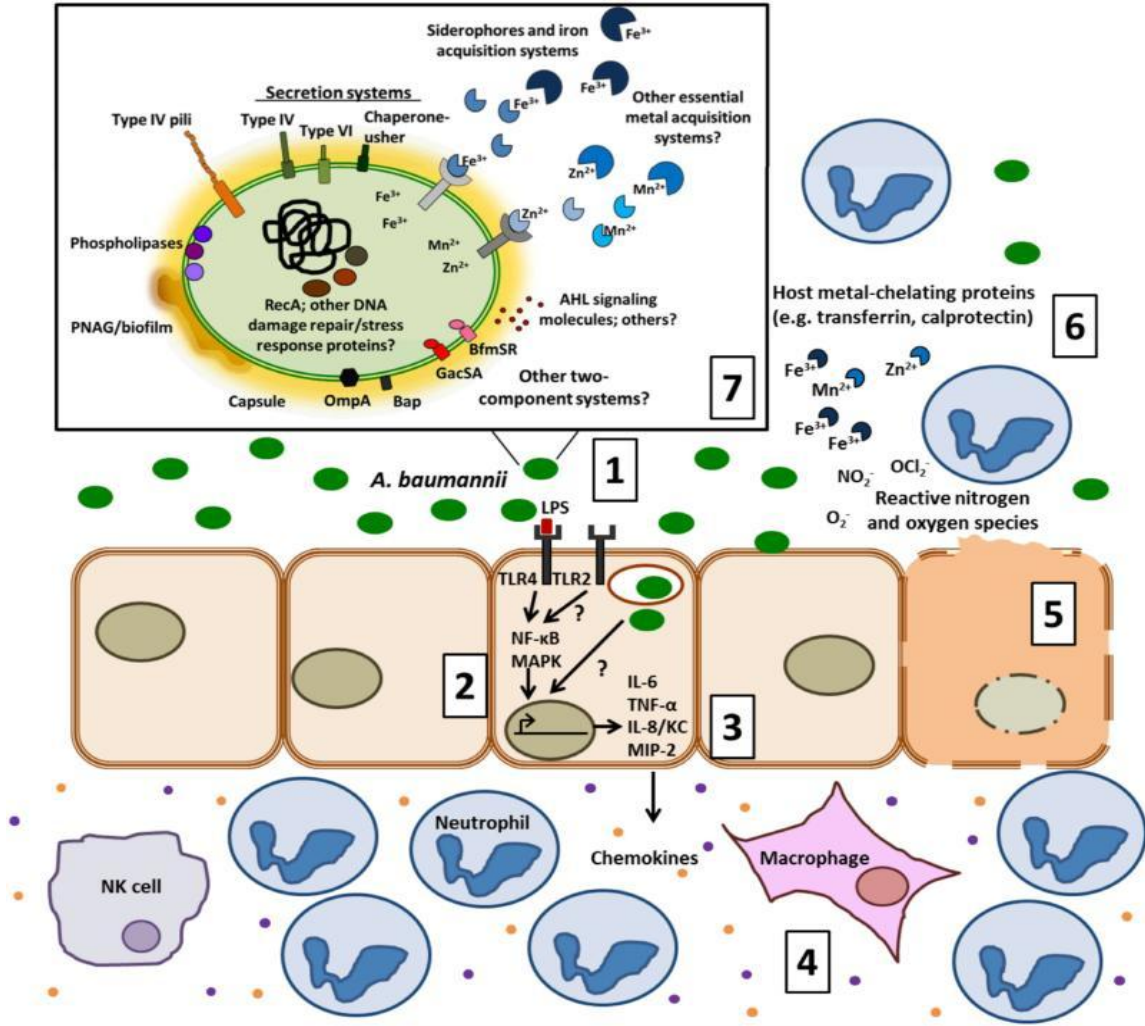
A. baumannii türleri, farklı demir kaynaklarını kullanabilme yeteneğine ve konağa kolonize olmasını sağlayan bağımsız demir kazanım sistemlerine sahiptir. Bakterinin çoğalabilmesi için ortamdaki demiri kullanması gerekir, bu durum bakteri

enfeksiyonunun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. *Acinetobacter* türleri, demir kazanım kapasitelerindeki farklılığa göre siderofor aracılı ve/veya hemin kazanım fonksiyonlarını eksprese ederler. Klinik izolatların analizi, farklı türlerin farklı demir alım sistemlerini eksprese ettiğini ve farklı biyofilm yapıları oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. *Acinetobacter* kökenlerinde ayrıca hemin kazanım sistemlerinin oluşu, bakterinin demir ihtiyacını her şekilde giderdiğini göstermektedir (84).

2.2.3.6. Quorum Sensing

A. baumannii, quorum sensing (QS) genlerini (*abaI* ve *abaR*) horizontal olarak *Halothiobacillus neapolitanus*'tan kazanmıştır ve bu sistem bakterinin biyofilm oluşturmada önemli rol oynamaktadır. QS sistemi sinyal moleküllerinin, *Acinetobacter* gibi fırsatçı patojenlerde çeşitli virülans faktörlerin otoindüksiyonundaki temel mekanizma olabileceği bildirilmektedir (85).

Şekil 2-3'te *A. baumannii*'nin patogenezi ve konak etkileşimi şematik olarak gösterilmiştir (78).



Şekil 2-3: *Acinetobacter baumannii* ve konak arasındaki dinamik etkileşimin özeti (78)

(1) *A. baumannii* konak hücreye yapışır ve hücreyi istila eder böylece pro-inflamatuvar bağışıklık yanıtı uyarılmasına neden olur. (2) MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases, mitojenin aktive ettiği protein kinazlar) ve NF-KB (Nükleer Faktör Kappa B) yollarını aktive eden LPS (lipopolisakkarit)'in, TLR (Toll Like Receptor, Toll benzeri reseptör)-4 ile tanınmasıyla enflamatuvar yanıt başlatılır. Ayrıca TLR2, *A. baumannii*'yi tanımak üzere raporlanır. (3) Bu reseptör proteinlerinin aktivasyonu, IL (interlökin)-6 ve TNF (tümör nekroz faktör)-β sitokinleri gibi pro-inflamatuvar araçların ve KC/IL-8 ve MIP (Macrophage Inflammatory Protein, makrofaj enflamatuvar proteini)-2 gibi kemokinlerin salgılanmasını sağlar. (4) Bu kemokinler, enfeksiyonu kontrol etmek için granülosit ve lenfositlere yardımcı olurlar. (5) *A. baumannii* enfeksiyonunu takiben konak hücreleri apoptoz geçirir. (6) Konak savunmasının diğer üyeleri; beslenme bağışıklığı, ROS/RNS (reaktif oksijen türleri/reaktif nitrojen türleri) üretimi ve antimikrobiyal peptitlerdir. (7) Konak savunmasına yanıt olarak *A. baumannii* birçok virulans faktörünü salgılar.

2.2.4. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sağlıklı erişkinlerin %8-25'i normal cilt floralarında *Acinetobacter* türlerini taşırlar. *Acinetobacter* türleri insan vücudunda daha çok koltuk altı, kasıklar, parmak araları gibi nemli bölgelerin florasında, daha az oranda ise oral kavite ve solunum yollarında yer alırlar. Ancak sağlıklı kişilerdeki taşıyıcılık hastanelerde yatanlara göre oldukça azdır ve hastanede yatan hastalarda *A. baumannii* kolonizasyonu çok daha yüksektir (86).

Acinetobacter cinsi bakterilerin prevalansı, klinik örneğin tipine ve ülkelere göre değişkenlik gösterse de tüm dünyada son yirmi yılda belirgin olarak artış göstermektedir. Metabolizmaları ve enerji ihtiyaçları için çok çeşitli metabolitleri ve karbon kaynaklarını kullanabilmeleri, kuruluğa dayanıklı olmaları, farklı sıcaklık ve pH ortamlarında canlı kalabilmeleri nedeniyle doğada, toprakta ve suda saprofit olarak serbest yaşayabilmekte ve cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedirler (87).

2.2.4.1. Hastane Kaynaklı Salgınlar

A. baumannii kuru yüzeylerde ve çevresel örnekler üzerinde aylarca canlı kalabilme özelliği ile yayılma potansiyeline sahiptir. Yapılan çalışmalarda, *A. baumannii* salgınları sırasında ortamların kontamine olduğu ve *Acinetobacter* salgınlarının çevreden kaynaklandığı gösterilmiştir (88,89). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, ayaktan hastalarla yatan hastalar arasındaki farklılıklar yayılmanın çapraz geçiş ve hastane çevresinden kaynaklandığını göstermektedir (8).

Acinetobacter türleri hastane personelinin derisinde en sık taşıdığı Gram-negatif bakterilerdir. Hastane ortamlarında ve hasta personelinin deri florasında yaygın olarak bulunmaları hastaların hızla kolonize olmasına neden olmaktadır. Bu bakteriler personelin elleriyle hastadan hastaya veya çevreden hastaya geçerek epidemiler oluşturabilmektedirler. Hastadan hastaya bakterinin yayılışı genellikle kontamine eller, eldivenler ve tıbbi cihazlarla olmaktadır (90). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yoğun bakım personelinin ellerinde *A. baumannii* kolonizasyonu saptanmamış ve meydana gelen salgınların geçici veya kısa süreli kolonizasyonlar nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (91).

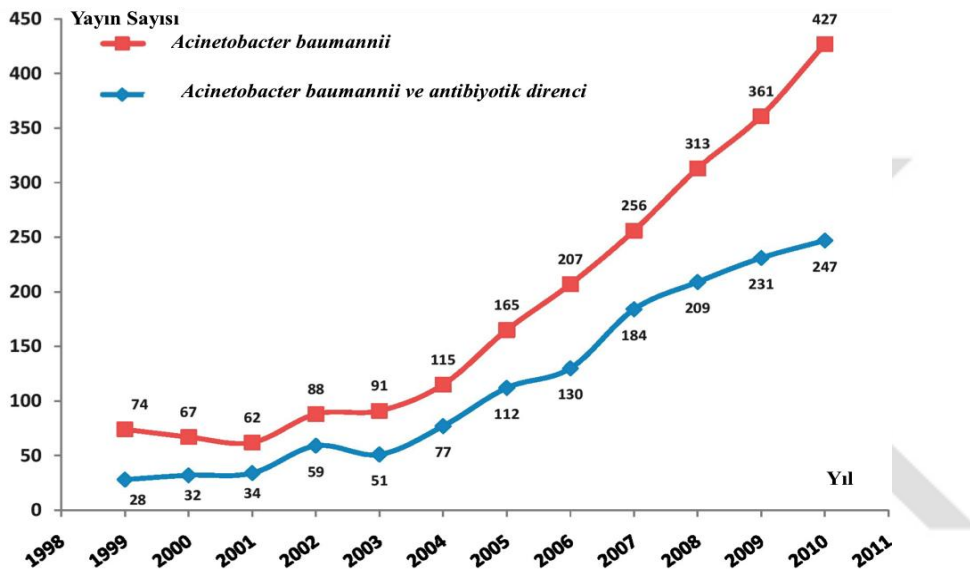
Acinetobacter türlerine bağlı, 1990 ile 2004 yılları arasında meydana gelen 86 salgının %59'unun YBÜ'de olduğu bildirilmiştir. Yoğun bakımdaki *A. baumannii*

salgınları genellikle çevre koşullarına dirençli, yerel bir suşun yayılması ile meydana gelmektedir. Hastanelerin diğer servislerinde yer alan dirençli *A. baumannii* suşları YBÜ için önemli bir kaynak olabilmekte, hatta şehirdeki diğer kurumlar arasında bile endemik hale gelebilmektedirler (92,93). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, YBÜ çevre örneklerindeki *A. baumannii* kökenlerinin salgınla ilişkili olmadığı, fakat salgını kontrol altına almayı zorlaştıran bir faktör olduğu bildirilmiştir (91). Yapılan çalışmalarda, YBÜ’de yatmakta olan hastaların dışkısında ÇİD *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği ve trakeostomili hastaların %45’inde *Acinetobacter* kolonizasyonunun saptandığı bildirilmiştir (71, 94). YBÜ’ne yatan hastaların ilk haftada *Acinetobacter* türleri ile kolonize olma oranı yaklaşık %70’tir ve kolonize veya enfekte hastalar bu bakteriler için önemli bir kaynaktır. *Acinetobacter* türlerine bağlı enfeksiyon gelişme oranı kolonize hastalarda (%26) kolonize olmayanlara (%5) göre oldukça yüksektir. Solunum yolunda *Acinetobacter* kolonizasyonu olan hastalarda orofarengeal kolonizasyon görülmektedir ve dirençli suşlar için önemli bir rezervuar görevini görmektedir. Kolonize kişilerin taburcu edilmesinden 13 gün sonra çevre kontaminasyonunun sürdüğü de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (95,96). Kolonize veya enfekte hastaların çevresindeki havadan da *Acinetobacter* kökenleri sıklıkla izole edilmektedir. Organizmaların yayılımında hava yolunun önemli bir rol oynadığını bildirilen çalışmalar olduğu gibi, bakterilerin hava örneklerinde ürediği ama bunun epidemiyolojik olarak önemsiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (97,98).

Cihazların kontaminasyonu nedeniyle, YBÜ’de MV uygulanan hastaların solunum yollarında *Acinetobacter* kolonizasyonu oldukça sık görülmektedir. Tek bir solunum cihazının bile *Acinetobacter* türleri ile kolonize olması olası bir salgının ilk basamağını oluşturabilmektedir. *Acinetobacter* türlerinin çevre kontaminasyonunda ve kalıcılığında rol oynayan ekipmanlar; infüzyon pompaları, bandajlar, vakum ekipmanları, duş başlıkları ve musluklar, resüsitasyon ekipmanları, masa, komodin, ventilatör, paslanmaz çelik sandalye, yastık, minder, nemlendirici, yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter ve transdüker, distile su, idrar torbası, periton diyaliz şişeleri, solunum monitörleri, buhar makinesi, yataklar, tansiyon aletleri ve solunum tedavi solüsyonları olarak tanımlanmaktadır (99).

Yetersiz el yıkama, uygunsuz antibiyotik kullanımı, enfekte ve kolonize hastalarla temasın önlenmesindeki yetersizlik *A. baumannii* izolatlarının yayılmasında

rol oynayan başlıca faktörlerdir. Temas izolasyonu, antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve iyi bir el yıkama yöntemi ile salgınların üstesinden gelinebilir. Daha fazla çevre kontaminasyonunu önlemek için ünitelerin kapanması ve terminal dezenfeksiyon gereklidir (91). PubMed'de 1999-2011 yılları arasında *Acinetobacter baumannii* ile ilgili yayınlanan çalışmalar incelendiğinde antibiyotik direncinde görülen artış Şekil 2-4'de verilmiştir (99).



Şekil 2-4: 1999-2011 yılları arası PubMed'de yayımlanan *Acinetobacter baumannii* çalışmalarının seyri (99)

2.2.4.2. Toplum Kaynaklı Salgınlar

Acinetobacter türleri daha çok hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etkindirler, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda nadir olarak görülürler. Toplum kaynaklı *Acinetobacter* türlerinin enfeksiyonlarında alkolizm, sigara kullanımı, kronik akciğer hastalığı, şeker hastalığı ve tropikal iklimde yaşama gibi etkenler risk faktörleridir. Belirli coğrafik alanlarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının prevalansının daha yüksek olmasının nedeni bilinmemekle birlikte, bunun kolonize olan bakterileri etkileyen sıcaklık ve nemdeki farklardan kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (94).

2.2.4.3. Mevsimsel Değişiklikler

Acinetobacter türlerine bağlı enfeksiyonların diğer mevsimlere göre yaz aylarında daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarına Temmuz ile Ekim ayları arasında yılın diğer aylarına göre %50 oranında daha sık rastlanmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin doğal ortamda gelişmesini sağlayan sıcak ve nemli hava ile epidemik *Acinetobacter* enfeksiyonlarının nedeni olarak belirtilen klima ünitelerindeki kondansatörler gibi çevresel kontaminantlar bu farkın olası nedenleri arasında gösterilmektedirler (100).

2.2.4.4. Afetler

Türkiye’de 1999 yılındaki Marmara depreminden sonra tedavi edilen kazazedelerde rapor edilen en yaygın nozokomiyal patojen *A. baumannii*’di (101). Güneydoğu Asya’da, 24 Aralık 2004’de meydana gelen tsunaminden etkilenen 17 hastanın yara, kan ve solunum yolu örneklerinin %20’sinden de ÇİD *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği bildirilmiştir (102).

2.2.4.5. Askeri Personel

Savaş sırasında askeri personelde görülen ilk *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tarihçesi 1950’li yıllara dayanmaktadır (103). Vietnam savaşı sırasında, *Acinetobacter* kaynaklı yumuşak doku enfeksiyonu olan 63 asker rapor edilmiştir (104). Ancak sonraki savaş yıllarında yaralanan askerlerde ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarında artış görülmüştür. 2002-2004 yılları arasında Afganistan’da ve Irak’taki savaşlarda yaralanan askerlerde *A. baumannii* kaynaklı 85 kan dolaşımı enfeksiyonu tanımlanmıştır ve bunlardan izole edilen kökenlerin % 35’inin imipeneme, % 4’ünün ise tüm antibiyotiklere dirençli olduğu bildirilmiştir (105,106). Askerlerden alınan başlıca sekiz *Acinetobacter* klonundan da 16 benzersiz direnç geni tanımlanmıştır (107). *Acinetobacter* türlerinde görülen heteroklonalite ve askeri hareketlere katılan personelde artan *Acinetobacter* enfeksiyonları; savaş alanında yaraların kontaminasyonunu, alanda ve sevk hastanelerinde olası çevresel yayılmayı ve çapraz enfeksiyonu kaynak olarak düşündürmektedir (94). Savaş zamanı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının olası kaynaklarının değerlendirildiği bir çalışmada, Irak’ta aktif görev yapan askeri personelden alınan deri kültürlerinin hiçbirinde *A. baumannii* türlerinin saptanmadığı ve böylelikle yaralanma öncesi kolonizasyon ihtimalinin

olmadığı bildirilmiştir (108).

2.2.5. *Acinetobacter* Enfeksiyonları

A. baumannii son yıllara kadar hastane ortamlarında nadir olarak görülen bir patojen iken şimdilerde VİP, cerrahi ve idrar yolu enfeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biri haline gelmiştir (109). *A. baumannii*'nin neden olduğu hastane enfeksiyonları son yıllarda özellikle YBÜ'de yatan hastalarda görülmektedir. Bu enfeksiyonlar, yüksek mortalite ve hastane yatış sürelerinin uzaması ile ilişkilidirler (110). *Acinetobacter* türleri hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen bakterilerin %8-17'sini oluşturmakta ve Gram-negatif etkenler arasında 2. ya da 3. sırada yer almaktadırlar (111). CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) ve NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı) verilerine göre *Acinetobacter* türlerinin YBÜ'deki hastane kökenli sepsislerin %2,4'ünde, üriner sistem enfeksiyonlarının %1,6'sında, pnömonilerin %6,9'unda ve cerrahi yara enfeksiyonlarının %2,1'inde etken olduğu bildirilmektedir (112).

2.2.5.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Acinetobacter enfeksiyonlarının %26,7'si ile %47,9'nu alt solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. *Acinetobacter* solunum yolu enfeksiyonları, çoğunlukla YBÜ'de özellikle MV uygulanan ve komorbidite hastalıkları olan ileri yaştaki kişilerde meydana gelmektedir. *Acinetobacter* türleri invaziv girişimler, hastanede uzun süre yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yanı sıra bulaş yollarına da bağlı olarak YBÜ'de sık sık alt solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına yol açmaktadırlar. Pnömoni ise en çok görülen klinik sendromdur. CDC'ye sunulmuş olan NNIS raporunda *Acinetobacter* türleri, tüm nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında % 1'lik, nozokomiyal pnömoniler arasında ise % 4'lük bir paya sahiptir (112-114).

A. baumannii özellikle son yıllarda antimikrobiyal çoğunluğa hızla direnç gelişimi ile karakterize, olan ve VİP hastalarının solunum yolu örneklerinden en sık izole edilen bir patojen haline gelmiştir. Gittikçe artan bu durum, sadece belirli bir coğrafi bölgede değil tüm dünya genelinde görülmektedir. *Acinetobacter* kaynaklı VİP, dünya genelinde yüksek mortalite ve artan sağlık maliyetleri açısından çok önemli bir sorun haline gelmiştir (13,115). Bu güne kadar birçok çalışmada VİP epidemiyolojisinin çeşitli yönleri ve sonuçları incelenmiştir. Fakat *A. baumannii*

türlerinin neden olduğu VİP'te izlenen yol ve risk faktörleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır (116). Solunum yolu örneklerinden izole edilen *A. baumannii*, VİP için yüksek riskli bir patojendir (117). Re-entübe olan hastalarda *A. baumannii* daha sık izole edilmektedir ve reentübasyonun VİP için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Bu durum entübasyon anında kolonize olan orofarengeal sekresyonların, aspirasyon ile alt solunum yollarına ulaşması ile açıklanmaktadır. Yoğun bakımdaki bir *A. baumannii* salgınında sekresyonların bu patojen ile kolonize olduğu ve entübasyon ile akciğer enfeksiyonunun meydana geldiği bildirilmiştir (118). YBÜ'de sık görülen *Acinetobacter* kolonizasyonun kaynakları araştırıldığında ise özellikle kontamine olmuş ventilatör ekipmanlarının, salgın suşunu taşıyan veya kolonize-enfekte hastaya dokunan sağlık çalışanlarının çapraz enfeksiyona neden olarak *Acinetobacter* salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (119).

Solunum örneklerinden *A. baumannii* izole edilen VİP hastalarının, diğer öldürücü patojenlerin neden olduğu pnömoniye benzer bir prognoz gösterdiği bildirilmektedir (120). Hastane kökenli *Acinetobacter* türlerinin pnömonisinde multilober tutulum, kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkopulmoner fistül oluşumu gözlenir. Bakteriyemi ya da sepsis bulgularının olması ve daha önceden kolonizasyon varlığı *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen nozokomiyal pnömonilerde kötü prognozu gösterir (87). Fakat bazı literatürlerde *A. baumannii* kaynaklı VİP olgularının prognozunda anlaşmazlık ve belirsizlikler mevcuttur. Bir vaka-kontrol çalışmasında *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* kaynaklı VİP olgularında mortalitenin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilirken (31), non-fermantatif Gram-negatif patojenlerin neden olduğu VİP'in, hastane içi mortalitede bağımsız bir belirteç olduğunu bildirilen çalışmalar da mevcuttur (121). *A. baumannii* kaynaklı VİP olgularında antimikrobiyal tedavilerin değerlendirildiği bir çalışmada ise *A. baumannii* izolasyonunda ilk uygulanan tedavinin potansiyel bir risk faktörü olmadığı bildirilirken (122) bazı çalışmalarda ise öncelikli tedavide üçüncü kuşak sefalosporin veya florokinolonların kullanılmasının *A. baumannii* kaynaklı VİP için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (117,123).

VİP tanısı için spesifik klinik ve mikrobiyolojik göstergelerin olmaması ve *A. baumannii*'nin YBÜ'ne kolayca kolonize olabilmesi nedeniyle bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları kesin olarak tanımlamak zordur. Bununla birlikte VİP, *A.*

baumannii enfeksiyonlarında en sık görülen klinik tablodur ve *Acinetobacter* türleri yoğun bakım hastalarının VİP etiolojisinde önemli rol oynamaktadır (117,124).

2.2.5.2. Bakteriyemi

Acinetobacter türleri hastane kökenli bakteriyemilerinin %1,5'i ile %2,5'ine neden olmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu bakteriyemi olguları sıklıkla solunum sistemi ve intravenöz kateter enfeksiyonu kaynaklı olup daha az sıklıkla diğer enfeksiyonlar ile ilişkilidirler. *Acinetobacter* pnömonisi ile ilişkili bakteriyemilerin mortalitesi (%39), intravenöz katetere bağlı gelişen bakteriyemilerin mortalitesinden (%4) çok daha yüksektir. *Acinetobacter* bakteriyemisinde kaba mortalite oranı %20-60 arasında bildirilmektedir. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde septik şok gelişmektedir (125,126).

2.2.5.3. Deri - Yumuşak Doku ve Kemik Enfeksiyonları

Acinetobacter türlerinin neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelitte; cerrahi işlem, yanık, travma ve bağışıklık sisteminin baskılanması başlıca risk faktörleridir (97,108,110). Bu tür vakalar *Acinetobacter* türleri ile kolonize olabilmektedir. Bu durum Vietnam ve Irak savaşlarında yaralanan askerlerin ekstremitelerinde gösterilmiştir (104). *Acinetobacter* türleri toplum kaynaklı ve hastane kökenli selülit, fronkült gibi cilt enfeksiyonlarına da yol açabilmektedirler. Kateter giriş yerinde selülit oluşumuna neden olabilirler ve sadece kateterin çekilmesi ile bu vakalarda iyileşme görülebilmektedir (87).

2.2.5.4. Menenjit

Hastane kökenli *Acinetobacter* menenjiti sık görülmemekle birlikte beyin omurilik cerrahisi girişimleri, beyin omurilik sıvısı kaçağı, intrakranial hemoraji ve önceden antibiyotik kullanımı *Acinetobacter* türlerine bağlı menenjit gelişimindeki başlıca risk faktörleridir. *Acinetobacter* menenjitinin mortalite oranı %20-27 arasında bildirilmekte ve yaşayan hastalarda ciddi nörolojik bozukluklar da bırakmaktadır. (127,128).

2.2.5.5. Diğer Enfeksiyonları

Acinetobacter türlerine bağlı diğer enfeksiyonlar vücudun çeşitli bölgelerinde oluşabilir. Doğal ve prostetik kalp kapaklarında endokardit nedeni olarak, üriner kateteri olan ve YBÜ’de yatan hastalarda daha çok kolonize olarak, travma ve cerrahi sonrası gözde enfeksiyon nedeni olarak bildirilmektedirler. *Acinetobacter* türlerine bağlı endoftalmit, konjonktivit, yumuşak lens kontaminasyonu sonucunda korneal ülserasyon ve perforasyon vakaları bildirilmiştir (131,132). Septik artritis, pankreatit, karaciğer apsesi ve peritonit enfeksiyonlarından da *Acinetobacter* türleri izole edilmektedir. *Acinetobacter* türlerine bağlı bu olguların çoğunda antibiyotik tedavisine yanıt alınmaktadır (94). *Acinetobacter* türleri hastane kökenli sinüzite de neden olabilmektedir. Hastane kökenli sinüzit için MV bir risk faktörü olarak bildirilmektedir ve bu tablo hastane kökenli pnömoni gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (133).

2.2.6. Antibiyotik Direnci

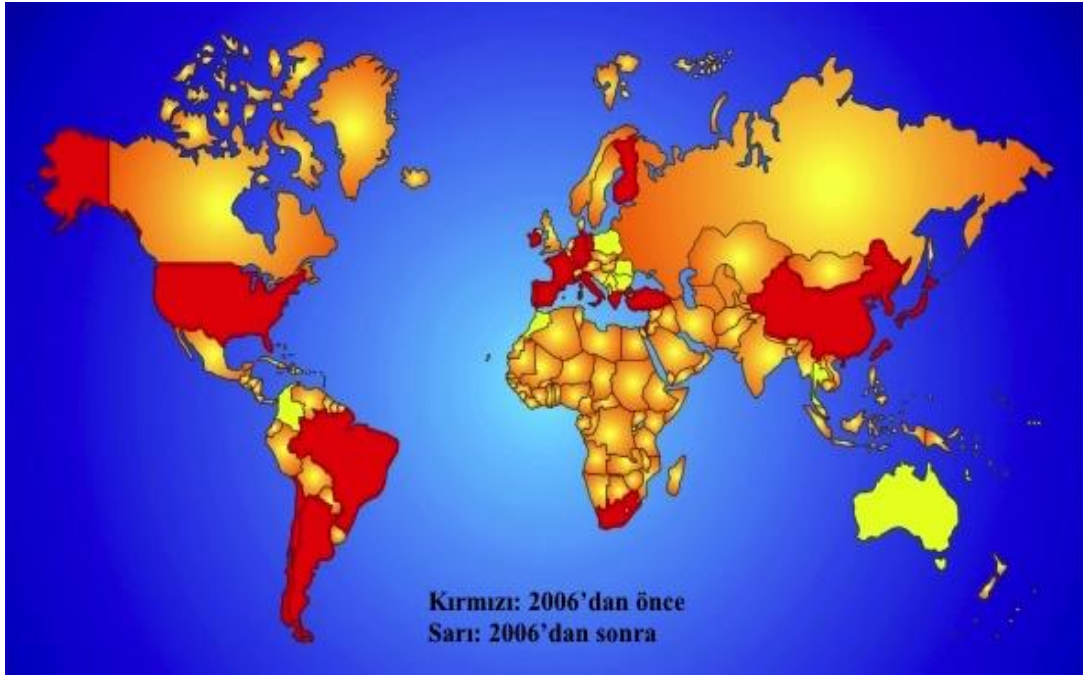
Acinetobacter türleri antibiyotiklerin çoğuna hızlı direnç gelişimi ile karakterizedirler. Birinci kuşak sefalosporinlere, amoksisiline ve ampiciline doğal olarak dirençlidirler, diğer antibiyotiklere (beta-laktam, tetrasiklin, aminoglikozit ve florokinolon gibi) ise genetik materyal aktarımı ve mutasyonlar ile kolayca direnç geliştirmektedirler. *Acinetobacter* türlerinin başlıca dirençten sorumlu mekanizmaları; geniş spektrumlu beta-laktamaz yapımını sağlayan mekanizmalar (beta-laktamazlar, AmpC tipi sefalosporinazlar, oksasilinazlar ve karbapenemazlar), aminoglikozidi modifiye eden enzimler, dış membran porinlerindeki, pompa mekanizmalarındaki ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerdir. PER-1-beta-laktamaz, ülkemizde *A. baumannii* suşlarında sık karşılaşılan bir direnç sorunudur ve hızla yayılma eğilimindedir. *A. baumannii* türlerinde karbapenem direncine sebep olan ana mekanizmalardan birisi, karbapenemi hidrolize eden Ambler sınıf D oksasilinazların (OXA enzimleri) varlığıdır. OXA-tipi karbapenemazları kodlayan genlerin başlıcaları; kromozomal olarak kodlanan intrinsek *bla*_{OXA-51} ve kazanılmış *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-143} ve *bla*_{OXA-235} (134-136).

A. baumannii izolatlarında görülen çoklu ilaç direnci, neden oldukları enfeksiyonların tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır. Tedavi seçeneği olarak genellikle karbapenemler kullanılmaktadır. ÇİD *Acinetobacter* türlerinde ise tigesiklin, rifampisin, doksisisiklin, kolistin ve karbapenem kombinasyonları diğer tedavi seçenekleridir. Kolistin, ÇİD *A. baumannii* kaynaklı VİP olgularının tedavisinde sıkça kullanılan bir antibiyotiktir. Fakat nefrotoksisite ve akciğere yetersiz penetrasyonu kullanımını sınırlayan en önemli dezavantajlarıdır (137-139).

Türkiye genelinde *Acinetobacter* türlerinde görülen karbapenem ve kolistin direnç oranları Şekil 2-5'da verildiği gibidir (20). Dünya üzerinde ise *Acinetobacter* türlerinde görülen karbapenem direnci artışı Şekil 2-6'de gösterildiği gibidir (110).

Antimikrobiyal Direnç Hızları				
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Birim sayısı	Etken sayısı (toplam)	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama
TÜRKİYE GENELİ				
VRE	607(81)	1798	371	20.63
MRSA	400(73)	1731	840	48.53
MRKNS	301(86)	2429	2141	88.14
E.Coli suşlarında ESBL	457(126)	4688	2755	58.77
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	351(114)	3875	2436	62.86
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	338(146)	7197	6589	91.55
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	425(113)	3468	1491	42.99
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	603(174)	7714	428	5.55

Şekil 2-5: Türkiye geneli *Acinetobacter baumannii* karbapenem ve kolistin direnç oranları, 2014 (20)

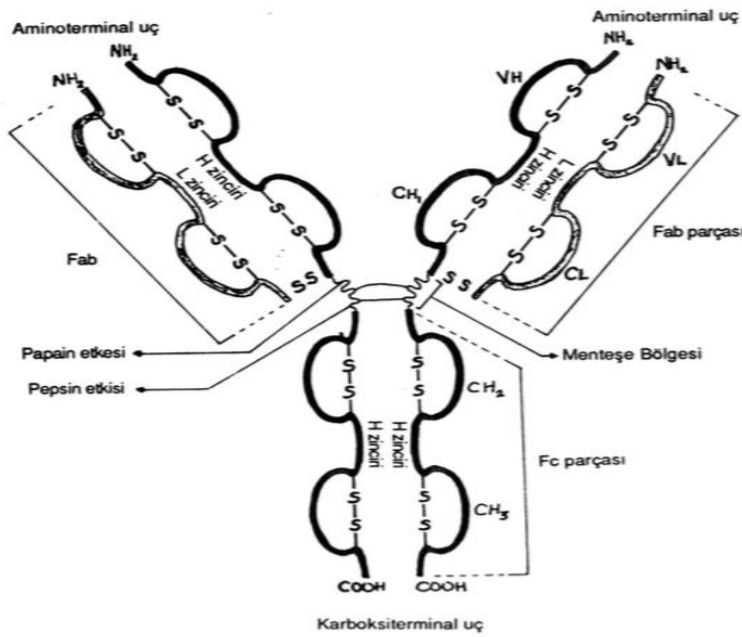


Şekil 2-6: Dünyada karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* dağılımı (110)

2.3. ANTİKORLAR, KOMPLEMAN SİSTEMİ VE OPSONİZASYON

2.3.1. Antikorlar

İmmünglobulinler, kendilerinin oluşmasına neden olan antijenlerle özgül olarak birleşme ve reaksiyona girme özelliğinde olan glikoprotein yapısındaki antikorlardır. Bir Ig molekülü elektron mikroskopta incelendiğinde Y harfi şeklinde görülmektedir. Şekil 2-7'de gösterildiği gibi antikorlar; disülfid bağlarıyla bağlanan iki ağır ve iki hafif zincirden meydana gelmektedir, Zincirlerin amino ucundaki Fab (Fragment antijen binding, antijen bağlayan parça) kısmı ile antijen bağlanmasını yönlendirirken, karboksi ucunda bulunan Fc (Fragment crystallizable, kristalize olabilen parça) kısımları ile efektör işlevi görürler. Antikorlar, mikropların konak hücreye girişini, mikropların enfektivitesini ve mikrobiyal toksinlerin patojenitesini hem onlara bağlanarak hem de birçok efektör mekanizmayı etkinleştirerek engellerler (140).

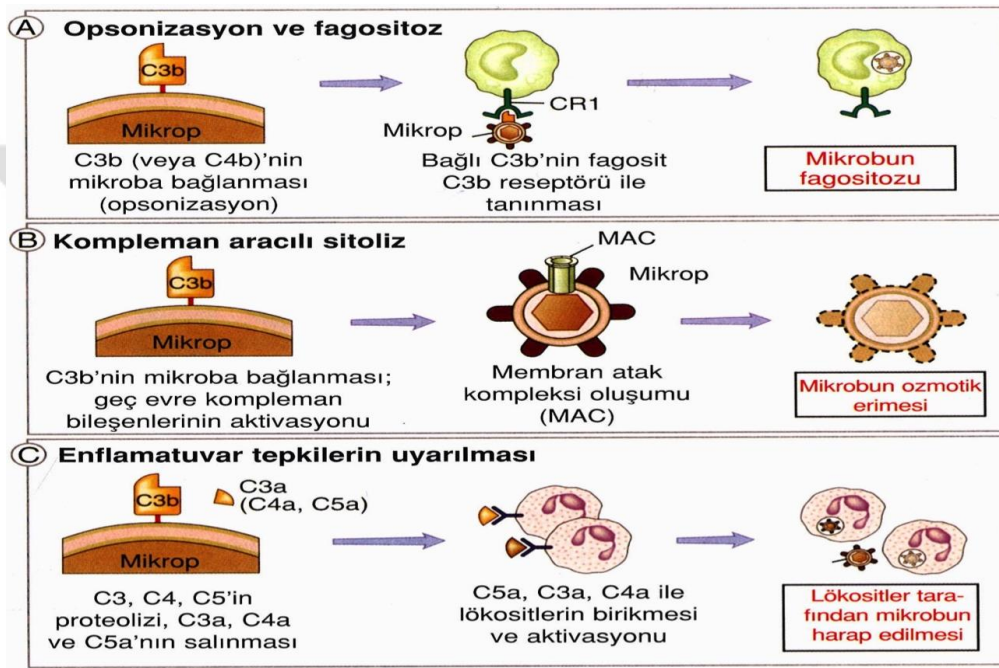


Şekil 2-7: Antikoru şematik yapısı (140)

2.3.2. Kompleman Sistemi

Mikroorganizmalara karşı konak savunmasında önemli bir düzeneği oluşturan kompleman sistemi, dolaşımda ve membranda yer alan proteinlerden oluşmaktadır. Sistem alternatif, klasik ve lektin yolu olmak üzere üç farklı yoldan harekete geçen proteolitik enzimlerle konak savunmasında rol almaktadır. Kompleman sisteminin yapıtaşları arasında, plazmada en bol miktarda bulunan C3 kompleman proteininin önemli bir rolü vardır; bu komponentin ikiye ayrılması ile ortaya çıkan C3b parçası, mikroorganizmalara kovalan bağlarla birleşir ve yüzeylerinde diğer kompleman yapıtaşlarının aktivasyonunu başlatır. C3b'nin mikrobun yüzeyinde birikmesi ile kompleman sistemi alternatif yol ile tetiklenmiş olur. IgM veya belli başlı IgG alt sınıflarının (insanlarda IgG1, IgG3) antijenlere (örneğin mikrobiyal hücre yüzeyi) bağlanması ile klasik yoldan, antikor yokluğunda mannoz-bağlayan lektinin mikroplara bağlanması ile de lektin yolundan kompleman sistemi aktive olmaktadır. Her üç aktivasyon yolunun başlangıç aşamaları farklılık gösterse de, C3 proteini her üç yolda da merkezi rol oynar (141,142).

C3b bir yanıyla mikroorganizmalarla birleşirken, diğer yanıyla fagositik hücre yüzeyinde yer alan özel reseptörlere tutunup mikroorganizmaların fagositik hücrelere bağlanmalarında köprü görevi görmektedir. C3b ile kaplı mikroplar, fagositlerden eksprese edilen tip 1 kompleman reseptörleri (CR1 veya CD35) tarafından tanınarak fagositte edilmektedirler. Bu şekilde, C3b bir opsonin olarak mikroplara karşı savunmada komplemanın en önemli işlevini yerine getirmektedir (Şekil 2-8) (142).

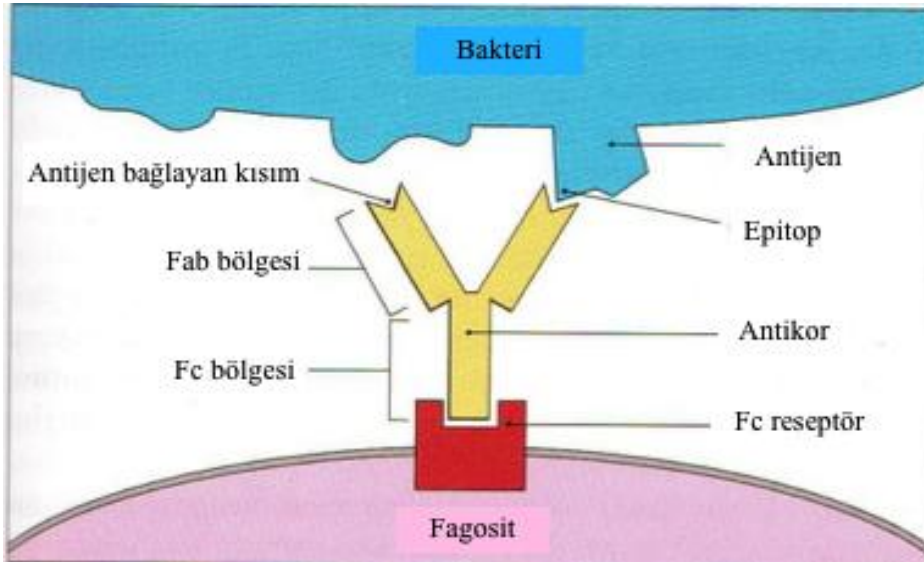


Şekil 2-8: Komplemanın fagositoya ve opsonizasyona etkisi (142)

2.3.3. Opsonizasyon ve Fagositoz

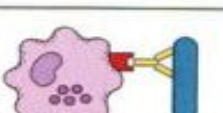
Bir hücrenin diğer bir hücre veya partikülü sitoplazması içine almasına fagositoz, bunu yapan hücreye de fagosit denir. Fagositik hücreler esas olarak polimorf nüveli lökositleri (nötrofiller), kan monositlerini ve doku makrofajlarını kapsamaktadır. Fagositoz, kemotaksis, opsonizasyon, yutma ve hücre içi öldürme olmak üzere birbirini takip eden dört kademedan meydana gelmektedir (143).

Fagositozda yapışma olayı çok önemlidir ve yapışma, mikrop yüzeyinin antikorlarla kaplanmış olduğu durumlarda daha kuvvetli olmaktadır (140). Şekil 2-9 ve Şekil 2-10'da görüldüğü gibi, mikropların yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan özgül antikorlar Fab kısımlarıyla mikroba çepeçevre bağlanırlar ve antikorların Fc kısımları açıkta kalır. Fagositler ise Fc reseptörleri aracılığıyla antikor kaplı bu mikroorganizmalara tutunurlar. Plazma membranlarını opsonize olmuş mikrobun çevresini saracak şekilde uzatırlar ve mikrobun fagozom denilen daha sonra da lizozom ile kaynaşan bir vezikül içine alarak daha kolay fagositoz yaparlar. Mikropların fagositozunu kolaylaştıran antikora opsonin, bu olaya da opsonizasyon denilmektedir (144). Opsonizasyonun olmadığı zaman da fagositoz olayı meydana gelmektedir, ancak çok daha zayıf bir şekilde olmaktadır. Antikora opsonizasyon, bakterinin fagositozuna ve yok edilmesine katkıda bulunur. Antikorların Fc bölgelerinin Fc reseptörlerine bağlanması fagositlerin mikrobisidal aktivitelerini de uyarmaktadır (140). Enfekte olmayan kişilerin kanında fagositoz görülmezken fagositik indeksi pozitif olan kişiler immun veya enfeksiyonu geçirmiş olarak değerlendirilirler (145).



Şekil 2-9: Antikor-antijen bağlanması (144)

Opsonik aktivite gösteren antikorlar IgG1, IgG3, IgG4 ve IgA sınıfı immünoglobulinlerdir. IgG direkt olarak opsonize edebilirken IgM kompleman aktivasyonu yoluyla indirekt olarak iş görür. Opsoninler için nötrofillerde, FcγRIII (IgG ve IgM), CR1 ve CR3 (C3b ve iC3b); makrofajlarda ise, FcγRI,II,III (IgG ve IgM) reseptörleri bulunur. Bazı mikroorganizmalarda bulunan yüzeyel lipopolisakkaritler, komplemanın üçüncü parçasının (C3) konvertazıdır. Bu enzim C3'ü, C3a ve C3b'ye parçalayarak C3b'nin mikroorganizma yüzeyine bağlanmasını sağlamaktadır. C3b, C9 komponentine kadar zincirleme reaksiyonu başlatmakta ve sonunda bakteriyi eritmektedir (142).

Fagosit	Opsonin	Bağlanma
1 	-	±
2 	C3b komplemanı	++
3 	Antikor	++
4 	Antikor ve C3b komplemanı	++++

Şekil 2-10: Opsonizasyonun Şematik Gösterimi (144)

Fagositlerin bakterileri ve diğer mikroorganizmaları bağlamak için bazı mekanizmaları mevcuttur (1). Eğer bakteri, bakteriden fagosite çapraz bağ içeren C3b komplemanı (2) veya antikor (3) ile opsonize olmuşsa bu mekanizma o kadar güçlü olmaktadır. Eğer C3b ve antikor ikisi birden bakteriyi opsonize etmişse bağlanma da o derece güçlü olmaktadır (4).

2.3.3.1. Opsonik Aktivitenin Laboratuvar Değerlendirilmesi

Opsonik aktiviteyi konvansiyonel olarak ölçen testlerde, immün (hasta) serumu, normal lökosit ve kuşkulu bakteri bir tüpe konulur ve 37°C’de 20 dakika inkübe edilir. İnkübasyondan sonra bu karışımdan periferik yayma preparatı hazırlanır ve May-Grünwald-Giemsa ile boyanıp ışık mikroskobunda incelenir. 100 kadar nötrofil içerisinde bakteriye fagosite eden lökositler sayılarak opsonik aktivite değeri belirlenir (146,147).

2.3.3.2. Fagositik İşlevlerin Laboratuvar Değerlendirilmesi

Nötrofiller, monosit veya makrofajlara göre hem daha kolay hem de daha çok miktarda izole edilebildiğinden fagositik işlevlerin değerlendirilmesi nötrofiller ile yapılmaktadır. Nötrofillerin fagositik işlevleri laboratuvarlarda yapılan aderans, kemotaksis ve migrasyon, hücre içine alma, degranülasyon ve oksidatif patlama gibi testlerle ölçülmektedir. Bu testlerin hepsi lökositlerin fagositik aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (148).

Piyasada, kemotaksisi ölçmek için Migratest, mikropların hücre içine alınmasını ölçmek için Phagotest ve oksidatif patlamayı ölçmek için Bursttest gibi ticari kitler mevcuttur. Phagotest gibi lökosit fagositozunun (bakterilerin içe alınmasının) kantitatif olarak saptanmasını mümkün kılan kitlerde; florosein etiketli opsonize *Escherichia coli* kullanılarak akış sitometrik analizlerle fagositoz ölçülür (149).

Çalışmada, *Acinetobacter* kaynaklı VİP hastalarının tanısında opsonik aktivitenin rolü araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ağustos 2014 – Nisan 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reaminasyon, Beyin Cerrahisi ve Acil Yoğun Bakım Üniteleri'nde prospektif olarak yapıldı.

3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI

3.1.1. Hasta Grubu

Tanımlanan dönem içerisinde YBÜ'ne yatan, MV uygulamasından en erken 48 saat sonra alınan alt solunum yolu örneklerinden (ETA, BAL) *Acinetobacter* spp. izole edilen, gebe ve nötropenik olmayan 18 yaş üstü hastalar ana grup olarak çalışmaya alındı. YBÜ'ne yatışı sırasında pnömoni bulguları olan veya pnömoni tedavisi almakta iken yoğun bakıma kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.2. Kontrol Grupları

Acinetobacter spp. kaynaklı VIP olgularının tanısında opsonik aktivitenin etkisini araştırmak için YBÜ'de tedavi gören; (i) kan kültürlerinde *Acinetobacter* spp. üremesi olan hastalar pozitif kontrol grubu olarak, (ii) klinik örneklerinde *Acinetobacter* spp. üremesi olmayan ve *Acinetobacter* spp. dışında başka bir bakteriyle bakteriyemisi olan olgular hasta negatif kontrol grubu olarak, (iii) yatışı sırasında herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan ve yatışından 48 saat sonra herhangi bir enfeksiyonu gelişmeyen entübe hastalar yoğun bakım negatif kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Sağlıklı negatif kontrol grubu ise herhangi bir kronik hastalığı ve hastaneye yatış öyküsü olmayan, demografik verileri hasta ve diğer kontrol gruplarıyla uyumlu olan gönüllü kişilerden oluşturuldu.

Hastalara ait gerekli klinik bulgular ve kültür sonuçları hasta bilgi formu aracılığıyla toplandı (Form 1).

3.2. CPIS ve APACHE II SKORU HESAPLAMA

Hastaların ventilatör desteği aldığı sürece içerisinde günlük olarak ateşi, lökosit sayısı, trakeal sekresyon ve oksijenasyon miktarı, akciğer grafi bulguları ve trakeal aspirat kültür sonuçlarının puanlandırılmasıyla CPIS değerleri her hasta için uzman hekim yardımıyla hesaplandı (Form 2). $CPIS \geq 6$ olan hastalara VİP tanısı konulurken, $CPIS < 6$ olan hastalar kolonize olarak değerlendirildi (48,49).

Her bir hasta için yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde APACHE II skorları uzman hekim yardımıyla hesaplandı ve en yüksek skorları formlar aracılığı ile kaydedildi (Form 3) (42).

3.3. VİP HIZI VE MEKANİK VENTİLASYON KULLANIM ORANLARI

Çalışma dönemi içerisinde, hastaların enfeksiyon hızları ve MV kullanım oranları UHESA gerekliliklerine uygun olarak, sürveyans sistemi önerilerine göre aşağıdaki formüller ile hesaplandı;

- o $VİP_{hızı} = VİP / \text{Ventilatör günü} \times 1000$,
- o $\text{Ventilatör Kullanım Oranı} = \text{Ventilatör günü} / \text{Hasta günü}$,
- o $VİP \text{ oranı} = VİP / \text{Toplam yatan hasta sayısı}$ formülleri kullanıldı (20).

3.4. KÜLTÜRLERİN MİKROBİYOLOJİK İNCELEMESİ

3.4.1. ETA/BAL Kültürü

Çalışma dönemi içerisinde, belirlenen YBÜ’de tedavi gören yetişkin hastalarından alınan ve en fazla 30 dk içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılan ETA/BAL ve kan kültürü örnekleri mikrobiyolojik olarak incelendi. 1 ml ETA/BAL örneği 1 ml serum fizyolojik ile karıştırılıp yaklaşık 1 dk mekanik olarak parçalandıktan sonra 100 µl kadar %5 koyun kanlı, çikolatamsı ve Mac-Conkey agarlara ekildi, aynı zamanda mikroskopik inceleme için preparatlar hazırlandı ve giemsa ile boyandı. Ekim yapılan besiyerleri en az 24 saat 35-37°C’de etüvde inkübe edildikten sonra üreyen bakteriler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanarak tanımlandı. Üreyen bakteriler, $(\text{koloni sayısı}) \times (\text{sulandırma oranı}) \times 10$ formülü ile kantitatif olarak hesaplandı. ETA için $>10^5$ - 10^6 cfu/mL ve BAL için $>10^4$ cfu/mL

üremeler pozitif üreme olarak kabul edildi. *Acinetobacter* spp. üremesi olan ve/veya birden fazla mikroorganizma varlığında anlamlı *Acinetobacter* üremesi olan hastalar çalışmaya alındı (61-63).

3.4.2. Kan Kültürü

Kan kültürleri BACTEC 9240 otomatize sistem ile değerlendirildi. Hastalardan Bacte-Plus aerobik erişkin şişelere (Becton- Dickinson, ABD) alınan kan örnekleri BACTEC 9240 otomatize sisteme yüklendi. Pozitif sinyal veren hastaların kan kültürü şişelerinden % 5 koyun kanlı, çikolatamsı ve Mac-Conkey agarlara ekimler yapıldı ve besiyerleri en az 24 saat 35-37°C’de etüvde inkübe edildi. Üreyen bakteriler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle identifiye edildi (150). Kan kültürlerinde *Acinetobacter* spp. üremesi olan hastalar pozitif kontrol grubu olarak, başka bir etkenle bakteriyemisi olan ve hiçbir klinik örneğinde *Acinetobacter* spp. üremeyen olgular ise hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

3.4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Kültürlerden izole edilen *Acinetobacter* spp. kökenlerinin karbapenem, aminoglikozid ve florokinolon dirençleri EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Avrupa Komitesi Antibiyotik Duyarlılık Testleri) kriterlerine göre, sefalosporin, monobaktam, tetrasiklin ve kullanılan diğer antibiyotik dirençleri ise CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü) kriterlerine göre değerlendirildi. Kültürlerden izole edilen *Acinetobacter* spp. kolonilerinden 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanarak Mueller Hinton besiyerlerine yayıldı ve 15 dk içerisinde test edilen antibiyotik diskleri plaklara yerleştirildi. Besiyerleri 35-37°C’lik etüvde 24 saat inkübe edildikten sonra zon çapları ölçülerek test edilen antibiyotiklere olan duyarlılık ve direnç oranları tespit edildi. Kolistin direnci Etest (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile EUCAST kriterlerine göre belirlendi (151,152).

Test edilen antibiyotikler; imipenem (IMP, 10µg), meropenem (MEM, 10 µg), ertapenem (ETP, 10 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg), sefepim (FEP, 30 µg), sefuroksim (CXM, 30 µg), sefotaksim (CTX, 30 µg), siprofloksasin (CİP, 5 µg), levofloksasin (LEV, 5 µg) ampisilin-sulbaktam (SAM, 10/10 µg), netilmisin (NET, 10 µg), amikasin

(AK, 30 µg), gentamisin (GN, 10 µg), rifampisin (RF, 5 µg) piperasilin-tazobaktam (TZP, 110 µg), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT, 1,25/23,75 µg), kolistin (CL, MİK (minimal inhibitör konsantrasyonu) sınır değerleri), doksisisiklin (DOX, 30 µg), aztreonam (AZM, 30 µg), sefoperazon-sulbaktam (SCF, 105 µg), tikarsilin (TG, 75 µg) (Oxoid Limited, UK).

3.5. OPSONİK AKTİVİTE TESTİ

3.5.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Opsonik aktivitesi ölçülecek hasta ve kontrol gruplarından 1 adet kuru tüpe 5 ml kan alındı. Alınan kanlar oda sıcaklığında 10-15 dk bekletildikten sonra 5.000 rpm'de 5 dk kadar santrifüj edildi (153). Ayrılan serumlar bekletilmeden opsonik aktivite testinde kullanıldı.

3.5.2. Lökosit Süspansiyonunun Hazırlanması

Polimorf nüveli lökositlerce zengin hücre süspansiyonu hazırlamak için sağlıklı gönüllülerden 10cc kadar heparinli tüplere kan alındı. Alınan kanlar 2.800 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edildi, santrifüjden sonra plazma ile eritsosit süspansiyonu arasında oluşan beyaz halka yani "buffy coat" steril bir pipetle tüplere toplandı. Lökosit süspansiyonunun raf ömrü 6-8 saat kadar olduğundan hazırlanmasını takiben en kısa sürede opsonik aktivite testinde kullanıldı (153).

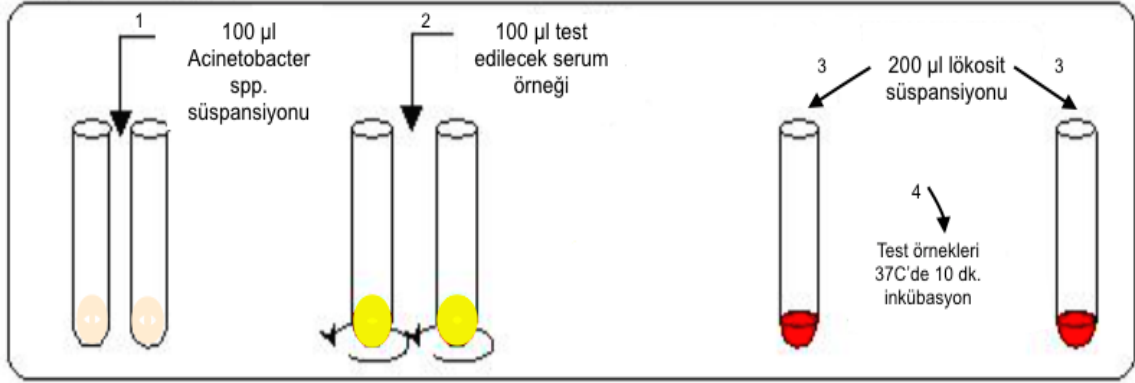
3.5.3. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması

Opsonik aktivite testinde kullanılmak üzere, üretici firmanın önerileri doğrultusunda *A. baumannii* ATCC 19606 (American Type Culture Collection, ABD) suşu ile hazırlanan taze pasajlardan, steril tuzlu suda 0.5 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyonları hazırlandı.

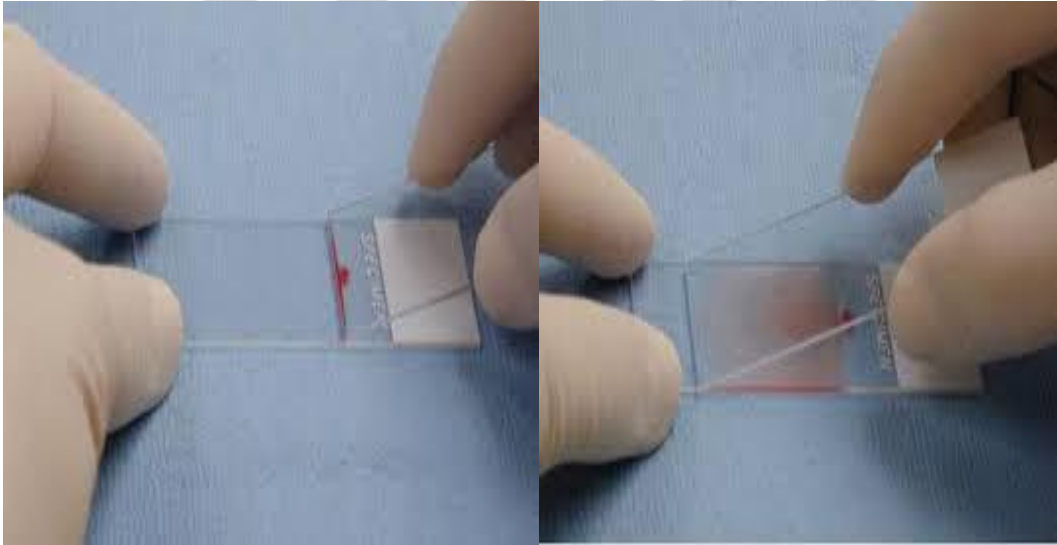
3.5.4. Opsonizasyon

Opsonik aktivitesi ölçülecek olan serum örneği, hazırlanan polimorf nüveli lökosit süspansiyonu ve *Acinetobacter* spp. ile hazırlanan bakteri süspansiyonu birbiri ile muamele edilerek opsonik aktivite testi gerçekleştirildi. 10 ml'lik plastik steril tüplere *Acinetobacter* bakteri süspansiyonundan 100 µl, üzerine çalışmaya alınan grupların serumlardan 100 µl konuldu ve üzerlerine gönüllülerden hazırlanan taze

lökosit süspansiyonundan 200 µl eklenerek 1 dakika boyunca pipetle karıştırıldı. Daha sonra tüpler etüvde, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bu karışımlardan yayma preparatları hazırlandı (145-147).



Şekil 3-1: Opsonik aktivite testinde örnekleri hazırlama işlemi



Şekil 3-2: Periferik yayma preparatlarının hazırlanması

Periferik yaymada; opsonik aktivite testinin en son aşamasındaki karışımdan küçük bir damla lamın bir ucunun 1 cm uzağına, orta çizgi üzerine konuldu. Ardından yayıcı bir lam 30 °C'lik açıyla damlanın önüne getirildi ve geriye doğru damlayla temas ettirildikten sonra elin düzgün ve hızlı hareketiyle ileriye doğru sürüldü. Lamın diğer ucuna 1 cm kala yayma sonlandırıldı. Yaymalar oda sıcaklığında birkaç

dakikada havada kurutulduktan sonra 2 dk May-Grünwald boyası ile fikse edildi ve distile su ile yıkandı. Fiksasyondan sonra preparatlar sulandırılmış Giemsa boyası ile 20 dk boyandı. Süre sonunda preparatlar tekrar distile su ile yıkanıp oda ısısında kurumaya bırakıldı. Daha sonra preparatlar ışık mikroskopunun 100'lük objektifinde incelendi. Toplam 100 polimorf nüveli lökosit içerisinde fagositoz yapanlar sayıldı ve bireylerin *Acinetobacter* cinsi bakterilere karşı oluşan opsonik aktivite değerleri olarak kaydedildi (153).

3.6. LÖKOSİT İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.6.1. Phagotest

Ticarî bir kit olan Phagotest ile hasta ve kontrol gruplarının lökosit işlevleri değerlendirildi. FITC etiketli opsonize *Escherichia coli* bakterileri ve gerekli reaktiflerden oluşan bu kitle fagositozu gösteren monositler ve granülositlerin genel yüzdesi ölçüldü ve her bir kişi için bireysel hücresel fagositik aktivite değeri üretici firmanın önerileri doğrultusunda hesaplandı (Glycotope Biotechnology GmbH, Almanya) (149).

3.6.1.1. Phagotest Kurulumu ve Yapılışı

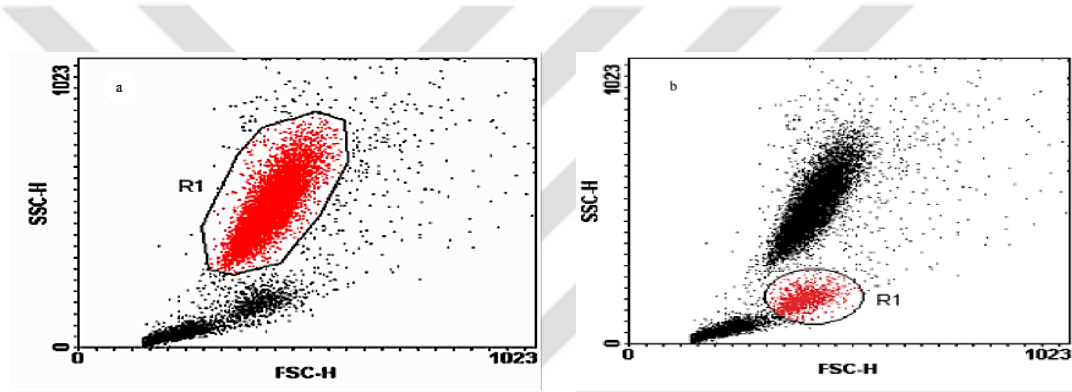
1. Tüm hasta gruplarının her birinden tüplere alınan heparinize tam kan vorteks ile yavaşça karıştırıldı ve 5 ml'lik tüp dibinde test başına 100 µl olacak şekilde alikot oluşturuldu. Bakterileri eklemeyen önce, kan örnekleri 0°C'ye soğumaları için bir buz banyosunda 10 dk. inkübe edildi.
2. Önceden soğutulmuş *Escherichia coli* bakterileri, vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı ve çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan örneklerine test ve kontrol örneği başına 20 µl eklendi.
3. Tüm tüpler bir kez daha karıştırıldı ve kontrol örneği buz üzerinde bırakıldı. Test örneği bir su banyosu içinde 37°C'de 10 dk. inkübe edildi.
4. İnkübasyonun sonunda tüm örnekler su banyosundan bir rak ile çıkarıldı ve fagositozu durdurmak için buz üzerine konuldu. Her örneğe 100 µl buz soğukluğunda söndürme solüsyonu eklendi ve örnekler vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı.
5. Tüplere 3 ml yıkama solüsyonu eklendi ve tüpler 5 dk., 250 x g, 2 - 8°C'de santrifüjlendi, süpernatant atıldı. Yıkama işlemi bir kez daha tekrarlandı.
6. Tüplere 200 µl DNA boyama solüsyonu eklendi, karıştırıldı ve buz üzerinde 10 dk.

inkübe edildi. Hücre süspansiyonu 60 dk. içerisinde flow sitometri ile ölçüldü.

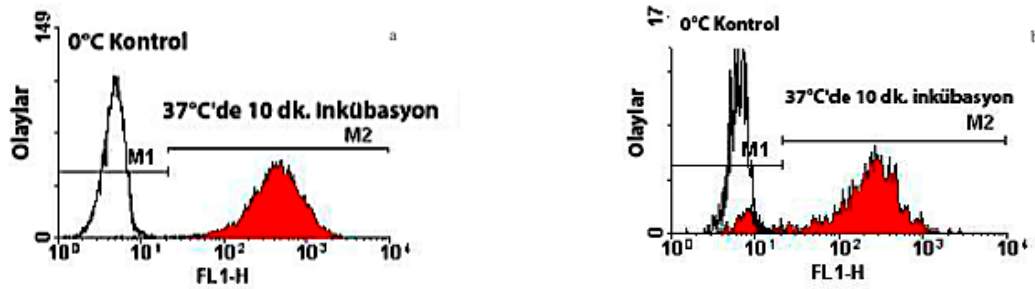
7. Akış sitometrik analizinde, mavi-yeşil eksitasyon ışığı (488 nm argon-iyon lazeri) kullanılarak fagositoz analiz edildi.

8. Veri alma sırasında kırmızı floresans histogramında "canlı" kapı oluşturuldu. Örnek başına 10.000 - 15.000 lökosit toplandı.

9. Fagositoz yapmış hücrelerin (granülositler ve monositler) yüzdesi ve ortalama floresans şiddeti (içeri alınmış bakteri sayısı) analiz edildi. Bu amaçla yazılım programında saçılım şemasında (lin FSC, lin SSC) ilgili lökosit kümesi kapılandı ve yeşil floresans histogramı (FL1) analiz edildi (Şekil 3-3, Şekil 3-4) (149).



Şekil 3-3: Tipik nokta grafiği FSC/SSC, granülosit (a) ve monosit (b) kapıları



Şekil 3-4: Tipik FL1 histogramı, granülosit (a) ve monosit (b) kapıları

Tablo 3-2: Granülositlerin ve monositlerin fagositik aktivitesinin normal aralığı

Hücre Tipi	Fagositik Hücre (%)	Geo. Ort. FL1
Granülositler	95-99	250-600
Monositler	65-95	150-350

Test ölçümleri BD FACSCANTO II (Becton, Dickinson, ABD) flow sitometri cihazında yapıldı. Tabo 3-2’de verilen test aralıklarına göre çalışmaya alınan kişilerin Phagotest sonuçları değerlendirildi (149).

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

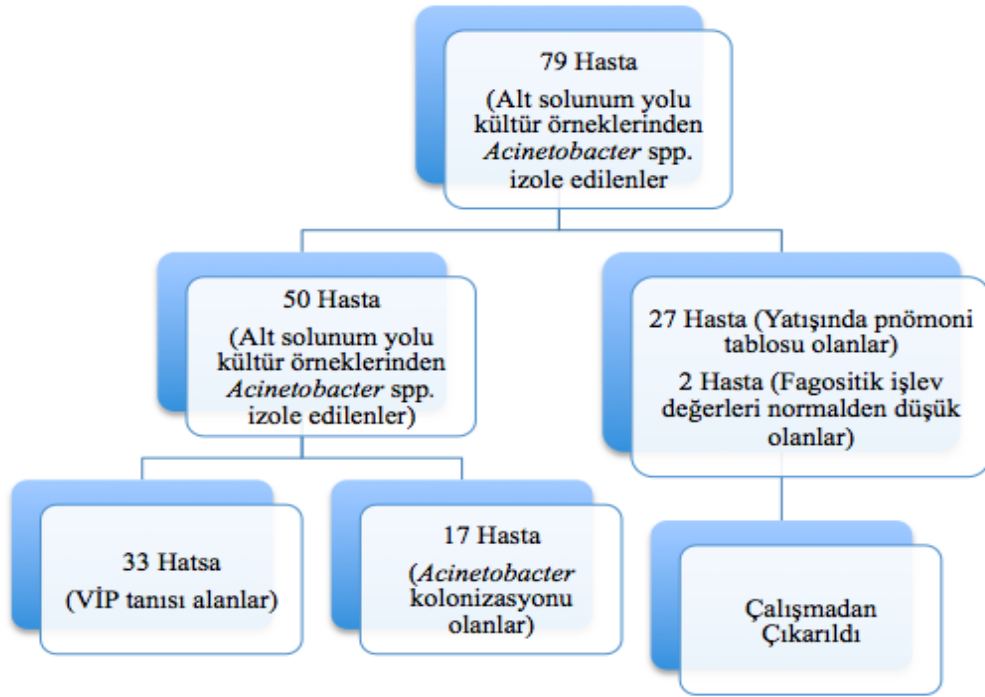
Çalışmada, verilerin istatistiksel analizi için SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması 2x2 ki-kare testleri (Pearson ki-kare testi ve Fisher’ın kesin ki-kare testi) ve Mann Whitney u testleri ile yapıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan her bir olgunun *Acinetobacter* türlerine karşı ölçülen opsonik aktivite test sonuçları ROC (Receiver Operating Characteristic, Alıcı İşletim Karakteristik) eğrisi analizi ile değerlendirildi (154).

4. BULGULAR

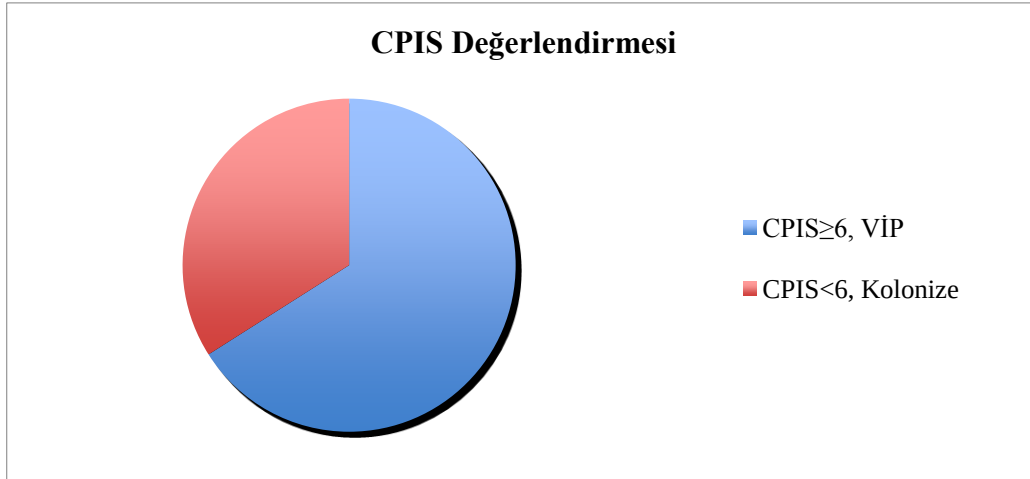
Ağustos 2014 – Nisan 2016 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Beyin Cerrahisi ve Acil Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatan toplam 1.619 hasta arasından 72 saat ve üzeri yatışı olan 1.534 hasta takip edildi. Takip edilen hastalardan, alt solunum yolu kültür örneklerinden *Acinetobacter* spp. izole edilen toplam 79 hasta (%5,1) çalışmaya alındı. Yatışında veya sonrasında pnömoni tanısı mevcut olan 27 hasta ve fagositoz işlev değerleri (Phagotest) normalden düşük çıkan 2 hasta ise çalışmadan çıkarıldı. Çalışma dönemi içerisinde YBÜ'de yatan ve en az 48 saat MV desteği aldıktan sonra alt solunum yolu kültür örneklerinden *Acinetobacter* spp. izole edilen 50 hasta ana grup olarak çalışmaya alındı. Belirtilen çalışma dönemi içerisinde hasta grubundan 50, *Acinetobacter* pozitif kontrol grubundan 30, yoğun bakım negatif kontrol grubundan 30, sağlıklı negatif kontrol grubundan 30, hasta negatif kontrol grubundan ise 12 kişi olmak üzere toplam 152 olgu opsonik aktivite testinin VİP tanısındaki yerini araştırmak amacıyla çalışmaya dahil edildi.

4.1. CPIS Değerlendirmesi ve Sonuçları

Hasta grubu olarak değerlendirmeye alınan 50 olgudan; CPIS ≥ 6 olan 33 hasta (%66) VİP olarak, bu kriteri sağlamayan 17 hasta (%34) ise *Acinetobacter* spp. ile kolonize olarak değerlendirildi (Şekil 4-1, Şekil 4-2).



Şekil 4-1: Hasta grubu dağılımı



Şekil 4-2: CPIS sonuçlarına göre hastaların gruplandırılması

CPIS; Klinik Akciğer Enfeksiyon Skoru

Tablo 4-1: *Acinetobacter baumannii* kaynaklı VİP ve kolonize hastaların klinik ve demografik özellikleri

<u>Parametreler</u>	<u>Toplam (n=50)</u>	<u>VİP Grubu (n=33)</u>	<u>Kolonize Grup (n=17)</u>	<u>P Değeri</u>
Yaş (Ort. $\pm$ SD (yıl))	55,02 $\pm$ 20,24	55,90 $\pm$ 20,24	56,23 $\pm$ 20,12	0,957
<u>Cinsiyet</u>				
E	33 (%66)	25 (%76)	8 (%47)	0,042*
K	17 (%34)	8 (%24)	9 (%53)	
YBÜ Yatış Süresi (Ort., G)	47,14 $\pm$ 38,89	44,87 $\pm$ 42,41	51,52 $\pm$ 31,68	0,536
<u>Altta Yatan Hastalıklar</u>				
Diyabet	8 (%16)	6 (%18,2)	2 (%11,8)	0,699
Malignite	13 (%26)	10 (%30,3)	3 (%17,6)	0,499
Böbrek Yetmezliği	6 (%12)	6 (%18,2)	0	0,083
İmmünsüpresif Tedavi	4 (%8)	1 (%3)	3 (%17,6)	0,108
<u>MV (Gün)</u>				
2-4	9 (%18)	6 (%18,2)	3 (%17,6)	**
>4	41 (%82)	27 (%81,8)	14 (%82,4)	—
APACHE II	21,7 $\pm$ 6,05	22,33 $\pm$ 6,23	20,47 $\pm$ 5,68	0,295
<u>Diğer İnvaziv İşlemler</u>				
Santral venöz kateter	40 (%80)	26 (%78,8)	14 (%82,4)	**
Cerrahi drenaj kateter	25 (%50)	16 (%48,5)	9 (%52,9)	0,765
<u>Primer Yatış Tanıları</u>				
Solunum Sıkıntısı/ARDS	28 (%56)	17 (%51,5)	11 (%64,7)	0,373
Sepsis	10 (%20)	8 (%24,2)	2 (%11,8)	0,461
Post-op	1 (%2)	1 (%3)	0	**
Nörolojik Hastalıklar	5 (%10)	3 (%9,1)	2 (%11,8)	**
Travma	3 (%6)	2 (%6,1)	1 (%5,9)	0,49
Post-CPR	3 (%6)	1 (%3)	2 (%11,8)	0,264
<u>Sonuç</u>				
Ex	39 (%78)	24 (%72,7)	15 (%88,2)	0,292
Taburcu	11 (%22)	9 (%27,3)	2 (%11,8)	

*: $P < 0,05$, **: P değeri her iki grup için de aynı olan parametreler, VİP; Ventilator ilişkili pnömoni, MV; Mekanik ventilasyon, APACHE; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, ARDS; Akut Respiratuar Distres Sendromu, Post-op; Ameliyat sonrası, Post-CPR; Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası, Ex; Exitus, ölüm.

Çalışma döneminde, YBÜ’de *A. baumannii* kaynaklı VİP şüpheli 50 olgunun 17 (%34)’si kadın, 33 (%66)’ü erkek ve yaş ortalaması 56 yıl idi. Bu hastalarda yoğun bakıma yatışın en sık nedeni %56 (n=28) oranla solunum yetmezliği idi. Diğer yatış nedenleri sırası ile sepsis (%20), nörolojik rahatsızlıklar (%10), travma (%6), post-CPR (%6) ve ameliyat sonrası yatış (%2) idi. Hastaların %50 (n=25)’sinde ileri yaş (60 ve üzeri) ve %82 (n=41)’sinde ise yüksek APACHE II skoru (>16) mevcuttu.

CPIS kriterlerine göre VİP (33) ve kolonize (17) tanısı alan hastaların temel klinik ve demografik özellikleri Tablo 4-1’de verildiği gibidir. VİP gelişen 33 hastanın yaş ortalaması 56 yıl (18-90), ortalama APACHE II skoru 22 (13-37), ortalama YBÜ yatış süreleri 45 gün (10-240) ve YBÜ’de yattıkları süre içerisindeki mortalite oranları %73’idi. Kolonize 17 hastanın yaş ortalaması 56 yıl (18-86), ortalama APACHE II skoru 20 (9-29), ortalama YBÜ yatış süreleri 52 gün (8-118) ve YBÜ’de yattıkları süre içerisindeki mortalite oranları %88’idi. VİP ve kolonize hastalar arasında yaş, MV süresi, YBÜ yatış süresi APACHE II skoru, cerrahi drenaj ve santral venöz kateter varlığı, primer yatış tanıları ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$). Her iki grup arasında sadece cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P=0,42$), VİP’in erkek hastalarda (%76, n=25), bayanlara oranla (%24, n=8) daha sık görüldüğü, kolonize hastalarda ise böyle bir farkın olmadığı saptandı.

Çalışmada, VİP olgularının %18 (n=6)’i erken başlangıçlı, %82 (n=27)’si ise geç başlangıçlı VİP olarak saptandı. Çalışma dönemi içerisinde YBÜ’deki MV kullanım oranları 0,32-0,68; VİP hızı ise 4,84-6,54 arasında saptandı. Hasta grubundaki 50 olgunun bulundukları YBÜ’ne göre dağılımları Tablo 4-2’de; YBÜ’deki VİP hızı, ventiltör günü ve ventilatör kullanım oranları ise Tablo 4-3’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Hasta grubunun bulundukları yoğun bakım ünitelerine göre dağılımları

YBÜ Tipi	n/(%)
Acil YBÜ	8 (%16)
Anestezi Reaminasyon	39 (%78)
Beyin Cerrahi	3 (%6)

YBÜ; Yoğun bakım üniteleri

Tablo 4-3: Yoğun bakım ünitelerine göre VİP hızı ve MV kullanım oranları

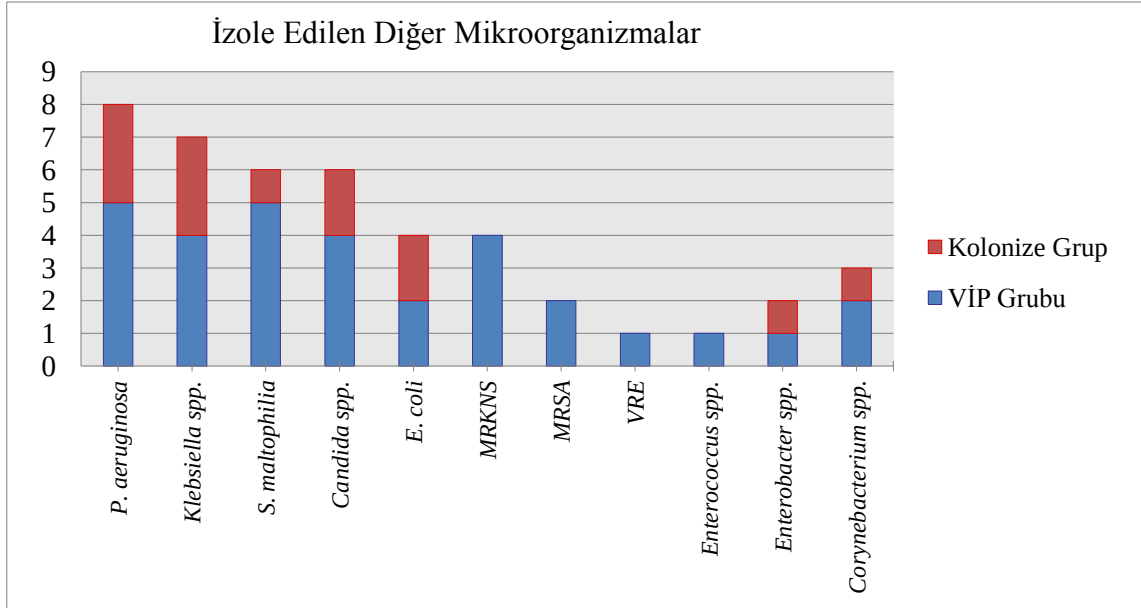
Parametreler/ YBÜ	Acil	Anestezi Reaminasyon	Beyin Cerrahisi
Hasta sayısı	85	829	440
Hasta günü	2127	3687	1432
Ventilatör günü	1447	2041	459
Ventilatör kullanım oranı	0,68	0,55	0,32
VİP hızı	4,84	5,4	6,54

YBÜ; Yoğun bakım üniteleri, MV; Mekanik ventilasyon, VİP; Ventilatör ilişkili pnömoni

4.2. Kültür Sonuçları

Hastaların ETA ve BAL kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter* türlerinin tamamı *A. baumannii* olarak saptandı. Toplam 50 hastanın 3'ünden BAL kültür örneği, 47'sinden ise ETA kültür örneği alındı. Kültür örneklerinden, 50 hastanın 17'sinden (%34) sadece *A. baumannii*, 33'ünden (%66) ise birden fazla mikroorganizma izole edildi. VİP tanılı 33 hastanın 10 (%30)'undan sadece *A. baumannii*, 23 (%70)'sinden ise birden fazla mikroorganizma izole edildi. Kolonize 17 hastanın 7 (%41)'sinin ETA kültür örneklerinden sadece *A. baumannii*, 10 (%59)'nundan ise birden fazla mikroorganizma izole edildi. Toplam 50 hastadan ikinci en sık izole edilen mikroorganizma %16 ile *P. aeruginosa* olurken bunu % 14 izolasyon oranı ile *Klebsiella* spp. izledi. Alt solunum yolu örneklerinden *A. baumannii* ile birlikte izole edilen diğer mikroorganizmaların hasta sayılarına göre dağılımları Tablo 4-4'de gösterildiği gibidir.

Tablo 4-4: Solunum yolu örneklerinden izole edilen diğer mikroorganizmaların hasta sayılarına göre dağılımları



P.aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*: *Stenotrophomonas maltophilia*; *E. coli*: *Escherichia coli*; MRKNS: Metisiline dirençli kooagülaz negatif stafilokok; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; VRE: Vankomisine dirençli enterokok

4.3. Antibiyogram Sonuçları

VİP ve kolonize hastaların ETA/BAL kültür örneklerinden izole edilen *A. baumannii* türlerinin karbapenem direnci sırasıyla %100 ve %94,1 olarak; sadece VİP grubunda görülen kolistin direnci ise %6,06 olarak saptandı. VİP ve kolonize gruplarından izole edilen *A. baumannii* kökenleri arasında antibiyotik direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$).

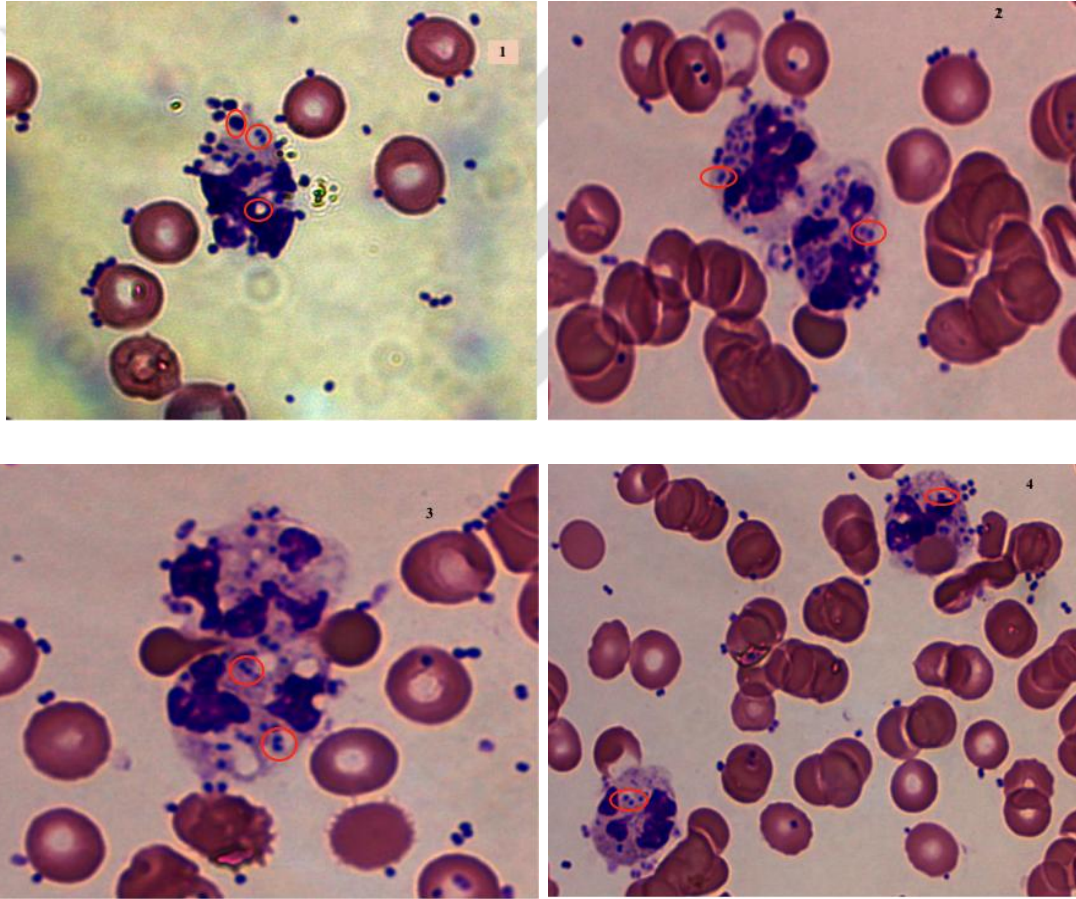
4.4. Opsonik Aktivite ve Phagotest Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama opsonik aktivite değerleri; *A. baumannii* kaynaklı VİP tanısı alan 33 hastada %95,10, *A. baumannii* ile kolonize 17 hastada %86,70, pozitif kontrol grubundan 30 hastada %97,86, yoğun bakım kontrol grubundan 30 hastada %45,83, hasta kontrol grubundan 12 hastada %38,41 ve sağlıklı kontrol grubundan 30 kişide %37,2 olarak saptandı (Tablo 4-5).

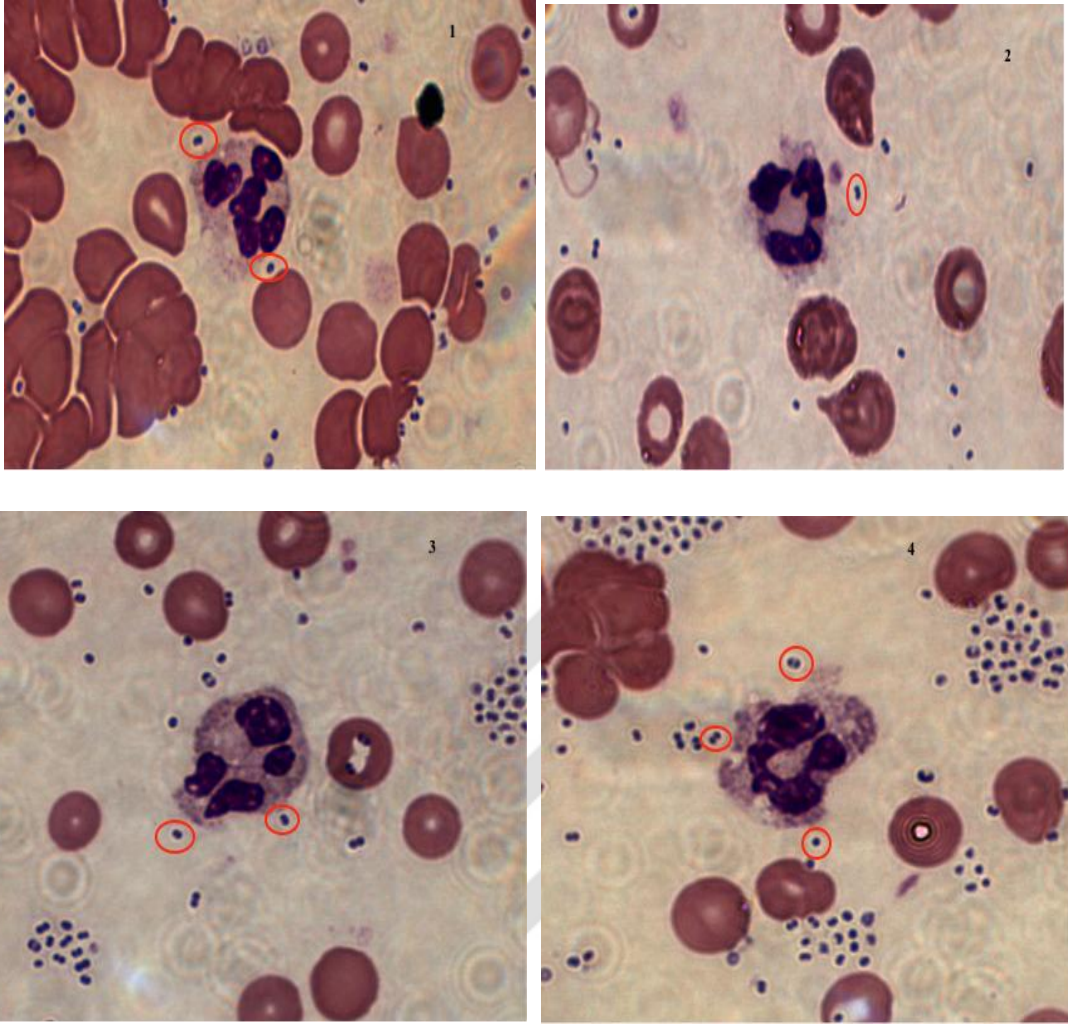
Tablo 4-5: Ortalama Opsonik Aktivite Değerleri

Hasta ve Kontrol Grupları	Opsonik Aktivite (%)
VİP Grubu	95,10
Kolonize Grup	86,70
Pozitif Kontrol Grubu	97,86
Hasta Kontrol Grubu	38,41
YBÜ Kontrol Grubu	45,83
Sağlıklı Kontrol Grubu	37,2

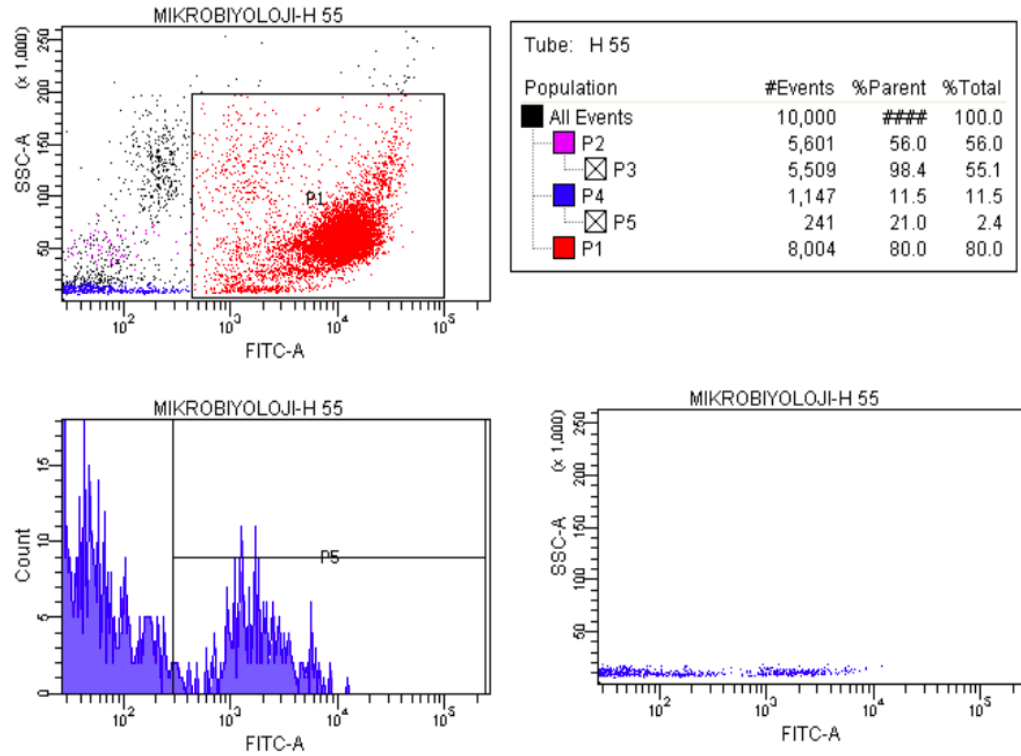
VİP; Ventilator ilişkili pnömoni, YBÜ; yoğun bakım üniteleri



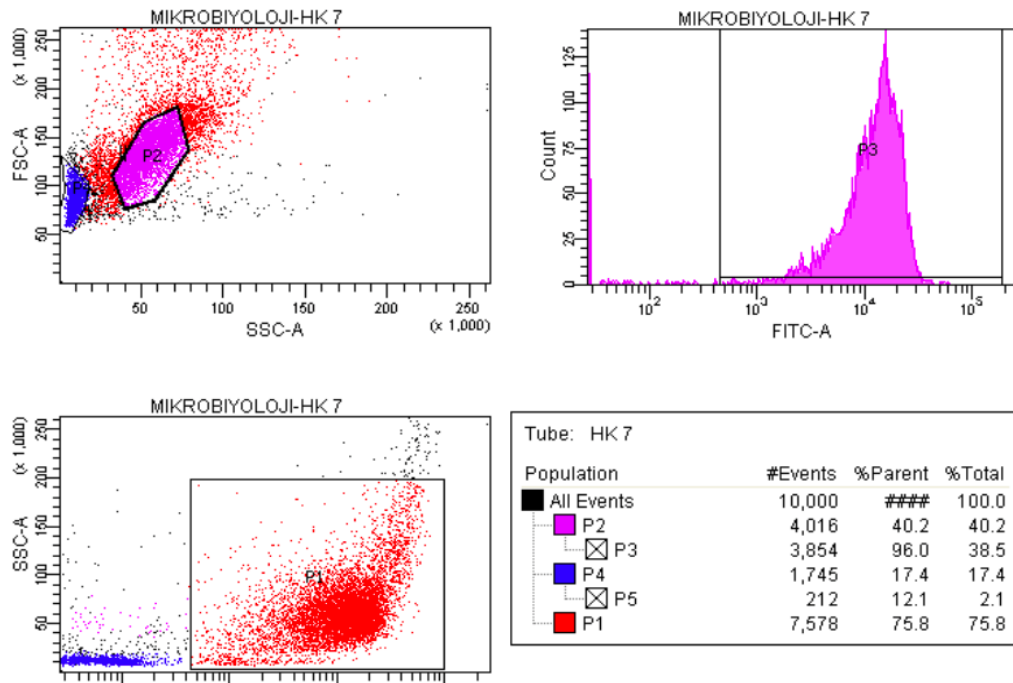
Şekil 4-3: *Acinetobacter baumannii*'ye karşı opsonik aktivitesi yüksek olan hastalarda nütrofillerin fagositozu



Şekil 4-4: *Acinetobacter baumannii*'ye karşı opsonik aktivitesi düşük olan hastalarda fagositoz olmayan bakteriler



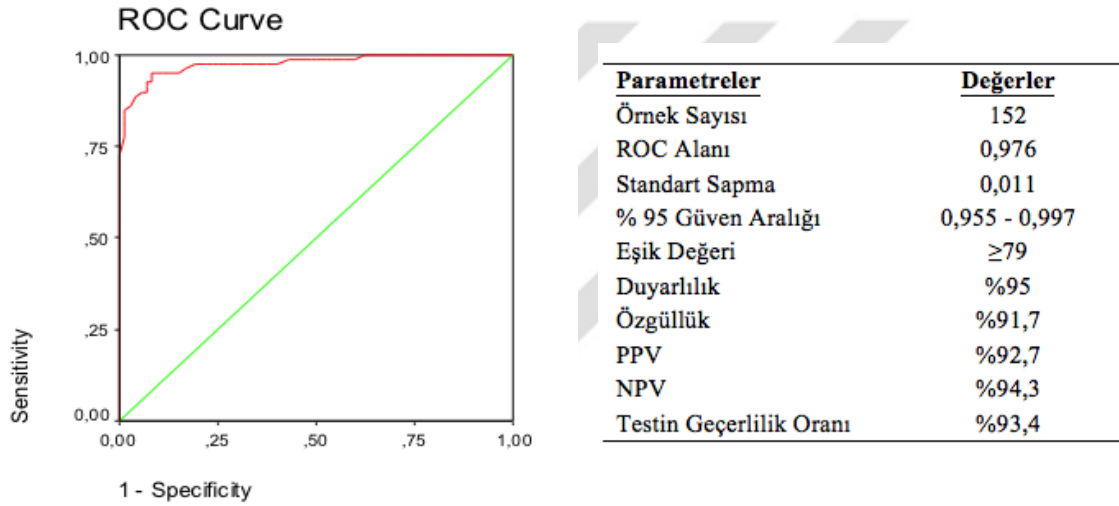
Şekil 4-5: Phagotest ölçümleri 1



Şekil 4-6: Phagotest ölçümleri 2

4.5. ROC Eğrisi Analiz Sonuçları

ROC eğrisi analiz sonuçlarına göre opsonik aktivite testi, kültür (kan ve solunum) örneklerinden *A. baumannii* izole edilen hastaları, *Acinetobacter* üremesi olmayanlardan ayırmada %95 duyarlılık ve %91,7 özgüllüğe sahip A kategorisinde mükemmel bir test olarak saptandı. Testin pozitif prediktif değeri %92,7 negatif prediktif değeri %94,3 ve testin geçerlilik oranı %93,4 olarak hesaplandı (Şekil 4-7, Tablo 4-6).

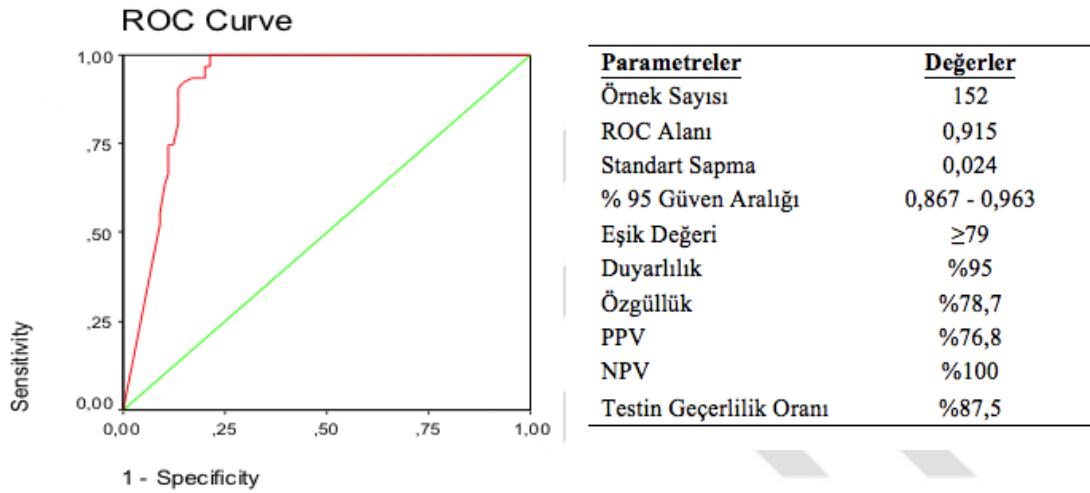


Şekil 4-7: *Acinetobacter baumannii* pozitif ve negatif hastaların ROC eğrisi analizi ve sonuçları

Tablo 4-6: Test eşik değerine göre *Acinetobacter baumannii* pozitif ve negatif hastaların dağılımı

Gerçek	<i>Acinetobacter</i> (+) Hastalar		<i>Acinetobacter</i> (-) Hastalar		Test Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	76	95	6	54	82	54
Negatif	4	5	66	46	70	46
Toplam (n/%)	80	100	72	100	152	100

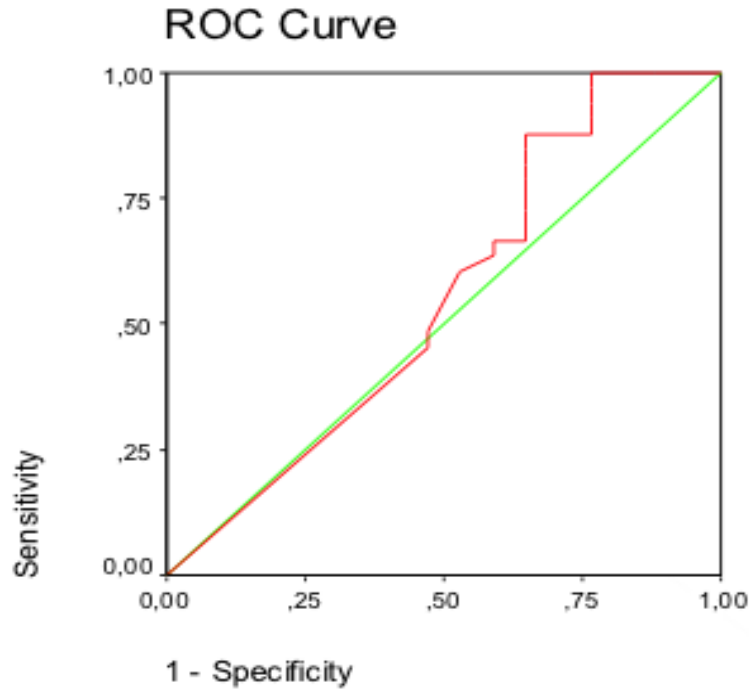
Opsonik aktivite testi, VİP tanısı alan (33) ve *A. baumannii* enfeksiyonu olan (30) hastaları, kolonize (17) ve negatif kontrol gruplarından (72) ayırmada 95% duyarlılık ve %78,7 özgüllüğe sahip, ROC eğrisi altındaki alanı 0,915 olan A kategorisinde mükemmel bir test olarak saptandı. Testin bu ayırmadaki pozitif prediktif değeri %76,82, negatif prediktif değeri %100 ve toplam test geçerliliği ise %87,5 olarak hesaplandı (Şekil 4-8, Tablo 4-7) .



Şekil 4-8: Ventilatör ilişkili pnömoni olgularının kontrol grubu ve kolonize hastalar ile ROC eğrisi analizi ve sonuçları

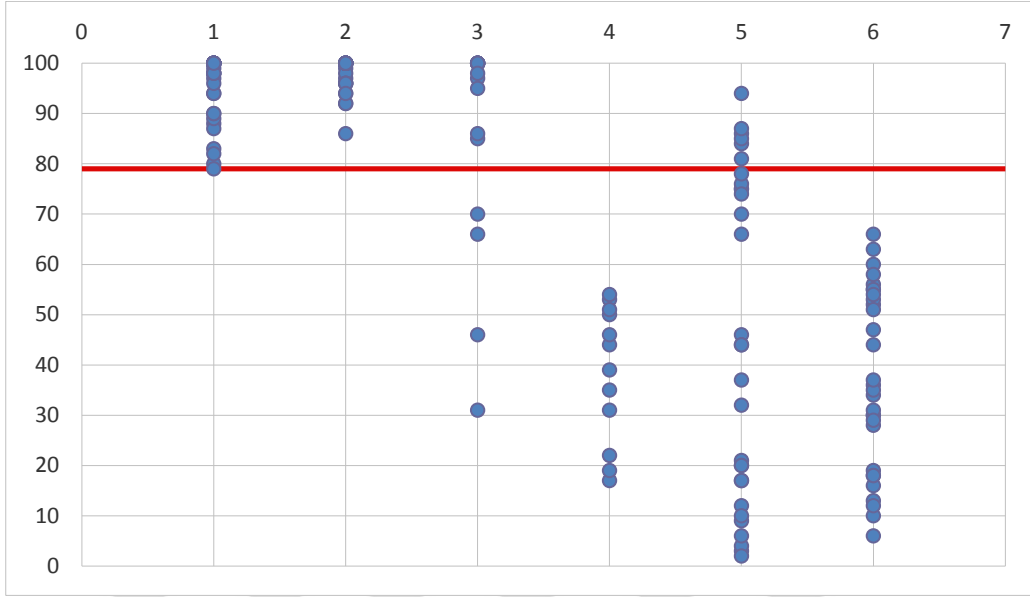
Tablo 4-7: Testi eşik değerine göre ventilatör ilişkili pnömoni olgularının kontrol grubu ve kolonize hastalar ile dağılımı

Gerçek	VİP (+) Hastalar ve Pozitif Kontrol Grubu		Kolonize Hastalar ve Negatif Kontrol Grupları		Test Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	63	100	19	54	82	54
Negatif	0	0	70	46	70	46
Toplam (n/%)	63	100	89	100	152	100



Şekil 4-9: Ventilatör ilişkili pnömoni ve kolonize hastaların ROC eğrisi analizi

CPIS referans test olarak alınıp, VIP tanısı alan 33 hasta ile *Acinetobacter* kolonizasyonu olan 17 hastanın opsonik aktivite test sonuçları ROC eğrisi analiziyle karşılaştırıldığında, testin ROC eğrisi altında kalan alan 0,553 olup eşik değeri saptanamadı (Şekil 4-9).

Tablo 4-8: Opsonik aktivite test eşik değerine göre grupların değerlendirilmesi

1. Ventilatör ilişkili pnömoni olguları, 2. Pozitif kontrol grubu, 3. *A. baumannii* ile kolonize hastalar, 4. Hasta negatif kontrol grubu, 5. Yoğun bakım negatif kontrol grubu, 6. Sağlıklı negatif kontrol grubu.

Opsonik aktivite test eşik değeri her iki ROC eğrisi analizinde de ≥ 79 olarak saptandı (Şekil 4-7, Şekil 4-8). CPIS referans test olarak alındığında, eşik değerinin altında olması beklenen yoğun bakım negatif kontrol grubundan 6, kolonize gruptan ise 13 hastanın opsonik aktivite değerleri eşik değerinin üstünde saptandı (Tablo 4-8).

5. TARTIŞMA

Entübasyon ile mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda uygulamanın ikinci gününden itibaren gelişen VİP, YBÜ’de gelişen enfeksiyonlar arasında en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan hastane enfeksiyonudur. Bunların yanında VİP, hastanede kalış süresinin uzamasına ve tedavi giderlerinde büyük oranda artışa neden olmaktadır (4,40,41). *A. baumannii* ise günümüzde, hızla antimikrobiyal direnç geliştirme yeteneği ile endişe veren ve dünya çapında VİP'in başlıca nedeni olan bir patojen haline gelmiştir (99). Yoğun bakımda yatış ve MV süresinin uzaması, re-entübasyon ve trakeostomi uygulanması, önceden antibiyotik kullanımı ve enteral beslenme *Acinetobacter* türleri ile VİP gelişimine yol açan başlıca faktörlerdir (118).

MV'nin VİP gelişimindeki önemi iyi bilinmektedir. MV uygulanan hastalarda, solunum yollarının fizyolojik dinamiği bozulmakta, doğal immün yanıt yeteneği azalmakta ve solunum yolları dirençli patojenlerle hızla kolonize olmaktadır (116,118). MV süresinin VİP gelişenlerde, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu, MV süresi üç günden uzun olan olgularda VİP gelişme riskinin arttığı yapılan bir çok çalışmada bildirilmiştir (16,26,36). *Acinetobacter* türleri ise YBÜ’de çevreyle çok kolay kolonize olabilen, olumsuz çevre şartlarına oldukça dayanıklı, uzun süre bulunduğu ortamda canlılığını sürdürebilen bir mikroorganizma olduğundan MV süresi uzadıkça hastaların solunum yollarında kolayca kolonize olmaktadır (9,138). Çalışmamızda, hem VİP hem de kolonize hastaların %82'sinde MV süreleri dört günden uzundu ve iki grup arasında MV süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$). Bu durum MV süresi arttıkça hastaların solunum yollarının *Acinetobacter* türleri ile hızla kolonize olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmalarda ventilatör tedavisi gören hastaların %28-85’inde VİP geliştiği bildirilmektedir. Çalışmalarda VİP hızı, yoğun bakımda kalış süresi dikkate alındığında 1000 hasta yatış gününde 12.5, ventilatöre bağlanan hastalarda 1000 ventilatör gününde 2.5-39 olarak bildirilmektedir (33,92,109). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarda ise VİP hızı 1000 ventilatör gününde 16.4-26.5 olarak bildirilmektedir (13,20). Çalışma döneminde, ilgili YBÜ’deki sürveyans sonuçlarına

göre, VİP hızı 0,32-0,68; MV kullanım oranları ise 0,32-0,68 arasında saptandı.

VİP gelişiminin, hastanın YBÜ'deki yatış süresini uzattığı ve hastane maliyetini 2-3 misli arttırdığı bildirilmektedir (99,116). Yapılan iki farklı çalışmada VİP gelişen ve gelişmeyen hastalarda YBÜ yatış süreleri sırasıyla 19-5 gün ve 12-6 gün olarak, hastanede kalış süreleri ise sırasıyla 28-12 gün ve 25-14 gün olarak saptanmış, her iki grup arasında yatış süreleri anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (16,36). Ülkemizde yapılan çalışmalarda VİP nedeniyle hastaların YBÜ'de daha fazla kaldıkları bildirilmiştir (13,41,43). Bizim çalışmamızda, VİP ve kolonize hastaların YBÜ'deki ortalama yatış günleri sırasıyla 45-52 gün idi. Her ne kadar kolonize gruptaki hastaların ortalama yatış süreleri VİP grubuna göre daha uzun olsa da her iki grup arasında yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$).

İleri yaş (>60), VİP gelişimi için %1-3 oranında artışa neden olan önemli risk faktörlerinden biridir (40). Yapılan VİP çalışmalarında, hastaların yaş ortalamaları 55-64 yıl (14,16,92) arası bildirilmektedir. Çalışmamızda, *A. baumannii* kaynaklı VİP şüpheli 50 olgunun (17 kadın, 33 erkek) %50'sinde ileri yaş mevcuttu. VİP ve kolonize hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) ve her iki grup için de yaş ortalaması 56 yıl idi. VİP gelişen hastaların %76'sı erkek, %24'ü bayan hasta idi. Kolonize ve VİP grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ve bunun rastlantısal bir bulgu olduğu düşünüldü ($P=0,042$).

VİP'nin YBÜ'de yatan hastalarda mortaliteyi 3 kat artırdığı bildirilmektedir. VİP'te genel mortalite oranı %24-71 arasında değişmektedir (28,29,31). Ülkemizde ise VİP olgularındaki mortalite oranı %24-87 arasında bildirilmektedir (19). Yapılan bir çok çalışmada, VİP'te mortalite oranları anlamlı olarak artmış bulunurken (37,26), bazı çalışmalarda VİP gelişenlerle gelişmeyenler arasında mortalite oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadığı gösterilmiştir (4,26). Özellikle ÇİD patojenlerin etken olduğu VİP olgularında mortalitenin arttığı bildirilmektedir (31). Öyle ki *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* kaynaklı VİP'te mortalite oranı %91'lerde saptanan çalışmalar mevcuttur (14). Yapılan bir çalışmada, VİP olgularında etkenin *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. olması

durumunda mortalite oranı %43 iken diğer etkenler ile gelişen VİP'te mortalite oranı %27 olarak saptanmıştır (25). VİP, YBÜ'müzde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Çalışma döneminde, *A. baumannii* kaynaklı VİP şüpheli 50 olgunun 39'u kaybedildi ve hastaların YBÜ'de yattıkları süre içerisindeki mortalite oranı %78 (VİP olgularında %73, kolonize hastalarda %88) olarak saptandı. Çalışmamızda mortalite oranlarının yüksek olması, yüksek APACHE II skoru (>16), altta yatan terminal hastalıklar ve çoklu antibiyotik direncine sahip *A. baumannii* izolatlarından kaynaklandığı düşünüldü. VİP ve kolonize grup arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$). Fakat kolonize gruptaki mortalite oranının VİP grubundan yüksek olması immünsüpresyon varlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çünkü kolonize gruptaki hastaların %17,6'da immünsüpresyon mevcutken, VİP grubunda bu oran %3 kadardı.

APACHE II skoru, klinik ve laboratuvar değerlerle yaşamsal fonksiyonlar hakkında öngörülebilir bulunulabilecek bir skaladır ve MV uygulanan hastalarda APACHE II skorunun yüksek olmasının (>16) mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir (41-43). Çalışmamızda 50 olgunun 41 (%82)'inde APACHE II skoru>16, genel mortalite oranı ise %78 idi. VİP ve kolonize hastaların sırası ile ortalama APACHE II skorları 22-20 (~%40 ölüm riski) olarak saptandı. Her iki grup arasında APACHE II skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$).

VİP genellikle *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* gibi gram-negatif bakterilere bağlı olarak gelişmektedir (4,19). *Acinetobacter* türleri VİP olgularında sık saptanan etkenlerdendir ve *Acinetobacter* kaynaklı VİP olgularının mortalitesi oldukça yüksektir (93,115,116). Daha çok geç dönem VİP olgularından etken olarak izole edilmektedirler (4,6,15). Çalışmamızda, VİP hastalarının %82'sinde geç dönemli VİP gelişmesi *A. baumannii* kaynaklı VİP olgularında beklenen bir durumdur.

ÇİD *A. baumannii* suşlarının neden olduğu hastane enfeksiyonu salgınları, yakın dönemde birçok ülkede büyük bir sosyal alarmı neden olmuştur ve ulusal bir sağlık sorunu boyutlarına ulaşmıştır (116). İlaç direnci hastane ortamlarındaki *A.*

baumannii'nin başarısına katkıda bulunan önemli bir faktördür (110). Hastane enfeksiyonlarda *A. baumannii* yaygınlığındaki artışın çoklu ilaç direncine sahip suşların yaygınlığı ile birlikte olduğu bildirilmektedir (109). Ülkemizde sürveyans verilerine göre, *Acinetobacter* izolatlarının % 91,55'i karbapenem direncine, %5,55'i ise kolistin direncine sahip olarak rapor edilmiştir (20). Çalışmamızda, VIP ve kolonize hastaların ETA/BAL kültür örneklerinden izole edilen *A. baumannii* türlerinin karbapenem direnci sırasıyla %100 ve %94,1 olarak, kolistin direnci ise sadece VIP olgularında %6,06 olarak saptandı. VIP ve kolonize grupları arasında izole edilen *A. baumannii* kökenlerinin antibiyotik direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$). Antibiyotik kullanımının *A. baumannii* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğunu ve uygunsuz antibiyotik kullanımının mortaliteyi artıran bir neden olduğu bildirilmektedir (194). VIP tanısı içi altın standart bir yöntemin olmayışı tedaviyi zorlaştıran bir faktördür (139). Gerçekte VIP olmayan hastalarda *Acinetobacter* gibi dirençli mikroorganizmaların etken olarak saptandığı olgularda gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu dirençli enfeksiyon riskinde, mortalite ve bakterilerdeki direnç oranlarında artış görüldüğü bildirilmektedir (53,57). *A. baumannii*'nin çoklu ilaç direnci, çalışmamızda sağ kalan olgu sayısının az ($n=11$) olmasının nedenlerinden biri olarak düşünüldü.

Yüksek görülme insidansına rağmen VIP tanısının konulması, özellikle YBÜ'de yatan hastaların bir çoğunda benzer klinik tabloların olması nedeniyle oldukça zordur. Günümüzde VIP tanısı için altın standart bir yöntemin olmayışı tanı için tam bir görüş birliğinin olmasına engel olmaktadır. Kullanılan mevcut klinik ve mikrobiyolojik yöntemlerin duyarlılıkları yüksek olmasına rağmen özgüllükleri oldukça düşüktür (57,59,64). Otopsi çalışmalarıyla klinik olarak VIP tanısı konulan hastaların %29-62'sinde yanlış tanı konulduğu bildirilmektedir (56). Klinik verilerle VIP tanısı alan hasta oranlarının otopsi verilerine göre daha yüksek olduğu ve bu nedenle klinik verilerin VIP tanısında gereksiz antibiyotik kullanımına neden olduğu bildirilmektedir (53,57). Yapılan bir otopsi çalışmasında, VIP olgularının %9'una antibiyotik tedavisinin verilmediği ve bu hastaların öldüğü bildirilmiştir (14).

Tanı için kullanılan CPIS'da total skorun 6'nın üzerinde olması VIP ile uyumlu olarak kabul edilmektedir fakat CPIS'daki parametrelerin klinisyenler tarafından farklı yorumlanması, skorumanın yanlış hesaplanması, kriterlerin hesaplanması için 72 saat gibi bir sürenin gerekmesi CPIS'ın en büyük

dezavantajlarıdır. Ayrıca bir çok araştırmacı CPIS'in asıl kullanım alanının tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi için olması gerektiğini bildirmektedir (50,48,49,50). VİP tanısı için CPIS performansının ölçüldüğü 13 çalışmanın yayınlanan meta-analizinde, CPIS'in VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %65, %64 olarak, yanlış negatif ve yanlış pozitiflik oranları ise %35 ve %36 olarak bildirilmiştir. Çalışmada, VİP tanısında ve tedavinin akışında CPIS ile birlikte kullanılan kriterlerin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (65). Yapılan başka bir çalışmada CPIS kriterlerinin VİP tanısındaki özgüllük ve duyarlılıkları sırasıyla %50 ve %59, ROC eğrisinin altında kalan alan ise 0,60 olarak saptanmış, CPIS kullanımının VİP tanısında yetersiz olduğu bildirilmiştir (51). Post-mortem kantitatif akciğer kültürünün referans olarak kullanıldığı bir çalışmada da CPIS'in sensitivitesi %77; spesifitesi de %42 olarak bulunmuştur (67). Başka bir çalışmada CPIS kullanılarak VİP şüpheli 79 atak, BAL kültür sonuçları ile karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifite skorları oldukça düşük bulunmuştur (63).

VİP olgularında sadece klinik bulguların, akciğer grafisindeki parankimal infiltrasyonların veya kültür sonuçlarının esas alınarak doğru tanı konulmasının mümkün olmadığı görülmektedir (49). Çalışmamızda, bu soruna çözüm olabilecek bir yöntem geliştirmek amacıyla opsonik aktivite testinin VİP tanısındaki yerini araştırdık. *A. baumannii* kaynaklı VİP tanısı alan ve *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalar ile kolonize ve negatif kontrol grubundaki hastalar arasındaki opsonik aktivite değerleri ROC eğrisi analizi ile karşılaştırıldığında, opsonik aktivite testinin VİP tanısındaki duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %95 ve %78,7 olarak saptandı (%95 Ref.Ara., 0,867-0,963). ROC eğrisi analizine göre opsonik aktivite testi VİP tanısı için A kategorisinde çok iyi bir testtir. Testin eşik değerine göre, yoğun bakım negatif kontrol grubundan 6 hastanın ve kolonize gruptan 13 hastanın opsonik aktivite değeri eşik değerin üstünde saptandı. Bu durum için, hem kolonize grubun sayı olarak VİP hasta grubuna eşit olmaması hem de referans test olarak alınan CPIS kriterlerinin VİP tanısında yeterli özgüllüğe sahip olmamasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Günümüzde CPIS kriterleri VİP tanısı için önerilse de yapılan bir çok çalışma ile özgüllüğü düşük bulunmuş, tanıdan çok VİP tedavisine yardımcı olmak amacıyla kullanılması gerektiği savunulmuştur (4,63-65).

Çalışmamızda, VİP şüpheli 50 hastanın 47 (%94)'sinden ETA, 3 (%6)'ünden ise BAL kültür örnekleri alınmıştır. CPIS değerlendirmesine göre 47 ETA örneğinin

17 (%36)'sinde kolonizasyon tespit edilirken, BAL örneklerinde kolonizasyon saptanmadı. VİP grubundan sadece 2 hastanın ETA kültür eşik değeri $<10^5$ idi. VİP tanılı hastaların ETA kültür sonuçları ile CPIS arasındaki uyum oranı %93 olarak saptanırken, 17 kolonize hastanın ETA kültür sonuçları ile CPIS arasında bir uyum saptanmadı. Kolonize gruptaki tüm hastaların ETA kültür eşik değeri $>10^5$ cfu/ml idi. Bu sonuçlar doğrultusunda VİP tanısında özellikle kolonize-patojen ayırımında CPIS ile ETA kültür sonuçlarının uyuşmadığı görülmektedir. Klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar referans test olarak alındığında, hastaların opsonik aktivite değerleri ROC eğrisi ile analiz edildiğinde ise testin, *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastaları, *Acinetobacter* negatif olanlardan ayırmada %95 duyarlılığa ve %91,7 özgüllüğe sahip olduğunu, PPV'nin %92,7 NPV'nin %94,3 ve testin toplam geçerlilik oranının ise %93,4 olduğunu saptadık (%95 Ref.Ara., 0,955-0,997). Bu ayırmda opsonik aktivite testinin ROC eğrisi altında kalan alan 0,976 olup, test A kategorisinde mükemmel bir test yöntemi olarak tespit edildi. CPIS kriterlerinin VİP tanısında klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler ile uyumsuzluğuna rağmen, opsonik aktivite testi VİP etkeni olan *A. baumannii*'yi tespit etmede yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip bir yöntem olarak saptandı. Hem CPIS skorları hem de mikrobiyolojik ve klinik veriler referans olarak alındığında opsonik aktivite testinin VİP'te pozitif öngörü değeri %77-93, negatif ön görü değeri ise % 94-100 olarak oldukça yüksek oranlarda saptandı.

VİP tanısı için kültür yöntemini tek başına değerlendirecek olursak; kontaminasyon riskinin olması, 72 saat içerisinde sonuçlanması, kültür alımının zahmetli olması ve durumu kritik hastalardan alınamaması, sonuçların hastanın antibiyotik kullanımından etkilenmesi, kültürdeki bakteri yüküne göre tanı değerinin değişmesi kültür yönteminin en büyük dezavantajlarıdır. Sonuç olarak kültür ve klinik değerlendirmelerin VİP tanısında yetersiz oluşu, hastanede yatış süresinin uzaması, iş kaybının ortaya çıkması, ilaç kullanımının artması, izolasyon ihtiyacının olması, ekstra laboratuvar testlerinin kullanımına neden olması ile de ekonomik yük oldukça fazladır (90). Opsonik aktivite testinde ise, invazif bir yöntem olmaması, uzman kişilere gereksinim göstermemesi, işlem esnasında ventilasyon ve respirasyonun devam etmesi, kontaminasyon riskinin olmaması, testin tekrarlanabilir olması ve kısa sürede sonuç vermesi gibi avantajlar mevcuttur. Çalışmamızda, hem CPIS kriterleri hem de klinik ve mikrobiyolojik yöntemler referans test olarak

alındığında, opsonik aktivite testinin VİP tanısında oldukça başarılı bir yöntem olduğunu ve testin VİP etkeni olan *A. baumannii* bakterisini tespit etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu saptadık. VİP tanısında altın standart bir yöntemin olmayışı, çalışmaya alınan hasta grubunda çok sayıda altta yatan ağır hastalıkların oluşu, solunum örneklerinde polimikrobiyal üremelerin saptanması ve opsonik aktivitede kontrol edilmesi zor birçok başka faktörün rol oynaması çalışmamızdaki başlıca kısıtlılıklardır. Ayrıca, çalışmada VİP ve kolonize hasta sayılarının eşit olmayışı da değerlendirme açısından kısıtlılıklardan biridir. Bu konu ile ilgili prospektif olarak hastaların opsonik aktivite değerlerinin takip edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, opsonik aktivite testi VİP tanısında tek başına kolonize ve enfeksiyon ayırımında başarılı olmasa da, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilecek bir yöntem olabileceğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Ulu Kılıç A. Hastane Enfeksiyonlarına Neden Olan Mikroorganizmaların Epidemiyolojisi. İçinde Alp E, editör. *Enfeksiyon Kontrol Programı*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Hastaneleri; 2012. syf.15.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;**27**(5):887-92.
3. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest*. 1992;**102**:553-556.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-Acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;**63**(5).
5. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;**129**:433-440.
6. Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*). *Semin Respir Infect* 2000;**15**:287–98.
7. Erbay H, Yalcın AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2 year survey. *Intensive Care Med* 2003;**29**:1482-8.
8. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou ML. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.:an incireasing problem. *J Hosp Infect* 1991;**18**:250-5.
9. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint W, van Belkum A. Nosocomial colonisation and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR fingerprinting. *J Hosp Infect* 1993;**25**:15-32.
10. Flanagan PG. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 1999;**41**:87-99.

11. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2007;**297**:1583-93.
12. Nelson RE, Schweizer ML, Perencevich EN, Nelson SD, Khader K, Chiang HY, et al. Costs and Mortality Associated With Multidrug-Resistant Healthcare- Associated Acinetobacter Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;**13**:1-7
13. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Özgültekin A, Yalçın AN, Köksal İ et al. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007;**65**:2517.
14. Craven DE: Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;**117**:186- 187.
15. Kahveci ŞF. Ventilasyon ilişkili Pnömoni. İçinde Köksal İ, Çakar A, Arman D, editörler. *Yogün Bakım Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. syf. 257-265.
16. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Lionch M, Bellim L, Redman R. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;**122**:2115-21.
17. Chastre J, Fagon JY. Pneumonia in the ventilator-dependent patient. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York: Mc Graw-Hill; 1994. pp. 857-90.
18. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1742-6.
19. Toraks Derneği. Erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002;**3**(Ek 4):1-13.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı: *Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Özet Raporu 2014*. 2015, Mayıs. Erişim 01.09.2016, <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>
21. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1165-1172.

22. Andrews CP, Coalson JJ, Smith ID, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;**80**:254-258.
23. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:426-462.
24. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:792-796.
25. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;**139**:877-884.
26. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:523-528.
27. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:343-349.
28. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Giberl C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in Intensive Care Units. *JAMA* 1996, **275**:866-869.
29. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Missel B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:116-123.
30. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E, Munoz Marco J, Villuendas Usón MC, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001;**29**:304-309.
31. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;**94**:281-288.
32. Ashraf M, Ostrosky-Zeichner L. Ventilator-Associated Pneumonia: A Review. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2012;**40**:93-105.

33. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:867-903.
34. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;**31**:2544-51.
35. Dreyfuss D, Djedaini K, Gros I, Mier L, Le Bourdelles G, Cohen Y, et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers and head moisture exchangers: effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:896-992.
36. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;**112**:765-73.
37. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;**108**:1655-1662.
38. Zeiher BG, Hornick DB. Pathogenesis of respiratory infections and host defences. *Curr Opin Pulm Med* 1996;**2**:166-73.
39. Hubmayr RD. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia-Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002;**28**:1521-36.
40. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003;**48**:681-8.
41. Erbay RH, Yalçın AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: A case-control study. *BMC Pulm Med* 2004;**4**:3.
42. Higgins TL. Severity of illness indices and outcome prediction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. pp. 2195-206.
43. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital; risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;**120**:555-61.
44. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia.

- Anesthesiology* 1996;**84**:280-287.
45. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2002;**68**:261-265.
 46. Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, Dauge MC, Bouchama A, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients, *Am Rev Resp Dis* 1984;**130**:924-9.
 47. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy proven ventilator-associated pneumonia, *Chest* 1992;**101**:458- 63.
 48. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:1121-9.
 49. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;**5**:131-5.
 50. Rosbolt MB, Sterling ES, Fahy BG. The Utility of the Clinical Pulmonary Infection Score. *J Intensive Care Med* 2009;**24**:26-34.
 51. O'Horo JC, Kashyap R, Sevilla Berrios R, Herasevich V, Sampathkumar P. Differentiating infectious and noninfectious ventilator-associated complications: A new challenge. *Am J Infect Control* 2016;**44**(6):661-5.
 52. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;**106**:221-35.
 53. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;**103**: 547-53.
 54. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;**138**:110-116.
 55. Neiderman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator associated pneumonia. *Am J*

Respir Crit Care Med 1994;**150**(2):565-9.

56. Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am* 2003;**17**(4):707-16.
57. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001;**120**:995-70.
58. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrède C, Antoun S, Nitenberg G. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**(5):1731-7.
59. Mayhall CG. Ventilator associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**: 200-205.
60. York MK, Gilligan P. Lower respiratory tract cultures. In: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2004. pp. 1-15.
61. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirat from adults. *J Clin Microbiol* 1993;**31**:1027-9.
62. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;**117**:195-7.
63. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;**117**:198-202.
64. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997;**112**:445-57.
65. De Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: A meta analysis. *Crit Care Med* 1999;**27**:2548-60.

66. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a gold standart. *Chest* 1997;**112**:458-65.
67. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;**54**: 867-73.
68. Torres A, Fàbregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000;**28**: 2799-804.
69. Unat EK. *Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi*. İkinci Baskı. Dergah Tıp Yayınları; 1986. syf. 677-678.
70. Washington WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 353-355.
71. Wisplinghoff H, Seifert H. Epidemiology and clinical features of *Acinetobacter baumannii* infections in humans. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2014;**127**(11-12):447-57.
72. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol* 1993; **279**:544-552.
73. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**:868-73.
74. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, MacDonald U, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun* 2010;**78**(9): 3993-4000

75. Cevahir N, Demir M, Kaleli I, Gurbuz M, Tikvesli S. Evaluation of biofilm production, gelatinase activity, and mannose-resistant hemagglutination in *Acinetobacter baumannii* strains. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;**41**(6): 513-8.
76. Kim SA, Yoo SM, Hyun SH, Choi CH, Yang SY, Kim HJ, et al. Global gene expression patterns and induction of innate immune response in human laryngeal epithelial cells in response to *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;**54**(1): 45-52.
77. Lee JS, Lee JC, Lee CM, Jung ID, Jeong YI, Seong EY, et al. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* induces differentiation of CD4⁺ T cells toward a Th1 polarizing phenotype through the activation of dendritic cells. *Biochem Pharmacol* 2007; **74**(1): 86-97.
78. Mortensen BL, Skaar EP. Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* infection. *Cell Microbiol*. 2012 September ; **14**(9): 1336–1344.
79. Pantophlet RA. Lipopolysaccharides of *Acinetobacter*. In: Gerischer U, editor. *Acinetobacter Molecular Biology*. Norfolk, UK: Caistr Academic Press; 2008. pp.61-98.
80. Tomaras AP, Dorsey CW, McQueary CN, Actis LA. Molecular basis of *Acinetobacter* virulence and pathogenecity. In: Gerischer, editor. *Acinetobacter Molecular Biology*. Norfolk, UK: Caistr Academic Press; 2008. pp. 265-97.
81. Gaddy JA, Tomaras AP, Actis LA. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infect Immun* 2009;**77**(8): 3150-60.
82. Lee HW, Koh YM, Kim J, Lee JC, Lee YC, Seol SY, et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clin Microbiol Infect* 2008; **14**(1): 49-54.
83. Rodriguez-Bano J, Marti S, Soto S, Fernandez-Cuenca F, Cisneros JM, Pachon J, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin Microbiol Infect* 2008; **14**(3): 276-8.

84. Dorsey CW, Beglin MS, Actis LA. Detection and analysis of iron uptake components expressed by *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2003; **41**(9): 4188-93.
85. Bhargava N, Sharma P, Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol* 2010; **36**(4): 349-60.
86. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and 24. genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997; **35**:2819-2825.
87. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Doun R, editors. *Principles and practise of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. pp. 222/2881-2885.
88. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rueden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1997; **35**:1394-1397 .
89. Catalano M, Quelle LS, Jeric PE, Di Martino A, Maimone SM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and sporadic cases. *J Hosp Infect* 1999; **42**: 27-35.
90. Doshi RK, Patel G, Mackay R, Wallach F. Healthcare-associated infections: epidemiology, prevention, and therapy. *Mt Sinai J of Med* 2009; **76** (1):84–94.
91. Aygün G, Demirkiran O, Utku T, Mete B, Urkmez S, Yılmaz M, et al. Environmental contamination during a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 2002; **52**:259-262.
92. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in healthcare facilities. *Clin Infect Dis* 2006; **42**(5):692-9.
93. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; **23**:332-9.
94. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *The New England Journal of Medicine* 2008; **358**(12): 1271-1281.
95. Taşova Y, Akgün Y, Saltoglu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* Enfeksiyonları. *Flora* 1999; **4**:170 -176.
96. Dijkshoorn L, van Dalen R, van Ooyen A, Bijl D, Tjernberg I, Michel MF, et

- al. Endemic *Acinetobacter* in intensive care unit: epidemiology and clinical impact. *J Clin Pathol* 1993;**46**:533-6.
97. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:261–267.
 98. Allen KD, Green HT. Hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread. *J Hosp Infect* 1987;**9**:110-119.
 99. Kempf M, Rolain JM . Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;**39**:105–114.
 100. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 2002;**40**(2):685-6.
 101. Oncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardali Y, Evrenkaya R, Atasoy EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *Journal of Hospital Infection* 2002;**51**:47-51.
 102. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Critical Care Medicine* 2005;**33**:1136-1140.
 103. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA* 1972;**219**: 1044-1047.
 104. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenal DR, Tong MJ. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis* 2006;**43**(3):383-4.
 105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members 2002-2004, *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2004;**53**(45):1063-6.
 106. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenal DR, et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother*

- 2007;**51**(1):376-8.
107. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;**50**:4114-4123.
 108. Griffith ME, Lazzarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2007;**28**:720-722.
 109. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009 –2010. *Infect Control Hos. Epidemiol* 2013;**34**:1–14.
 110. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**(3):538–582.
 111. Tatman-Otkun M, Gürcan, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994’den 2000’e yıllık antibiotik direnç değışjmi. *Ankem Derg* 2003;**17**:1-6.
 112. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Reports, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;**32**:470-85.
 113. Aygün G, Öztürk R. *Acinetobacter* cinsi bakteriler ve infeksiyonları. Vahaboglu H, editör. *Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar: Çoklu dirençli Acinetobacter ve Pseudomonas infeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. syf. 20-6.
 114. Cefai C, Richards J, Gould FK, McPeake P. An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. *J Hosp Infect* 1990;**15**:177-182.
 115. Montero A, Corbella X, Ariza J. Clinical relevance of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003;**31**:2557-9.

116. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;**31**(5):649-55.
117. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, Gordon SM. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999;**115**:1378-1382.
118. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patient needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:137–141.
119. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;**24**:284-95.
120. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;**120**:102-9.
121. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;**41**: 848-54.
122. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with pneumonia. *Chest* 1997;**112**:1050–1054.
123. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;**129**:182–189 .
124. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;**8**:687-93.
125. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;**38**:127-36.
126. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of

- nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;**28**:293-8.
127. Chen HP, Lai CH, Chan YJ, Chen TL, Liu CY, Fung CP, et al. Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2005;**37**:669-75.
 128. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:843-9.
 129. Chen Q, Cao H, Lu H, Qiu ZH, He JJ. Bioprosthetic tricuspid valve endocarditis caused by *Acinetobacter baumannii* complex, a case report and brief review of the literature. *J Cardiothorac Surg* 2015;**10**:149.
 130. Mizrahi A, Lambert T, Vidal B, Couzigou C, Nguyen Van JC, Le Monnier A. Pseudo-outbreak of Oxa-23-mediated carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in urinary tract infections caused by an automated urine analyzer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;**35**(11):1440-1.
 131. Roy R, Panigrahi P, Malathi J, Pal SS, Nandi K, Patil A, et al. Endophthalmitis caused by *Acinetobacter baumannii*: a case series. *Curr Eye Res* 2014;**39**(7):695-704.
 132. Shin H, Price K, Albert L, Dodick J, Park L, Dominguez-Bello MG. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio* 2016;**22**;7(2):e00198.
 133. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;**15**(7):533-44.
 134. Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP 3rd. Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: a global threat. *Curr Opin Crit Care* 2016;**23**.
 135. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life* 2011;**63**:1061–1067.
 136. Vahaboğlu H, Ozturk R, Aygün G, Coşkuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, et al. Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a

- nation- wide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:2265-2269.
137. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2010;**51**(1):79–84.
138. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Becerio A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem- resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005;**11**(7): 540-6.
139. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martin-Villen L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis* 2014;**14**:135.
140. Akgün Y. İmmünoglobulinler (Antikorlar). İçinde Serter N, editör. *Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. 8. Baskı. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları; 2006. syf.164-168,216.
141. Saruhan G. Antijenin Yakalanması ve Lenfositlere Sunumu. İçinde Camcıoğlu Y, Deniz G, editörler. *Temel İmmünoloji: İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları*. 7. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007. syf:32-34.
142. Oral B. Hüморal İmmünitenin Efektör Mekanizmaları. İçinde Camcıoğlu Y, Deniz G, editörler. *Temel İmmünoloji: İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları*. 7. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007. syf:146-154.
143. Stites DP. Neutrophil Function. In. Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV, editors. *Basic and Clinical immunology*. 2nd ed. California:Lange Medical;1976. pp.50.
144. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Immunology*. 7th ed. Canada: Elsevier Ltd; 2007. pp. 16.
145. Huddleson IF, Johnson HW, Hamann EE. A Study of the Opsono-Cytophagic Power of the Blood and Allergic Skin Reaction in Brucella Infection and Immunity in Man. *Am J Public Health Nations Health* 1933;**23**(9):917-29.
146. Wright AE, Douglas SR, Sanderson JB. An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis.1903. *Rev Infect Dis* 1989;**11**(5):827-34.

147. Stossel TP. How Do Phagocytes Eat? *Ann. Int. Med* 1978;**89**:398-402.
148. Virella G. *Introduction to Medical Immunology*, 4th edition. New York: Marcel Dekker, 1998. pp. 317-334.
149. PHAGOTEST. 01.09.2016.<http://www.icp.ucl.ac.be/mexp/phagotst.pdf>
150. Wilson ML, Mitchell M, Morris AJ, Murray PR, Reimer LG, Reller BL, et al. Principles and procedures for blood cultures; Approved guideline. M47-A. *CLSI document*. 2007;**27**(17).
151. Clinical and Laboratory Standards Institute: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 26th informational supplement*. CLSI Document M100-S26-U, CLSI, Wayne 2016.
152. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*, Ocak 2016. Erişim 31.08.2016, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf
153. S. Mitchell Lewis, Barbara J. Bain, Imelda Bates. Dacie and Lewis Practical Haematology. 10th Ed. Canada:Elseiver; 2006. pp. 59-77,481-522.
154. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med* 2013;**4**(2):627–635.

FORMLAR

Form 1: Hasta Bilgi Formu

Hasta Takip Formu Örneği

Tarih:

Yoğun Bakım Ünitelerinde <i>Acinetobacter spp.</i> Kaynaklı Ventilatör İlişkili Pnömoni Olgularının Tanısında Opsonik Aktivitenin Araştırılması	
Adı/Soyadı:	Hasta grubu ETA/BAL(+) ☐ Sağlıklı Kontrol Hemokültür(+) ☐ ☐
Yaş/Cinsiyet/Tel:	Protokol/Laboratuvar No:
Klinik bulgu:	
Kronik hastalığı/bağışıklık sorunu/anomali:	
Kültürde Üreme:	
Hemokültürde Üreme :	

Not: Hastalardan 1 adet heparinli ve 1 adet kuru tüp olmak üzere 2 tüp kan alınacaktır.

Form 2: CPIS hesaplama formu

Yoğun Bakım Ünitelerinde *Acinetobacter spp.* Kaynaklı Ventilatör İlişkili Pnömoni Olgularının Tanısında Opsonik Aktivitenin Araştırılması

(CPIS HESAPLAMASI)

Hastanın Adı/Soyadı :
 Protokol No :
 YBÜ Yatış Tarihi :
 Solunum Örneğinin Alınış Tarihi :

Parametreler	Değer		
Ateş (°C)			
36.5–38.4	0		
38.5–38.9	1		
≥39.0 ve ≤36.0	2		
Kan lökosit seviyesi, lökosit/mm³			
4000–11,000	0		
<4000 ve ya >11000	1		
Artı band formları ≥500	2		
Trakeal Sekresyon Miktarı			
<14+	0		
≥14+	1		
Artı Prülans varsa	2		
Oksijenasyon (PaO₂;FiO₂)			
>240 veya ARDS varsa	0		
≤240 ve ARDS yoksa	2		
Akciğer Grafisi Bulguları			
İnfiltrasyon yok	0		
Diffüz veya düzensiz infiltrasyon	1		
Lokalize infiltrasyon	2		
Trakeal Aspirat Kültür Sonuçları			
Patojenik bakteri kültürü ≤1 veya üreme yoksa	0		
Patojenik bakteri kültürü >1+	1		
Aynı patojenik bakteri gramda görülüyorsa >1+	2		

Form 3: APACHE II skoru hesaplama formu

Yatış Tarihi:

TOTAL AKUT FİZYOLOJİ SKORU									
DİKKAT: Yatıştan sonraki ilk 24 saat içindeki EN KÖTÜ DEĞER kullanılacaktır									
Fizyolojik Veriler	Yüksek Anormal Değer								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut Sıcaklığı (°C)	>=41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	<=29,9
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	>=160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		<=49
Kalp Hızı (atım/dk)	>=180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		50 - 69	40 - 59	<=39
Solunumsal Sayısı (solunum/dk)	>=50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		<=5
PaO ₂ veya eğer FiO ₂ < 0,5 ise (A-a) DO ₂ kullan (mmHg)	>=500	350 - 499	200 - 349		<200 >70			55 - 60	<=55
Arter PH'si	>=7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	<=7.15
Serum Na (mMol/L)	>=180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	<=110
Serum K (mMol/L)	>=7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		<=2.5
Serum Kreatinin (mg/dl)	>=3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6 - 1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	>=60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		<=20
Lökosit (hücre/mm ³)	>=40 K		20K - 39.9K	15K - 19.9K	1K - 14.9K		1K - 2.9K		<=1K
(15) - Glasgow Koma Skoru									
1. Toplam (yukarıdaki 12 ölçütün toplamı)									

2. YAŞ PUANI	Yaş	<=44	45-54	55-64	65-74	<=75
	Puan	0	2	3	5	6

3. KRONİK SAĞLIK PUANI	
Eğer hastada ağır bir organ yetersizliği varsa veya başışıklığı baskılamışsa aşağıdaki puanları da ekleyin (Tanımlara bakın)	
• Ameliyatsız veya ameliyatsız acil yatış	5 puan
• Elektif olarak yatırılmışsa	2 puan
Tanımlar: Organ yetersizliği veya başışıklığın baskılanması hastane yatışından önce var olan: Kirocüler-biyopsi ile tanımlanmış şok, portal hipertansiyon ve buna bağlı GI kanama veya önceden geçirilmiş hepatic ensefalopati/itama. Kardiyovasküler-NYHA sınıf IV. Solunumsal-Ağır restriktif veya obstrüktif yetersiz (morfin ile yanıtlanmıyor, ev işleri yapıyor veya dışkılamada hipoksi, hiperkalemi, sekonder politemi, ağır pulmoner hipertansiyon >40 mmHg veya ventilatöre bağımlı). Böbrek-kronik diyaliz uygulaması Başlangıçta başışıklığı - hastaya başışıklığı baskılayacak tedavi uygulanmış (immüsupresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli ya da kısa süre yüksek dozda kortikosteroid) ya da başışıklığı baskılayacak tedavi uygulanmış (immüsupresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli ya da kısa süre yüksek dozda kortikosteroid) ya da başışıklığı baskılayacak bir hastalığı var (lösemi, lenfoma, AIDS)	
APACHE II Toplam Puan: (1. + 2. + 3.) = ...	

0-4 =	~4% Ölüm Riski	10-14 =	~15% Ölüm Riski	20-24 =	~40% Ölüm Riski	30-34 =	~75% Ölüm Riski
5-9 =	~8% Ölüm Riski	15-19 =	~25% Ölüm Riski	25-29 =	~55% Ölüm Riski	>34 =	~85% Ölüm Riski

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/ **3680**
Konu:

İstanbul/ /

06 Şubat 2014

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 15.01.2014 tarihli, 84 sayılı yazınıza;

Bölümünüze bağlı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Gökhan AYGÜN'ün danışmanlığında Doktora Öğrencisi Asiye KARAKULLUKÇU'nun yürüttüğü "Yoğun Bakım Ünitelerinde Acinetobacter spp. Kaynaklı Ventilator İlişkili Pnömoni Olgularının Tanısında Opsonik Aktivitenin Araştırılması" başlıklı Doktora Tezi (Araştırma Fonu) hakkında ilgi yazınız ve ekleri 04 Şubat 2014 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica eder durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya