



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***ACINETOBACTER BAUMANNII*'YE BAĞLI GELİŞEN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİLERDE KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUCA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

DR. SEMA ÜNAL SARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***ACINETOBACTER BAUMANNII*'YE BAĞLI GELİŞEN VENTİLATÖR
İLİŞKİLİ PNÖMONİLERDE KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUCA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Sema ÜNAL SARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatih TEMOÇİN

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında sonsuz destek veren, önüme çıkan her engelde yardımlarını esirgemeyen, asistanlık sürecim boyunca eğitimimize katkı sağlamasının yanında aynı zamanda bize abilik yapan saygıdeğer tez hocam Doç Dr Fatih TEMOÇİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta ana bilim dalı başkanımız Prof Dr Esra TANYEL olmak üzere Prof Dr Şaban ESEN, Prof Dr Aydın DEVECİ, Doç Dr Aynur ATİLLA, Doç Dr İlkay BOZKURT, Doç Dr Heval Can BİLEK ve Dr Öğretim Üyesi Tuba KURUOĞLU'na,

Asistanlık sürecim boyunca tüm zamanları dolu dolu yaşadığımız, Samsun'da bana aile sıcaklığını hissettiren tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca koşulsuz desteklerini veren, her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babam Handan-Sait ÜNAL'a

Canım kardeşlerim Mustafa ÜNAL ve Şevval ÜNAL'a,

Zorlu tez sürecimde her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, canım eşim Yunus Emre SARI 'ya teşekkür ederim.

Aralık 2023

Dr. Sema ÜNAL SARI

BEYAN

“*Acinetobacter baumannii*’ye bağlı gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde klinik ve mikrobiyolojik sonuçların değeriendirilmesi ve sonuca etki eden faktörlerin belirlenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Sema ÜNAL SARI

ÖZET

Amaç: Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar arasındadır. *A.baumannii* özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olmaktadır. *A.baumannii* 'nin neden olduğu VİP hastalarının risk faktörlerini belirlemek, antibiyotik direnç oranlarını saptamak, tedavilerin klinik ve mikrobiyolojik yanıtlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Ocak 2017-Aralık 2022 yılları arasında OMÜTF hastanesi yoğun bakım ünitelerinde *A.baumannii* 'nin etken olduğu VİP tanısı alan 109 hasta retrospektif incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Klinik yanıt için hastaların tüm nedenlere bağlı 14 ve 28 günlük mortaliteleri göz önüne alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $62,28 \pm 17,13$ olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 14 günlük mortalitesi %44, 28 günlük mortalitesi %56'dır. Tek değişkenli analizde hem 14 hem 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler, yaş, altta yatan komorbid hastalık varlığı, kronik akciğer hastalığı varlığı, steroid kullanımı, tanı anında septik şok varlığı, APACHE II ve SOFA skorunun yüksek olmasıdır. Çok değişkenli analizde ise erkek cinsiyet, kronik akciğer hastalığı varlığı, tedavi öncesi WBC sayısı ve APACHE II skorunun yüksekliği mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. İzole edilen *A.baumannii* suşlarında kolistin direnci %8,7 olarak saptanmıştır. Ölen hastalarda 3. ve 7. gün kan CRP ve prokalsitonin değerleri anlamlı derecede daha yüksekti. Yapılan ROC analizi ile CRP ve PCT için belirlenen eşik değerler sırası ile 160 ve 0,65 saptanmış ve düşük duyarlılıkla mortaliteyi öngörebileceği bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: *A.baumannii* mevcut antibiyotiklere oldukça dirençlidir, etkili tedavilere acil ihtiyaç vardır. *A.baumannii* 'nin yayılımını önlemek ve direnç oranını artırmamak için enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle dikkat edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, Pnömoni, Mortalite

ABSTRACT

Objectives: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is among the common nosocomial infections. *A.baumannii* causes VAP outbreaks, especially in intensive care units. It was aimed to determine the risk factors of VAP patients caused by *A.baumannii*, antibiotic resistance rates, and the clinical and microbiological responses of treatments.

Materials and methods: In this study, 109 patients who grew *A.baumannii* in their respiratory tract samples and were diagnosed with VAP in the intensive care units of OMÜTF Hospital between January 2017 and December 2022 were retrospectively examined. The demographic characteristics, clinical characteristics, laboratory parameters and treatment responses of the patients were evaluated. For clinical response, all-cause 14- and 28-day mortality of patients was taken into consideration.

Results: The average age of the patients included in the study was found to be 62.28 ± 17.13 . The 14-day mortality of the patients included in the study was 44% and the 28-day mortality was 56%. Factors affecting both 14- and 28-day mortality in univariate analysis are age, presence of underlying comorbid disease, presence of chronic lung disease, steroid use, presence of septic shock at diagnosis, and high APACHE II and SOFA scores. In multivariate analysis, male gender, presence of chronic lung disease, pre-treatment WBC count and high APACHE II score were found to be independent risk factors in terms of mortality. Colistin resistance was found to be 8.7% in the isolated *A.baumannii* strains. Blood CRP and procalcitonin values were significantly higher on days 3 and 7 in patients who died. With the ROC analysis, the threshold values determined for CRP and PCT were determined to be respectively 160 and 0.65 and it was found that they could predict mortality with low sensitivity.

Conclusion: *A.baumannii* is highly resistant to current antibiotics, there is an urgent need for effective treatments. In order to prevent the spread of *A.baumannii* and not to increase the resistance rate, infection control measures must be taken meticulously and rational antibiotics must be used.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, Pneumonia, Mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VİP	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Risk faktörleri	6
2.1.6. VİP Tanısı	7
2.1.7. Sürveyans tanımları	10
2.1.8. Ayırıcı tanı	12
2.1.9. Tedavi	12
2.1.10. VİP 'in Önlenmesi	15
2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> Tarihçesi ve Sınıflandırma	17
2.2.1. Mikrobiyolojik özellikler	19
2.2.2. Epidemiyoloji	19
2.2.3. Virülans faktörleri ve patogenez	21
2.2.4. Antibiyotik duyarlılığı ve antibiyotik direnç mekanizmaları	25
2.2.5. <i>Acinetobacter baumannii</i> enfeksiyonları	28
2.2.6. Tedavi	31
2.2.7. Enfeksiyon kontrol önlemleri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği	35
3.2. Çalışma Tasarımı ve Planı	35
3.3. Vip tanısı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi	36
3.4. Tanımlar	37
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	37
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	64
6. KISITLILIKLAR	78
7. SONUÇLAR, ÖNERİLER	79
8. KAYNAKLAR	82
9. EKLER	106
Ek.1 İntihal Raporu	106
Ek.2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	107
Ek.3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kurum İzni	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
AUC	: Eğri altında kalan alan
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CDC	: Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CRAB	: Karbapenem dirençli <i>A.baumannii</i> enfeksiyonu
CRP	: C-reaktif protein
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
ETA	: Endotrakeal aspirat
EVİK	: Enfeksiyon ile ilgili ventilatör ilişkili komplikasyon
HKE	: Hastane kaynaklı enfeksiyon
HKP	: Hastane kaynaklı pnömoni
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarit
MBL	: Metallo- β -laktamaz
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>S.aureus</i>
MV	: Mekanik ventilasyon
NPV	: Negatif prediktif değer
NPPV	: Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PCT	: Procalcitonin
PPV	: Pozitif prediktif değer
OMP	: Dış membran proteinleri
OXA	: Oksasilinaz
OVİP	: Olası ventilatör ilişkili pnömoni
TİD	: Tüm ilaçlara dirençli
TLR	: Toll-benzeri reseptör

T2SS	: Tip II salgı sistemi
USHİESA	: Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
YİD	: Yaygın ilaç dirençli
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
VİD	: Ventilatör ilişkili durum
VİO	: Ventilatör ilişkili olay



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastanede gelişen pnömoni etkenleri	5
Tablo 2. VİP gelişimine yol açan risk faktörleri	6
Tablo 3. ÇİD VİP için risk faktörleri (3, 13)	7
Tablo 4. Ventilatör ilişkili Olay Sürveyans Algoritması	11
Tablo 5. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda VİP ampirik tedavisi	15
Tablo 6. Acinetobakter virülans faktörleri	25
Tablo 7. Çalışma hastalarının demografik özellikleri ve incelenen tüm parametreler	40
Tablo 8. Çalışma hastalarında tedavi seçenekleri	42
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikal geçmişlerinin 14 günlük mortaliteyi etkisinin incelenmesi	43
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikal geçmişlerinin 28 günlük mortaliteyi etkisinin incelenmesi	44
Tablo 11. Hastaların fizik muayene bulgularının 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkisi	45
Tablo 12. Hastaların klinik özelliklerinin 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkileri	47
Tablo 13. Tedavi öncesi bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması	48
Tablo 14. Tedavi üçüncü gününde bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması	49
Tablo 15. Tedavi sonunda bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması	49
Tablo 16. 14 günlük mortaliteyi tahmin etmede eşik değerler	52
Tablo 17. 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede eşik değerler	54
Tablo 18. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hasta gruplarının karşılaştırılması	57
Tablo 19. Tedavi başlama şeklinin 14 ve 28 günlük mortaliteye etkisi	58
Tablo 20. Tedavi başlangıcına göre APACHE II skorunun karşılaştırılması	58
Tablo 21. İkili ve üçlü kombinasyon tedavilerinin mortalite açısından karşılaştırılması	59
Tablo 22. Kesin tedavide kullanılan antibiyotik gruplarının 14 ve 28 günlük mortaliteye etkileri	60
Tablo 23. Antibiyotik tedavi süresinin mortaliteye etkisi	61
Tablo 24. Çok değişkenli analizde 14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörler	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A.baumannii virülans faktörleri	21
Şekil 2. Çalışmaya alınan hasta örnekleme	38
Şekil 3. YBÜ' ye kabul edilme nedeni.....	46
Şekil 4. 14 günlük mortalitede CRP zamansal değişim grafiği	50
Şekil 5. 14 günlük mortalitede PCT zamansal değişim grafiği.....	50
Şekil 6. 28 günlük mortalitede CRP zamansal değişim grafiği	51
Şekil 7. 28 günlük mortalitede PCT zamansal değişim grafiği.....	51
Şekil 8. 14 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi	53
Şekil 9. 14 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi	54
Şekil 10. 28 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi	56
Şekil 11. 28 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi	56
Şekil 12. Antibiyotik kullanım oranları	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane kökenli pnömoni (HKP), hastane ortamındaki mikroorganizmaların neden olduğu akciğer parankiminin enfeksiyonudur (1). Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) başlangıçta pnömonisi olmayan, en az 48 saattir invaziv mekanik ventilasyonda olan hastalardaki akciğer parankim enfeksiyonu olarak tanımlanır ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıklıkla görülen enfeksiyonlardan biridir (2). VİP sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HKE) arasında yer almaktadır, tüm HKE arasında yaklaşık %22'lik bir orana sahiptir (3). VİP yoğun bakım hastalarının hastanede kalış süresinin uzamasına, mortalitesinin artmasına neden olmaktadır, aynı zamanda maliyeti de artırmaktadır (4). HKP'nin mortalite oranı %70'lere kadar ulaşmaktadır. Çeşitli raporlarda VİP'e bağlı ölümlerin nerdeyse yarısının doğrudan enfeksiyona bağlı olduğu, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*'nin etken olduğu vakalarda ölüm oranının daha yüksek seyrettiği bildirilmektedir (5).

Acinetobacter türleri, doğada yaygın olarak bulunan gram negatif, hareketsiz, aerobik, nonfermantatif bakterilerdir (6). *Acinetobacter baumannii* en sık izole edilen türdür, izolatların %90'ından fazlasını oluşturur, *Acinetobacter* türleri arasında yüksek antibiyotik direncine sahip olan tür *A.baumannii*'dir (7). *Acinetobacter* türlerinin sık sebep olduğu enfeksiyonlar arasında kan dolaşım enfeksiyonları ve VİP yer almaktadır (8). Bu enfeksiyonlar dışında yumuşak doku enfeksiyonları, nozokomiyal menenjit, üriner sistem enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara da neden olmaktadır (9). *Acinetobacter* türleri nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedeni olup dünya çapında çeşitli hastanelerde yaygın sorun haline gelmiştir. Birçok antibiyotiğe karşı kendiliğinden dirençli olup olağanüstü yeni direnç mekanizmaları kazanma yeteneğine sahiptir. Hızlı direnç geliştirebilmesi ve uzun süre hastane ortamında hayatta kalabilmesi sayesinde yayılması kolaylaşmaktadır (10). *A.baumannii* özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) VİP salgınlarına neden olmaktadır (11). Enfeksiyon gelişimi için başlıca risk faktörleri uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalmak, mekanik ventilasyon (MV), santral vasküler kateterizasyon, foley sonda kullanımı, enteral beslenme, trakeostomi ve üçüncü kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem kullanımıdır (8).

Çalışmamızın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahili, Cerrahi ve Acil YBÜ'lerinde 2017-2022 yılları arasında *A.baumannii*'nin neden olduğu VİP hastalarının risk faktörlerini belirlemek, antibiyotik direnç oranlarını saptamak, uygulanan tedavi seçeneklerinin uygunluğunu değerlendirmek, tedavilerin klinik ve mikrobiyolojik yanıtlarını ve sonuçlara etki eden faktörleri belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİP

2.1.1. Tanım

Entübasyon esnasında pnömonisi olmayan, invaziv MV desteği alan hastada işlemten 48 saat sonra gelişen pnömonidir (12).

2.1.2. Patogenez

VİP'in patogeneğinde alt solunum yoluna giren mikroorganizmaların sayısı, virölansı ve konağın verdiği yanıt (humoral, mekanik ve hücrel savunma mekanizmaları) önemlidir (13). Akciğer enfeksiyonlarının primer yolu orofarenksi ve daha az oranda gastrointestinal sistemi kolonize eden mikroorganizmaların mikro aspirasyondur. Hastanede yatan hastalar sıklıkla hastane ortamındaki mikroorganizmalarla kolonize olmaktadır. Ağır hastaların yaklaşık %75'i 48 saat içinde kolonize olurlar (14). Sağlıklı insanların yaklaşık %45'i uyku esnasında aspirasyon yapmaktadır, hastalığı olanlarda bu oran daha da artmaktadır (13). Endotrakeal tüp orofarengeal sekresyonların ve bakterilerin akciğere aspirasyonunu kolaylaştırmaktadır (15). VİP gelişiminde kontamine solunum cihazları ve su kaynakları ile doğrudan temas, rutin bakım esnasında endotrakeal tüplerin hastane personelinin elleri yoluyla kontaminasyonu da önemli rol oynamaktadır. YBÜ'lerde uygulanan stres ülser profilaksileri gastrik pH'yı yükselterek kolonizasyonu arttırabilir, böylelikle VİP gelişimine katkı sağlayabilir (16). Daha az sıklıkla da VİP, bulaşıcı aerosollerin solunması veya uzak bir odaktan kaynaklanan bakteriyemi sonucu meydana gelebilir (13).

2.1.3. Epidemiyoloji

HKP nozokomiyal enfeksiyonlar arasında görülen ikinci en yaygın enfeksiyondur ve önde gelen ölüm nedenidir (5). İnsidansı 1000 hastane başvurusunda 5-20 arasında değişmektedir (1). En yüksek oranlar immunsupresif, yaşlı ve cerrahi hastalardadır. Çoğunluğu VİP olmak üzere HKP vakalarının yaklaşık üçte biri YBÜ'lerde kazanılmaktadır (5). Tüm HKE içindeki HKP oranı bölgeler, hastane ve hasta gruplarındaki farklılıklar nedeniyle %15-22 arasında değişmektedir (16, 17). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda VİP insidansı 1000

ventilatör günü başına 2-16 arasında değişmektedir (18, 19). Dokuz Avrupa ülkesindeki 27 YBÜ’de yapılan prospektif bir çalışmada VİP hızı 1000 ventilatör günü başına 18,3 olarak bulunmuştur (20). Ülkemizde ‘Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu’na göre 2017 yılında Türkiye’de VİP hızı 3,2-12,4 (ortalama 6,03), 2022 yılında 1,2-10,0 (ortalama 4,52) olarak hesaplanmıştır.

VİP için kaba ölüm oranı %15-30 arasında değişmektedir (21, 22). Atfedilebilir VİP mortalitesi, enfeksiyon durumu olmasaydı meydana gelmeyecek ölüm oranı olarak tanımlanır ve tahminler ölüm oranından daha düşük olduğunu göstermektedir (23).

VİP aynı zamanda hastaların MV süresini ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Bunların sonucu olarak da hasta başına düşen maliyet artmaktadır. VİP MV süresini 7,6 – 11,5 gün, hastanede kalış süresini 11,5 – 13,1 gün uzatmaktadır. VİP ile ilişkili maliyetin de hasta başına yaklaşık 40.000 ABD Doları olduğu tahmin edilmektedir (22, 24, 25).

2.1.4. Etyoloji

Hastanede gelişen pnömonide çoğunlukla hastanın endojen florasına ait etkenler yer almaktadır. Bu etkenler, hastaneye yatış sırasında hastanın orofarenksinde yer alabileceği gibi (primer endojen), hastaneye yatış sonrasında kolonize olan dirençli mikroorganizmalar (sekonder endojen) da olabilir. Ekzojen kaynaklı etkenler sıklıkla invaziv girişimler sırasında ya da bakım veren hastane personelinin elleri aracılığıyla bulaştırılan etkenlerdir. Etyolojide yer alan etkenler hastane florasına, hastaların altta yatan hastalıklarına, risk faktörlerine ve antibiyotik kullanım durumuna göre değişebilmektedir (13). En yaygın etkenler arasında *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli *S.aureus* dahil), *P.aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Acinetobacter* spp ve gram pozitif koklar (örn. *Streptococcus* spp) yer almaktadır (26). 2015-2017 yılları arasında ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’ne (CDC) bildirilen 9.266 VİP vakasının dağılımına bakıldığında *S.aureus* % 28,8, *P.aeruginosa* %12,9, *Klebsiella* türleri %10,1, *Enterobacter* türleri %8,4, *Haemophilus influenza* %5,9, *Streptococcus* %5,7, *E. coli* %5,6 ve *A.baumannii* %3,2 oranında gözlemlenmiştir (27). Yapılan diğer sürveyans çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur (28). Hastanede gelişen pnömoni etkenleri Tablo 1’de verilmiştir. Her hastanenin, hastane içindeki birimlerin etken

dağılımı ve direnç profilleri farklılık göstermektedir, bu nedenle her birimin kendi etken dağılımını ve direnç profilini bilmesi oldukça önemlidir (12).

Tablo 1. Hastanede gelişen pnömoni etkenleri

Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler	Virüsler
○ <i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i> kompleksi ○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ○ <i>Klebsiella pneumoniae</i> GSBL ve/veya karbapenemaz (NDM, OXA-48) üreten ○ <i>Escherichia coli</i> ve diğer <i>Enterobacteriaceae</i> (GSBL ve/veya karbapenemaz üreten) ○ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ○ Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ○ <i>Burkholderia cepacia</i> (nadir)	○ RSV ○ İnfluenza virüs ○ Parainfluenza virüs ○ Adenovirüs ○ Rhinovirüs ○ Human metapneumovirüs ○ Human bocavirus ○ Human coronavirus ○ Enterovirus
ÇİD olmayan bakteriler	Mantarlar
○ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ○ <i>Haemophilus influenzae</i> ○ <i>Enterobacteriaceae</i> üyeleri (<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Serratia marcescens</i>) ○ Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ○ <i>Legionella pneumophila</i>	○ <i>Candida</i> türleri

Ülkemizde YBÜ’lerde yatan hastalardaki *Klebsiella pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci sık görülmektedir ve OXA-48 başta olmak üzere çeşitli karbapenemazlar bu dirençten sorumludur (29, 30, 31). Yine ülkemizde elde edilen surveyans çalışmalarına göre yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık %3-5’inde *S.aureus* etken olup, bunların büyük çoğunluğunu metisiline dirençli suşlar oluşturmaktadır (30, 31). Solunum yolu virüslerinin HKP’lerde rolü tam olarak bilinmemekle birlikte birçok merkezde nükleik asit testlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte bu hastalarda viral enfeksiyon tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Yapılan çalışmalarda HKP tanısı alan hastalarda %22-24 oranında solunum virüsleri saptanmıştır (32). Mantarlar bağışıklık sistemi yeterli olan hastalarda oldukça nadir HKP nedenidir. Uzun süredir YBÜ’lerde yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda *Candida* türleri alınan solunum yolu örneklerinde saptanabilmektedir, sıklıkla pnömoniden ziyade kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir (33, 34).

2.1.5. Risk faktörleri

YBÜ’lerde MV’de takip edilen hastalarda VİP morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bazı hasta gruplarında ve uygulanan girişim ve tedavilerle VİP gelişme riski artmıştır. Risk faktörleri Tablo 2’de belirtilmiştir (13).

Tablo 2. VİP gelişimine yol açan risk faktörleri

Hasta ile ilişkili risk faktörleri	Uygulanan tedavi ve girişimlerle ilişkili risk faktörleri
• Erkek cinsiyet • İleri yaş (>60 yaş) • Malnütrisyon • Ağır akut veya kronik hastalık • İmmünsüpresyon • Yakın zamanda hastane yatış öyküsü • Yanık, travma, cerrahi sonrası • Bilinç bozukluğu, koma • Hastalığın ağırlığı (APACHE II-SAPS II skoru) • Charlson komorbidite indeksi ≥ 3 • Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) varlığı • Kronik akciğer hastalığı • Kronik böbrek yetmezliği • Malignite varlığı • Aspirasyon	• Mekanik ventilasyon • Supin pozisyon • Mide pH’sını arttıran ajanlar (H_2 reseptör blokerleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri) • Önceden (özellikle geniş spektrumlu) antibiyotik kullanım öyküsü • Uzamış antibiyotik kullanımı • Reentübasyon • Uzamış entübasyon • Ventilatör devrelerinin sık değiştirilmesi • Paralizi • Kas gevşetici, kortikosteroid uygulanması • Santral venöz kateter sayısı • İntrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılması • Yoğun bakım dışına transport • Endotrakeal tüp kaf basıncının <20 cm H_2O • Kontamine yardımcı ekipman kullanımı

VİP nedeniyle takip edilen hastaların yaşının ileri olması, başvuru anında multiorgan yetmezliği olması, septik şok varlığı, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II) skorunun yüksek olması, altta yatan hastalıklarının ağırlık derecesi, bakteriyemi varlığı, uygun olan ampirik antibiyotik tedavisinin geç başlanması ve başlangıçta başlanan ampirik tedavinin uygun olmaması mortalitenin artmasına neden olmaktadır (12). ÇİD VİP için risk faktörleri Tablo 3’te belirtilmiştir.

Tablo 3. ÇİD VİP için risk faktörleri (3, 13)

<u>ÇİD VİP için risk faktörleri</u> • Önceki 90 gün içinde parenteral antibiyotik kullanımı • VİP ile aynı anda septik şok olması • VİP öncesi ARDS olması • VİP öncesi ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü • VİP öncesi akut renal replasman tedavisi
<u>ÇİD <i>Pseudomonas</i> ve diğer gram negatif basiller için risk faktörleri</u> • Gram negatif izolatların $> \%10$'unun monoterapiye dirençli olduğu YBÜ'de tedavi • Lokal antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bilinmediği YBÜ'de tedavi • Önceki 90 gün içinde parenteral antibiyotik kullanımı • Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı • Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis) • <i>Pseudomonas</i> ve diğer gram negatif basiller ile önceden kolonizasyon
<u>ÇİD <i>S.aureus</i> için risk faktörleri</u> • Önceki 90 gün içinde parenteral antibiyotik kullanımı • <i>S.aureus</i> izolatlarının $\%10-20$ 'sinden fazlasının metisiline dirençli olduğu ünite de tedavi • MRSA prevalansının bilinmediği ünite de tedavi • MRSA ile kolonizasyon

2.1.6. VİP Tanısı

VİP tanısı için altın standart tanı yöntemi akciğer dokusunda pnömoninin histopatolojik olarak gösterilmesidir (13). VİP tanısı koyarken MV başlangıcında mevcut olmayan, enfeksiyöz ajanların neden olduğu, özellikle terminal bronşiollerin etrafındaki intraalveolar boşluklara yoğun nötrofil, fibrinöz eksuda ve hücrel döküntü infiltrasyonunun belgelenmesi gerekmektedir (35). Ancak bu durum klinik pratikte pek mümkün olmamaktadır. Hasta başında VİP tanısı koyarken 3 kriteri içeren; radyolojik görüntüleme, klinik ve laboratuvar bulgularının birleşimi kullanılır. Görüntülemeye; yeni veya ilerleyici kalıcı radyografik infiltrasyonlar, klinikte; yeni başlayan ateş, pürülan balgam, dakikadaki ventilasyon sayısında artış, arteriyel oksijenasyonda azalma ve/veya artan vazopressör ihtiyacı, laboratuvar bulgularında; endotrakeal aspiratlardan (ETA), bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından, plevral mayiden ve/veya kandan izole edilen patojenik mikroorganizma için pozitif mikrobiyolojik kültür sonuçları değerlendirmeye alınır. Aynı zamanda laboratuvar bulgularında özgül olmayan lökositoz ya da lökopeni enfeksiyon tanısını destekleyen bulgulardır (36).

Yapılan bir çalışmada VİP tanısı konulan ve yoğun bakımda ölen 253 hasta otopsi ile histolojik inceleme yaparak incelenmiş ve klinik kriterlerin spesifite ve sensitivitesi araştırılmıştır. Buna göre, yeni radyolojik infiltrasyona lökositoz, ateş veya pürülan sekresyon kriterlerinden ikisinin bulunduğu hastalar şüpheli VİP; üçünün bulunduğu

hastalar yüksek olasılıkla VİP olarak gruplandırılmış. Histolojik incelemeler iki farklı patolog tarafından yapılmış, 253 hastanın 142'sine (%56) histolojik olarak pnömoni tanısı konulmuş. İki kriter ve radyoloji; %65 duyarlı ve %36 özgül bulunmuş. Kriter sayısı üçe çıkarıldığında özgüllük %91'e çıkmış, ancak duyarlılık %16'ya düşmüş. Mikrobiyolojik veriler eklendiğinde her iki hasta grubunda özgüllük %93 ve %99'a yükselmiş ancak maliyetin arttığı belirtilmiştir (37).

Hastalarda klinik olarak vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, sekresyonların rengine koyulaşma ve pürülansında artış, öksürük, akciğer oskültasyonunda ral ya da bronşial ses duyulması, sekresyonlara bağlı olarak ronküs saptanması, plevral efüzyon varlığında matite saptanması görülebilir. Ventilatördeki hastalarda tidal hacimde azalma, solunum sayısında artış, FiO_2 ihtiyacında artma gibi değişiklikler ilk bulgu olarak görülebilir (13).

1.1.6.1 Tanıda radyolojinin yeri

VİP tanısı için temel görüntüleme akciğer grafisidir. Klinik bulgulara eşlik eden akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, kavitasyon, konsolidasyon veya plevral efüzyon varlığında VİP tanısından şüphelenilmelidir. Akciğer grafisi en çok normal olduğunda ve pnömoniyi dışladığında faydalıdır (36). Çoğunlukla hasta başında çekilen akciğer grafileri objektif olarak değerlendirilememektedir. Aynı zamanda YBÜ'de takip edilen hastaların büyük çoğunluğunda yatışı esnasında anormal akciğer bulguları mevcuttur. Kardiyolojik ya da kardiyolojik olmayan pulmoner ödem, atelektazi, mukus plakları ve tıkanmalar, ARDS gibi ek hastalıkların varlığında grafi bulgularının VİP için tanısal değeri azalmaktadır (38, 39). Bilgisayarlı tomografi ile bu sorunlar aşılabilmektedir ancak YBÜ'deki hastaların transferi risklidir ve iş yükünü artırmaktadır (13). Son yıllarda akciğer ultrasonografisi VİP tanısını koymada ve hasta izleminde hasta başında kullanılacak bir yöntem olup aynı zamanda hastaların radyasyona maruziyetini de azaltmaktadır (40).

1.1.6.2 Örnekleme

VİP tanısı için örnekleme bronkoskopi yoluyla BAL ile girişimsel olarak ya da ETA ya da mini-BAL şeklinde yapılabilir, alınan örnekler kantitatif ya da semi kantitatif olarak çalışılabilir (3). BAL için $\geq 10^4$ cfu/mL, ETA için $\geq 10^5$ cfu/mL tanısal eşik değeri

olarak kullanılmaktadır (41). Kantitatif ve semi kantitatif kültürler karşılaştırıldığında antibiyotik kullanımı, MV süresi, YBÜ’de kalış süresi ve mortalite arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (42, 43). Rehberler VİP tanısı koymak için invaziv örnekleme ve kantitatif kültür yerine noninvaziv semi kantitatif örnekleme önermektedir (3). Bronkoskopinin avantajı tanıdan ziyade havayollarının görüntülenmesi, sekresyonların temizlenmesidir (13). Aynı zamanda BAL’da eşik değer altındaki üremeler olduğunda tedavinin kesilmesine olanak sağlamaktadır (3). Dezavantajlarına bakılacak olursa uzmanlık gerektirmesi, girişimsel işlem olması ve maliyetinin yüksek olmasıdır. Gram boyama incelemesi de erken dönemde bakterinin değerlendirilmesi için önemli tanı basamağıdır. Her alanda skuamöz epitel hücrelerinin 10’un altında olması ve polimorfonükleik asitlerin 25’in üzerinde olması uygun şekilde alınmış örnekleme göstermektedir (13). Tanıda önerilen bir diğer önemli inceleme kan kültürüdür. VİP gelişen hastaların %15’inde eş zamanlı bakteriyemi tespit edilmiş olup, bu hasta grubunda mortalite de daha yüksektir (44).

1.1.6.3. Biyobelirteçler

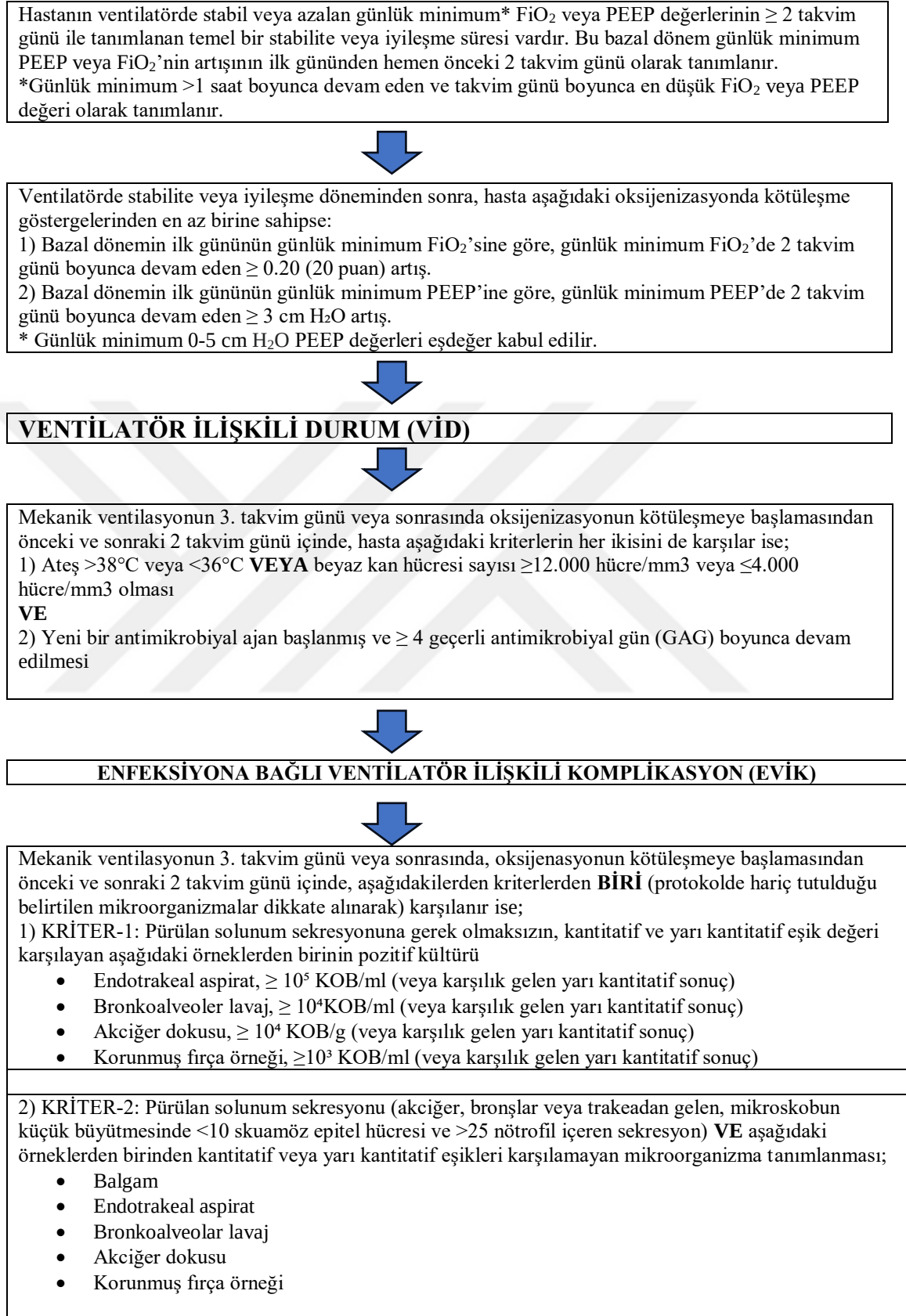
VİP tanısında biyobelirteçlerin rolü sınırlıdır. İdeal bir VİP biyobelirteci, serumda veya BAL sıvısında VİP’li hastalarda güvenilir şekilde artan veya azalan, tedaviye yanıt veren ve VİP tanısı olmayan hastalarda değişmeyen ölçülebilir bir biyobelirteç olmalıdır (45). Klinik pratikte en sık kullanılan C-reaktif protein (CRP) ve procalsitonindir (PCT). CRP esas olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenmektedir, başta interlökin (İL) 6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (46). CRP, inflamatuvar durumun başlamasından saatler sonra serumda yükselmeye başlar ve yaklaşık 8 saat içinde serum düzeyi iki katına çıkar. Kandaki pik noktasına ulaşması ise 36-50 saat sürer. CRP’nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 18-20 saat olup enfektif-inflamatuvar uyarı sona erdiğinde bu süre zarfında yarılanarak düşmeye başlar (47). Enfeksiyon dışı birçok klinik durumda CRP seviyeleri yüksek seyredebileceği için VİP tanısının konulmasında faydalı değildir ancak seri CRP ölçümleri prognoz ve tedavi takibinde faydalıdır (13). PCT; 116 aminoasit içeren kalsitonin öncüsü bir proteindir, inflamasyona yanıt olarak serum seviyesi artmaktadır. Sağlıklı bireylerde PCT normalde tespit edilmemektedir. Bakteriyel ve bakteriyel olmayan inflamatuvar durumların ayırımında faydalıdır (43). Kandaki seviyesi enfeksiyon başlangıcından ortalama 2-6 saat sonra yükselmeye başlar, 12-24 saat

içinde pik yapar. Artan plazma PCT seviyesi VİP ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir meta-analizde %76 duyarlılık ve %79 özgüllüğe sahiptir (48). Ancak rehberler VİP şüphesi olan hastalarda antibiyotik tedavisini başlatılıp başlatılmayacağına karar vermek için serum PCT ve klinik kriterler yerine tek başına klinik kriterlerin kullanılmasını önermektedir (3). Seri PCT takibi antibiyotik tedavisinin daha erken kesilmesine katkı sağlamaktadır (49). Diğer biyobelirteçlere bakıldığında BAL sıvısında ölçülen İL-1 β , İL-8, triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) gibi belirteçler mevcuttur. Bu biyobelirteçlerin düzeylerinin artmasının VİP tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir ancak günümüzde rutinde kullanılmamaktadır. VİP tanısı için tek bir güvenilir biyobelirteç mevcut olmayıp daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (13, 43).

2.1.7. Sürveyans tanımları

VİP; sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan biri olduğu için ilgili yoğun bakımda sağlık bakımı hizmeti verilirken hijyen ve enfeksiyon kontrol ve önleme demetlerine ne kadar uyulduğu ile ilgili de fikir verir. Ülkemizde enfeksiyon kontrol hekimleri ve hemşireleri tarafından tüm üçüncü basamak yoğun bakım hizmeti veren hastanelerde aktif sürveyans yöntemiyle veriler sağlanıp bu veriler Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı'na (USHİESA) aktarılmaktadır. Bu sürveyans verileri CDC'nin belirlediği tanımlama ve kriterler doğrultusunda toplanmaktadır. CDC, VİP tanımını; hastanın MV'ye bağlandığı gün 1. gün kabul edilmek üzere en az 2 gündür MV'ye bağlı olan hastada klinik, laboratuvar ve radyografik olarak tanısı konan yeni gelişmiş pnömoni olarak değerlendirmektedir. Ancak CDC, bu tanımın yeterince objektif kriterlere dayanmadığını belirterek sürveyans verilerinde kullanılmak üzere yeni tanımlamalar (ventilatör ilişkili olay (VİO), ventilatör ilişkili durum (VİD), enfeksiyon ile ilgili ventilatör ilişkili komplikasyon (EVİK), olası ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP)...vb) ortaya koymuştur (50). Sürveyansların buna göre yapılmasının daha objektif sonuçlar ortaya koyacağını belirtmişlerdir. Ülkemizde de bu kriterler doğrultusunda sürveyans verileri toplanmakta ve bildirilmektedir. Aşağıdaki tabloda bu tanımlama ve kriterler belirtilmiştir.

Tablo 4. Ventilatör İlişkili Olay Sürveyans Algoritması



KRİTER-3: Aşağıdaki testlerden birinin pozitif olması;

- Plevral sıvıdan tanımlanmış mikroorganizma (Torasentez sırasında veya göğüs tüpünün yerleştirildiği 24 saat içinde örnek alınmış olmalıdır. Kalıcı göğüs tüpünden daha sonra alınmış olan örneklerdeki üremeler anlamlı kabul edilmez.)
- Akciğer histopatolojisinde anlamlı bulguların varlığı, şu şekilde tanımlanır;
 - Bronşioler veya alveollerde abse oluşumu veya yoğun nötrofil birikimi ile konsolidasyon odakları
 - Mantarlar tarafından akciğer dokusunun invazyonu kanıtı (hif, psödohif veya maya formları)
 - Akciğer dokusunda yapılan immün histokimyasal testler, sitoloji veya mikroskopi sonuçlarına göre aşağıda listelenen viral patojenlerle enfeksiyon kanıtı
- Solunum sekresyonlarında; influenza virüsü, respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza virüsü, adenovirüs, rinovirüs, human metapnömovirüs, koronavirüs için tanı testleri
- Lejyonella türleri için tanı testleri



OLASI VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ (OVİP)

(Tablo, CDC'nin Haziran 2023'te yayınladığı 'Ventilatör İlişkili Olay Kılavuzu'ndan alınmıştır (*Ventilator-Associated Event (VAE)*, 2023) (50).

Bu yeni kriterler CDC tarafından objektif değerlendirme açısından daha faydalı olduğu ve daha doğru süreyans verileri sağladığı ifade edilse de bu kriterlerin sınırlılıkları olduğu belirtilmiş, karşılaştırmalı süreyans verilerini değerlendiren bir çalışmada bu VİO algoritmasının VİP'li hastaların ancak %32'sini saptadığı ifade edilmiştir (51). Bu açıdan VİO algoritmasının VİP insidansını gerçekte olduğundan düşük saptadığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (51, 52).

2.1.8. Ayırıcı tanı

VİP dışında ateş, lökositoz, solunum anormallikleri ve akciğerde infiltrasyon ile giden, ayırıcı tanıdan düşünülmesi gereken klinik durumlar mevcuttur. Bu klinik durumlar aspirasyon pnömonisi, pulmoner enfarktla giden pulmoner emboli, ARDS, pulmoner hemoraji, akciğerde kontüzyon, tümör infiltrasyonu, radyasyon pnömonisi, ilaç reaksiyonu, vaskülitler, kriptojenik organize pnömoni olarak sıralanabilir (53).

2.1.9. Tedavi

VİP; önleme paketlerinin gelişmesi, antimikrobiyal tedavi ve destekleyici bakım hizmetlerine rağmen önemli morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. VİP'ten şüphelenildiğinde tüm hastalardan en kısa sürede tanı örnekleri alınmalı ve özellikle multiorgan yetmezliği olan septik şoklu hastalarda tedavi ivedilikle başlanmalıdır (3). Tedavinin geç başlanması ya da uygun olmayan tedavi rejiminin başlanması VİP'e

bağlı sepsis hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (54, 55). Bunun yanı sıra daha geniş spektrumlu ve daha uzun süreli tedavi rejimleri de ilaç yan etkilerini, *Clostridioides difficile* enfeksiyonlarını ve antibiyotik direnç riskini artırmaktadır (56, 57). Özellikle klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular pnömoni dışında başka etyolojilere de bağlı olabileceği için VİP tanısını koymak zordur, tanıdaki zorluk da aşırı tedaviye ve buna bağlı olarak da süper enfeksiyonlara ve antibiyotik toksisitesine yol açabilir. VİP tanısı kesin değilse ve hasta sepsis veya septik şok kliniğinde değilse tedavi öncesi daha fazla bilgi sahibi olmak ve kültür sonuçlarını beklemek daha güvenli gözükmemektedir (58).

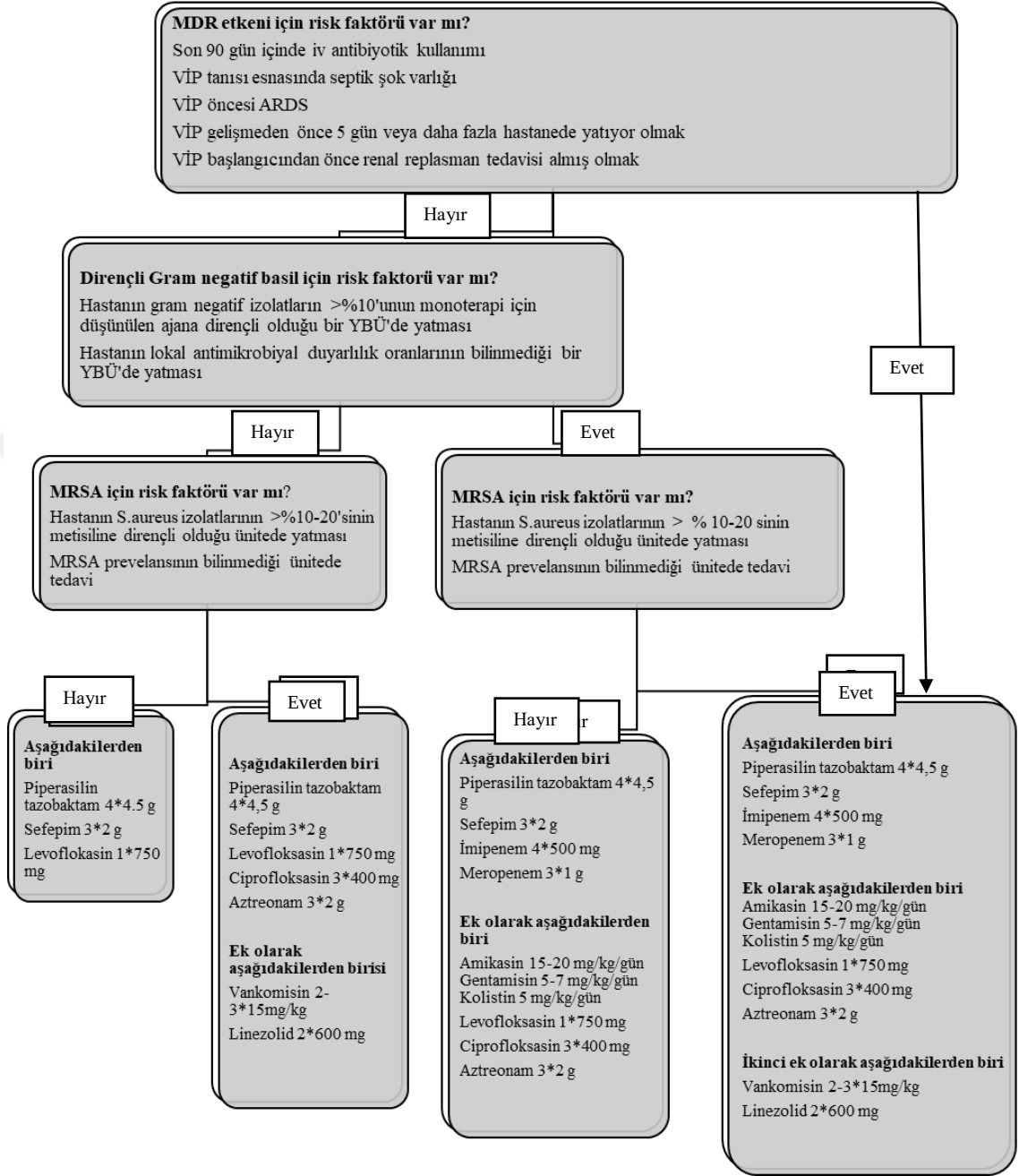
VİP için ampirik tedavi düzenlenirken *S.aureus* ve *P.aeruginosa* ve diğer gram negatif basillere karşı aktiviteye sahip ajanlar seçilmelidir (3). VİP'e bağlı tüm tedaviler parenteral yolla verilmelidir (2). Ampirik tedavi için spesifik bir rejim seçerken hastanın sağlık bakım hizmeti aldığı birimdeki hâkim patojenler ve duyarlılık profilleri göz önüne alınmalıdır (59). Aynı zamanda hastanın ÇİD'e ilişkin bireysel risk faktörlerine de dikkat edilmelidir. Hastaya spesifik tedavi düzenlenirken potansiyel toksisiteler, olası ilaç-ilaç etkileşimleri, maliyet, bulunabilirlik değerlendirilmelidir. Mikrobiyolojik sonuçlar elde edildikten sonra uygun duyarlılık paternine göre tedavi daraltılmalıdır (60). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2016 rehberine göre VİP'te ampirik antibiyotik seçenekleri aşağıda Tablo 5'te özetlenmiştir (3). ÇİD patojenler için herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda *Pseudomonas*'a, diğer gram negatif basillere ve metisiline duyarlı *S.aureus*'a (MSSA) karşı aktivitesi olan ajan seçilmelidir. Bu grup için piperasilin tazobaktam, sefepim ya da levofloksasin tedavileri seçilebilir (3). Aynı zamanda karbapenemler de tercih edilebilir ancak bu ajanların dirençli gram negatif basiller ile enfeksiyon riski yüksek olan hastalar için saklanması önerilmektedir (53, 61). ÇİD patojenler için herhangi bir risk faktörü olan VİP hastalarında *P.aeruginosa* ve diğer gram negatif basiller için farklı sınıflardan iki ajan ve metisiline dirençli *S.aureus*'a (MRSA) karşı bir ajan seçilmelidir (3, 5). Gram negatif basiller için ikinci ajan olarak antipsödomonal florokinolon ya da aminoglikozit önerilmektedir ancak yeterli gram negatif aktiviteye sahip alternatif ajan olması durumunda aminoglikozitlerden kaçınılmalıdır. Yüksek dirençli *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Enterobacteriaceae* şüphesi varsa kolistin ya da polimiksin b eklenebilir ancak nefrotoksisite nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Yalnızca

aminoglikozitlerin ya da polimiksinlerin duyarlı olduğu gram negatif basillerin neden olduğu VİP hastalarında sistemik antibiyotikle kombinasyon halinde inhalasyon olarak tedaviye eklenebilir. MRSA için ampirik tedavi gerektiren VİP hastalarına vankomisin veya linezolid tedavisi önerilmektedir (3).

Ampirik antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra 72 saat içinde klinik olarak iyileşme göstermemişse komplikasyon, ek enfeksiyon odakları ve alternatif tanılar açısından değerlendirilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen hızla ilerleyen VİP’li kritik hastalarda, solunum yolu viral enfeksiyonları veya *Legionella* gibi diğer potansiyel hastane kaynaklı enfeksiyonlar dikkate alınmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ayırıcı tanı geniş kapsamlı olmalı ve fungal, viral, parazitik ve daha az yaygın olan bakteriyel patojenler de düşünölmelidir (61).

Rehberlerde VİP ile takip edilen hastaların tedavi süresi 7 gün olarak belirtilmiştir, 7 günün çoğu durumda daha uzun süreler kadar etkili olduğu görölmüş olup bu uygulama dirençli organizmaların ortaya çıkmasını azaltabilir (3, 5, 61, 62). Daha uzun süreli tedavi; bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için veya ampiyem, akciğer apsesi veya nekrotizan pnömonisi olan hastalar için gerekli olabilir (5). Seri PCT düzeylerinin izlenmesi antibiyotik kesme kararında yardımcı olabilir. Optimal yaklaşım olmamakla birlikte PCT <0.25 ng/ml olması ya da zirveden ≥ 80 azalma olması antibiyotikleri güvenli şekilde kesilebileceğine dair fikir sağlamaktadır (62-64)

Tablo 5. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda VİP ampirik tedavisi



2.1.10. VİP 'in Önlenmesi

Amerika Sağlık Hizmetleri Epidemiyoloji Derneği (SHEA) ve IDSA; HKP ve VİP riskini azaltabilmek için güncellenmiş uygulama önerileri yayınlamaktadır. Bu öneriler temel ve ek yaklaşımlar olarak sınıflandırılmıştır. Temel uygulamalar; tüm hastaneler tarafından benimsenmesi gereken, MV süresini, hastanede kalış süresini, mortaliteyi, antibiyotik kullanımını azaltan, maliyet gibi objektif sonuçları iyileştiren

uygulamalarlardır. Hastaneler temel uygulamalara rağmen VİO, VİP oranlarında iyileşme sağlanmazsa ek yaklaşımları uygulayabilirler. Ek yaklaşımlar bir miktar zarar riski taşımakla birlikte VİP oranlarını düşürmekte ancak objektif sonuçlara etkisini belirlemek için yeterli veri sağlayamamaktadır (65). Temel yaklaşımlara sırayla bakılacak olursa mümkünse entübasyon ve reentübasyondan kaçınılması gerekmektedir. Güvenli ve mümkün olduğunda yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi veya noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) kullanımı önerilmektedir (65). Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyonu önlemeye yardımcı olabilir, aynı zamanda postoperatif hastalarda yeniden entübasyonu önleyebilir (66, 67). NPPV, akut hiperkapnik veya hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda geleneksel oksijen tedavisine kıyasla daha düşük entübasyon, VİP ve mortaliteyle ilişkilidir (68, 69). Entübe olmayan COVID-19 akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaların yüzüstü pozisyona yerleştirilmesi standart bakıma kıyasla entübasyon riskini azaltabilir (70).

Temel yaklaşımlardan bir diğeri mümkün olduğunca ventile edilen hastaların sedasyonlarının en aza indirilmesidir (71). Hastaların ajitasyonunu yönetmek için mümkün olduğunca multimodal stratejiler ve benzodiazepinler dışındaki ilaçların kullanılması önerilmektedir. Ajitasyon yönetiminde kullanılan deksmedetomidin ve propofol, benzodiazepinlere kıyasla daha kısa mekanik ventilasyon ve YBÜ’de kalış süresiyle ilişkili olarak bulunmuştur (72). Deksmetomidin, noninvaziv ventilasyon uygulanan hastalarda entübasyon ihtiyacını azaltabilir (73). Sedasyonu en aza indirmeye yönelik stratejiler arasında hedeflenen hafif sedasyon için hemşire odaklı protokoller ve kontrendikasyonu olmayan hastalar için günlük sedatif kesintileri yer almaktadır. Bu hastaların günlük olarak ekstübasyona hazır olup olmadığı değerlendirilmelidir (72, 74, 75).

Temel yaklaşımların diğerleri; hastaların erken egzersiz ve mobilizasyonun sağlanması (76), yatağın baş kısmının 30-45°’ye yükseltilmesi (77), klorheksidin olmaksızın diş fırçalamayla günlük ağız bakımının sağlanması (78, 79), parenteral beslenme yerine erken enteral beslenmenin sağlanması (80), ventilatör devrelerinin yalnızca gözle görülür şekilde kirliyse veya arızalıysa değiştirilmesidir (81).

Erişkin hastalarda VİP'in önlenmesine yönelik ek yaklaşımlar daha önce de belirtildiği gibi temel yaklaşımların uygulanmasına rağmen VİP ya da VİO oranlarında azalma olmaması durumunda uygulanabilir (65). Antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların düşük prevalansa sahip olduğu YBÜ'lerde mikrobiyal yükü azaltmak için orofarenks ve sindirim sisteminin seçici dekontaminasyonu yapılabilir. Bu uygulamanın antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların yüksek prevalansı olduğu ülkelerde, bölgelerde ya da YBÜ'lerde önerilmemektedir. Bu uygulama bazı popülasyonlarda mekanik ventilasyon süresini, hastanede kalış süresini veya mortaliteyi azaltabildiği gösterilmiştir (82, 83). Ek yaklaşımlardan bazıları VİP oranını azaltmasına rağmen mevcut veriler mekanik ventilasyon süresini, hastanede kalış süresini ve mortalite üzerindeki etkisini belirlemek için yetersizdir. Bu uygulamalar; >48-72 saat entübasyon gerektirmesi muhtemel hastalarda endotrakeal manşetin üzerindeki sekresyonların toplanmasını en aza indirmek için subglottik sekresyon drenaj portu olan endotrakeal tüplerin kullanılması (84, 85), erken trakeostominin düşünülmesi (86), aspirasyon riski yüksek olan gastrik intoleransı olan hastalarda postpilorik beslenme tüpünün yerleştirilmesidir (87, 88).

VİP'in önlenmesine yönelik uygulamalardan bazıları tutarsız bir şekilde daha düşük VİP oranlarıyla ilişkilendirilse de mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresi veya mortalite üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Bu uygulamaların rutinde kullanılması önerilmemektedir (65). Klorheksidinli ağız bakımı (89), probiyotikler (90), ultra ince poliüretan, konik (91) ve gümüş kaplı endotrakeal tüp manşetleri (92), endotrakeal tüp kaf basıncının otomatik kontrolü (93), sık sık endotrakeal tüp kaf basıncının izlenmesi (94), kinetik yataklar (95), yüzüstü pozisyon (96), klorheksidin banyosu (97) rutinde önerilmeyen uygulamalardandır.

VİP'in önlenmesinde kesinlikle önerilmeyen uygulamalar arasında stres ülser profilaksisi, rezidüel mide hacmi izlenmesi, erken ya da geç parenteral beslenme yer almaktadır. Kapalı endotrakeal tüp aspirasyon sistemlerinin VİP oranları, hasta sonuçları ya da maliyet açısından etkisi belirsizdir (65).

2.2. *Acinetobacter baumannii* Tarihçesi ve Sınıflandırma

Acinetobacter cinsinin tarihi 20. yüzyılın başlarında, 1911 yılında Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck tarafından kalsiyum asetat içeren bir ortamda

zenginleştirilerek topraktan izole edilen *Micrococcus calcoaceticus* adlı mikroorganizmayı tanımladığı döneme kadar uzanır (98). Sonraki yıllarda da benzer organizmalar tanımlanmış olup *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Heraella vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromabacter mucosus* dahil olmak üzere en az 15 farklı cins ve türe ayrılmıştır (99).

Acinetobacter kelimesi Yunanca "akinetos" kelimesinden köken almaktadır ve hareketsiz manasına gelmektedir. Brisou ve Prevot 1954 yılında, *Achromobacter* cinsindeki hareketli ve hareketsiz mikroorganizmaları birbirinden ayırmak için *Acinetobacter* ismini cins isim olarak önermişlerdir (100). Ancak bu tanımın kabulü 1968'de Baumann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaların ardından gerçekleşmiş ve daha önce tanımlanan 15 değişik türün aslında tek bir familyaya ait olduğu belirlenmiştir (101). *Acinetobacter calcoaceticus* ismi 1974 yılında bildirilmiş olup sonraki yıllarda bu bakteriler *Moraxellaceae* ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflandırılmıştır (102).

İlk modern taksonomik çalışma Bouvet ve Grimont tarafından 1986 yılında yapılmıştır. *Acinetobacter* cinsi üyeleri DNA-DNA hibridizasyon yöntemiyle 12 tipe ayrılmış ve sonraki yıllarda DNA hibridizasyon çalışmaları ile tanımlanan genomik tür sayısı giderek artmıştır (103). Günümüzde isimlendirilmiş 59 tür bulunmaktadır (104). Bunlardan 26'sı insanlardan izole edilmiş olmakla birlikte, *A.baumannii*, *A.calcoaceticus* ve *A.lwoffii* klinik literatürde en sık izole edilen *Acinetobacter* türleri olarak saptanmıştır. *Acinetobacter* cinsinin klinik olarak en ilgili üyeleri *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (ACB) kompleksi içine kümelenir. Fenotipik olarak ilişkili 4 tür içeren kompleks: *A.calcoaceticus* (genotür 1), *A.baumannii* (genotür 2), *A.pittii* (eski adı *Acinetobacter genospecies 3*) ve *A.nosocomialis* (eski adı *Acinetobacter genospecies 13TU*)'den oluşur (8, 105). *A.calcoaceticus* dışındaki tüm türler insanlarda hastalık yapmaktadır. Farklı ACB kompleks türleriyle enfeksiyon, farklı risk faktörleriyle ilişkili olabilir ve klinik sonuçlar doğurabilir (106, 107). *A.baumannii* enfeksiyonların %80'inden fazlasından sorumlu etken olarak izole edilmiş olup en dirençli olan ve dünya çapında hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkili en önemli üyedir (107, 108). Bu tür organizmaların hızla yayılmasını ve tüm geleneksel antimikrobiyallere direnç geliştirmesini sağlayan bir özelliğe sahiptir (7). Diğer

türlerden *A.junii* ise önceki antimikrobiyal tedavi, invaziv prosedürler ve malignite oluşumunda fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmıştır (109).

2.2.1. Mikrobiyolojik özellikler

Acinetobacter cinsi; 1-1.5 x 1.5-2.5 µm ölçülerinde, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, zorunlu aerob, nonfermentatif, nitrat ve indol negatif gram negatif kokobasildir (6). *Acinetobacter* türleri standart besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilmektedir, çoğunlukla zor dekolonize olup, üreme plağında genellikle çiftler halinde yerleşim gösterirler. Pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan direk yaymalarda gram-pozitif kok görümünde olabileceği konusunda dikkatli olmak gerekir (110). Seçici olmayan agarda sabit üreme fazında kokobasil form daha sık gözlenirken, sıvı besiyerinde erken üreme döneminde sıklıkla basil formunda izlenirler (111). Mac Conkey ve Eozin metilen blue (EMB) agarda laktoz negatif renksiz ya da besiyerinin rengine koloniler oluştururlar. *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerine göre daha opak, küçük, çoğunlukla pigment içermeyen, S tipi (düzgün sınırlı) ya da M tipi (mukoid) koloniler oluştururlar (112). *Enterobacteriaceae* ailesinden anaerob ortamda ürememesi, nitrat negatif olması, *Neisseria* ve *Moraxella* türlerinden oksidaz negatif olması ile ayrılmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin büyük çoğunluğu 20-37°C'de, klinik önemli türler ise 37°C'de ürerler. *A.baumannii* 44 °C'de üreyebilmesiyle diğerlerinden ayrılmaktayken, *A.johnsonii* ise 37 °C'de üreyememesi ile diğer türlerden ayırt edilebilir (113).

2.2.2. Epidemiyoloji

Acinetobacter enfeksiyonlarının epidemiyolojisi oldukça geniştir, tropikal ortamlar, savaşlar, doğal afetler ve ılıman bölgelerdeki hastane salgınlarıyla ilişkili enfeksiyonları içerir (114, 115, 116). Doğal olarak su ve toprakta yaşarlar, diğer olası rezervuarları evcil hayvanlar, eklem bacaklılar ve yiyecek hayvanlarıdır (114, 117). İnsanlarda ciltte, yaralarda, solunum ve gastrointestinal kanallarda kolonizasyon yapabilir (118). Ayrıca aspirasyon durumunda pnömoni oluşumuna zemin hazırlayan oral biyofilmlerde de yaşayabilir (119). Bazı *Acinetobacter* suşları çevresel kuruluğa haftalarca dayanabilmektedir, bu özelliği de hastanelerdeki fomit kontaminasyon yoluyla bulaşı teşvik etmektedir (120).

Tarihsel olarak *Acinetobacter* nemli iklimlerin patojeni olmuştur. ABD’de YBÜ’lerde bir sorun haline gelmeden yıllar önce Guatemala’da bir YBÜ’de VİP vakalarının %17’sinin nedeni olarak gösterilmekteydi ve *Pseudomonas*’tan sonra ikinci sırada gelmekteydi (115). 1970’lerden beri ılıman iklimlerde giderek yaygınlaşan hastane sorunu haline gelmiştir (121). Özellikle hayatta kalma yetenekleri ve temel antibiyotik sınıflarına karşı hızlı direnç geliştirebilme özellikleri buna katkı sağlamaktadır (122). Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları özellikle yaz aylarında diğer mevsimlere göre daha sık gözlemlenmiştir. 1987-1996 yılları arasında CDC’ye bildirilen 3447 *Acinetobacter* enfeksiyonu incelendiğinde Temmuz-Ekim arası yılın diğer zamanlarına göre yaklaşık %50 daha yüksek olduğu görülmüştür (123).

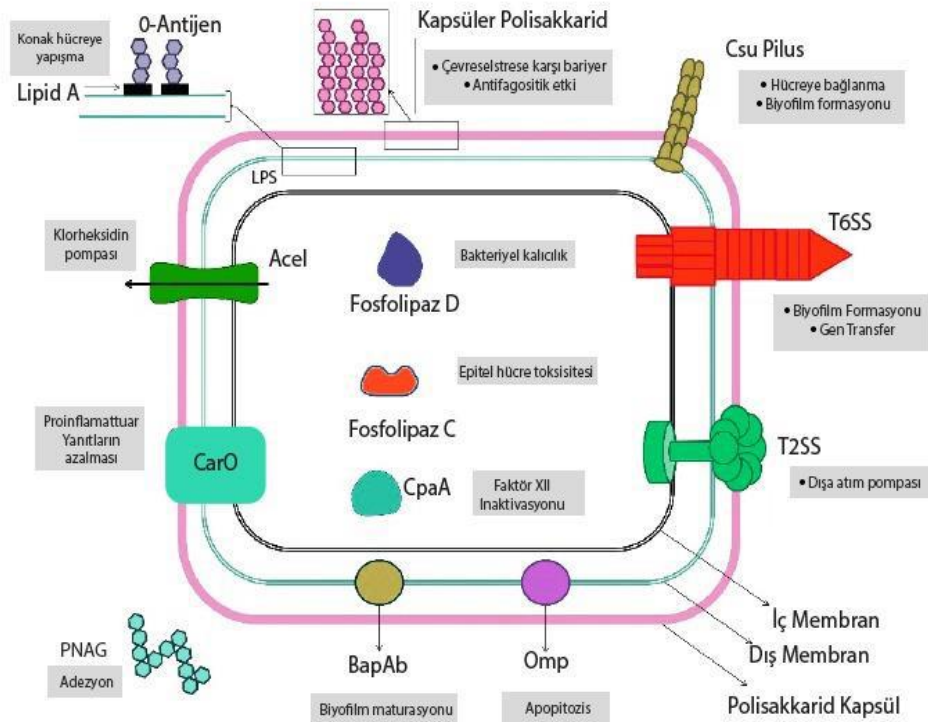
Acinetobacter dünya çapında HKE arasında önemli bir yere sahiptir. ABD 2016 yılında Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı raporunda sağlık hizmetleriyle ilişki enfeksiyonlarda en sık görülen antimikrobiyal dirençli patojenleri gözden geçirdi. Bu raporda *Acinetobacter* türleri %12,8 oranında VİP, %8,8 oranında santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, %1,3 oranında kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu, %1,3 oranında cerrahi alan enfeksiyonuna sahiptir (124). *Acinetobacter* salgınları ortak kaynaklı kontaminasyon (özellikle kontamine solunum ve ventilatör ekipmanı) yoluyla ve kolonize ya da enfekte hastalara bakan sağlık çalışanlarının ellerinden kaynaklanan çapraz enfeksiyon yoluyla meydana gelebilir. *Acinetobacter* bir hastaneye girdiğinde ÇİD çeşitli suşların neden olduğu seri veya örtüşen salgınlar gözlenmektedir. Daha sonra herhangi bir zamanda tek bir endemik türün baskın olmasıyla birden fazla türün endemikliği belirlenir (11). ABD, Avrupa, Güney Amerika, Afrika ve Orta Doğu’da dramatik çok hastaneli salgınlar tanımlanmıştır (125, 126, 127). 2005 yılında Chicago’nun büyük bölgesinde karbapenemaz üreten (OXA-40) *Acinetobacter*’in monoklonal bir salgını tanımlanmış olup daha sonra aynı suş en az 5 hastane, 3 uzun süreli bakım tesisi ve 200’den fazla hasta bu salgından etkilenmiştir (125).

Acinetobacter toplum kökenli enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Özellikle Avustralya ve Asya’da rapor edilmiştir. Avustralya’da yağışlı (muson) mevsimde sık görülmektedir (116, 128). Tropikal kuzey Avustralya’da ciddi toplum kökenli pnömoni vakalarının %10’unu oluşturmaktadır (129).

Acinetobacter savaş ve doğal afetler döneminde ortaya çıkan enfeksiyonlarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Savaş zamanları Kore savaşı, Vietnam savaşı ve Irak ve Afganistan'daki savaşlarda rapor edilmiş olup direnç oranları da yüksektir. (130, 131, 132) Yapılan bir çalışmada *A.baumannii* 2007-2008 yılları arasında Irak ve Afganistan'da bulunan ABD birliklerinde savaş yaralarında elde edilen tüm bakteri izolatlarının %63'ünü oluşturmaktaydı (133). 2004 yılında Güneydoğu Asya'daki tsunamiden sonra kırıkları ve yumuşak doku yaralanmaları nedeniyle durumu kritik olup tahliye edilen 17 hastanın %20'sinde yaralarında, kan ve solunum salgılarında ÇİD *Acinetobacter* izole edilmiştir (134). Yine 1999 yılında Türkiye'deki Marmara depreminin ardından daha önce nadiren izole edilen bir YBÜ'de *A.baumannii* en yaygın hastane patojeni olarak gözlemlenmiştir (135).

2.2.3. Virülans faktörleri ve patogenez

A.baumannii 'nin diğer gram negatif bakterilere kıyasla daha az sayıda olmakla birlikte bazı önemli virülans faktörleri mevcuttur (136). Virülans faktörleri Şekil 1'de şematize olarak gösterilmiştir (137).



Şekil 1. *A.baumannii* virülans faktörleri

1.2.3.1. Hücre yüzeyi ile ilgili virülans faktörleri

Hücresel geçirgenliğin düzenleyen, dış membran proteini olan porinler patogeneizde oldukça önemlidir. Dış zardaki en bol porinlerden birisi olan OmpA, birçok farklı biyolojik aktiviteye sahiptir (136, 138). Konak hücrelerde epitel hücrelere tutunma, invazyon, yüzey hareketliliği, apoptozu indüklemeye ve biyofilm oluşumu bunlardan bazılarıdır (139). Ayrıca OmpA proteininin *A.baumannii*'nin antimikrobiyal direnç kazanmasında da önemli bir yeri vardır (140). OmpA proteini aynı zamanda sağlıklı bireylerde ve *A.baumannii* invazif enfeksiyonu olan hastalarda immünojenik bir yapıya sahiptir. Bu özelliği nedeniyle yapılan fare modeli çalışmalarda OmpA ile immünize edilmiş farelerin kontrol farelerine göre önemli ölçüde daha yüksek bir hayatta kalma oranına sahip olduğu görülmüştür (141).

Gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarit (LPS) tabaka, Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla tümör nekroz faktör ve IL-8'in makrofajlardan salınması sağlayan immünoreaktif bir moleküldür (142). LPS bir endotoksik lipit A parçası, bir oligosakkarit çekirdek ve tekrarlayan bir O-antijenden oluşur (143). LPS'nin *A.baumannii*'nin hayatta kalmasında ve virülansında önemli bir rolü vardır (144). Bununla birlikte lipit A biyosentezinde aktif olan genlerin inhibisyonu ile yapılan fare modeli çalışmada *A.baumannii*'nin LPS aracılı TLR4 aktivasyonu bastırılmış ve *A.baumannii* fagositozunu arttırarak farenin ölümcül enfeksiyondan kurtarıldığı görülmüştür (145).

A.baumannii enfeksiyonu olan hastalardan alınan birçok klinik izolat yüzey kapsül polisakkaritleri eksprese eder, bunların üretimini belirleyebilen K lokusu adı verilen korunmuş bir gen kümesi mevcuttur (146). Bu bölgedeki kapsül polimerizasyonu ile ilgili genleri mutasyona uğramış bakterilerde yumuşak doku enfeksiyonu bölgelerinde canlılığın azaldığı görülmüştür (147). Kapsül polisakkaritleri eksik olan mutantların peptit antibiyotiklere karşı intrasek direnci daha düşüktür. Ayrıca K lokus polisakkaritlerinin, bazı subinhibitör konsantrasyonlardaki antibiyotiklere yanıt olarak kapsül üretimini arttırdığı ve çoklu antibiyotiklere karşı direnci kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (148). K lokus genlerinin ekspresyonu da BfmRS iki bileşenli düzenleyici sistem tarafından düzenlenmektedir. *BfmS* geni ayrıca ökaryotik hücrelere tutunma ve biyofilm oluşumunda da rol oynamaktadır (149).

Dış membran vezikülleri gram negatif patojenik bakterilerin dış zarlarından salgılanan, 20-200 nm çapında küresel keseciklerdir (150). LPS, dış membran ve periplazmik proteinler, fosfolipitler, DNA veya RNA'dan oluşurlar, bakteriyel efektörlerin konakçı hücrelere dağıtımından sorumludurlar (151). Bu veziküller çeşitli virülans faktörlerini aynı anda konakçı hücrelerin iç kısmına ileterek patojenlerin bakteri ve konakçı hücreler arasında yakın temas olmadan konakçıyla etkileşime girmesine izin verir (152). Birçok *A.baumannii* suşu OmpA dahil olmak üzere çeşitli virülans faktörleri içeren dış membran vezikülü salgılar. Bu veziküller, yatay gen transferleri ve antibiyotik direncinin yayılması ile ilişkilendirilmiştir. Karbapenem dirençli olmayan *A.baumannii* ATCC 17978 suşu, dirençli klinik izolatlar ile aynı ortamda inkübasyona bırakıldığında, karbapenem direnci kazanmış ve OXA-24 geni barındıran orijinal plazmidlerin varlığı tespit edilmiştir (153).

Fosfolipaz, fosfolipit metabolizması için gerekli olan lipolitik bir enzimdir. Bölünme bölgesine bağlı olarak fosfolipaz A, fosfolipaz C ve fosfolipaz D gibi üç fosfolipaz sınıfı tanımlanmıştır (154). Fosfolipitlerin bozulması, konakçı hücre zarlarının stabilitesini etkileyerek konakçının bağışıklık tepkisinde değişikliklere neden olabilir (155). Fosfolipaz C ve fosfolipaz D, *A.baumannii* 'de virülans faktörleri olarak tanımlanmıştır (154).

1.2.3.2. Demir kazanım mekanizmaları

Demir çevresel ve biyolojik sistemlerde bol bulunan elementlerden biri olmasına rağmen ferrik demir aerobik ve nötr pH koşulları altında zayıf çözünürlüğü ve hem gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerin veya laktoferrin, transferrin gibi yüksek afiniteli demir bağlayıcı bileşiklerin şelasyonu nedeniyle bakteriler tarafından kullanılamaz (156). Bu durumun üstesinden gelmek amacıyla çoğu aerobik bakteri siderofor denilen yüksek afiniteli demir şelatörü üretmektedir (157). *A.baumannii* için en iyi karakterize edilen siderofor da asinetobaktindir. Asinetobaktin biyosentezi ve taşıma fonksiyonlarının bozulması *A.baumannii* ATCC 19606 hücrelerinin epitelyal hücre içinde kalma ve hücre hasarına neden olma yeteneğini azaltır (158). Yapılan bir çalışmada ÇİD izolatlarında asinetobaktin üretiminin avirulan izolatlardan daha sık olduğunu göstermiştir (159).

1.2.3.3. Protein salgı sistemleri

A.baumannii'de tip II salgı sistemi (T2SS) kullanılmaktadır (160). T2SS; gram negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan bir eklenti olan tip IV pili sistemlerine yapısal olarak benzeyen çoklu protein kompleksidir. T2SS çeşitli proteinleri periplazmik boşluktan hücre dışına ya da dış membran yüzeyine hücre dışı ortama aktarır (161). Aynı zamanda tip V ve VI salgı sistemleri de mevcuttur. Bunlar ekstraselüler matriks ve bazal membran adezyonunu kolaylaştırmaktadır (162, 163).

1.2.3.4. Penisilin bağlayıcı protein (PBP) 7/8 ve β -Laktamaz PER-1

PBP'ler yaygın olarak β -laktam antibiyotiklere karşı dirençle ilgili olsa da *pbpG* geni tarafından kodlanan PBP 7/8 *A.baumannii*'nin virülans faktörüdür. *PbpG* mutant suşu insan serumunda azalmış büyüme gösterir, sıçanlarda yumuşak doku enfeksiyonu ve pnömoni modellerinde hayatta kalması önemli ölçüde azalır (164). Aynı şekilde β -laktamaz PER-1 *A.baumannii*'nin virülans faktörüdür, hücre yapışması ile ilişkili bulunmuştur (165).

1.2.3.5. Biyofilm oluşumu

Biyofilm; ekstraselüler matriks ile kaplanmış, abiyotik veya biyotik yüzey ile ilişkili ve birbiri ile yakın temasta olan bakteri topluluğudur. Biyofilm sayesinde, bakteriler tüm olumsuz koşullara rağmen hastane ortamında hayatta kalmaktadırlar. *A.baumannii*, epitel hücreleri ve mantar filamanları gibi biyotik yüzeyler ile polistiren ve cam gibi abiyotik yüzeyler üzerinde de biyofilmler oluşturabilmektedir. Biyofilm oluşumu ve gelişiminin düzenlenmesinde bir dizi moleküler ve yapısal hücresel bileşen rol oynamaktadır (166, 167). Bugüne kadar, *A.baumannii*'nin biyofilm ile ilişkili birkaç virülans faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; iki bileşenli bir sistem (BfmRS) tarafından düzenlenen *CsuA/BABCDE* pilus şaperon sistemi, dış zar proteinlerinden *OmpA*, biyofilm-ilişkili protein (*Bap*), kapsüler polisakkaritler ve çevreyi algılama sisteminin (Quorum sensing, QS) bir parçası ve poli- β -1,6-Nasetilglukozamin (PNAG) üretimi için sorumlu *pgaABCD* operonu olarak sayılabilir (168). Kateter gibi tıbbi aletler, endotrakeal tüp biyofilm oluşturan *A.baumannii* izolatları için ideal ortamlardır. Mekanik ventilasyon sırasında doğal konak savunmasını aşan bakteriler akciğer alveollerine ulaşarak pnömoniye yol açabilmektedir (169). *A.baumannii* cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında da dayanıklı biyofilmler oluşturabilmektedir (166). Biyofilmler, hem bakteri ve konak hücre etkileşimini sağlayıp hem de, immün

yanıt ve antimikrobiyallerden kaçışı kolaylaştırmaktadır (167). Virülans faktörleri Tablo 6’da özetlenmiştir (170).

Tablo 6. *Acinetobacter* virülans faktörleri

Virülans Faktör	Patogenezdaki rolü
Pili	Tutunma ve biyofilm oluşumu
Porin (OmpA, Omp33-36, Omp22, CarO, OprD-like)	Konak hücre ölümü
Biyofilm ilişkili protein (BAP)	Tutunma, biyofilm gelişimi ve olgunlaşması
BAP benzeri protein (BLP)	Tutunma
Lipopolisakkarit (LPS)	Tutunma, serum direnci, hedef dokuda hayatta kalma, konakçının bağışıklık yanıtından kaçma
Penisilin bağlayıcı protein 7/8 ve β -laktamaz PER-1	Tutunma, serum direnci ve in vivo hayatta kalma
Trimerik oto transporter (Ata)	Tutunma, biyofilm gelişimi
FhaBC salgı sistemi	Tutunma, konak hücre ölümü
Kapsüler polisakkarit	Tutunma, serumda büyüme, doku enfeksiyonunda hayatta kalma, biyofilm oluşumu
Fosfolipaz (C ve D)	Serum direnci, in vivo hayatta kalma
Dış membran vezikülü	Virülans faktörlerinin iletimi, direnç genlerinin yatay transferi
Demir toplama sistemi (asinetobaktin)	İn vivo hayatta kalma, konakçı hücre ölümü
Tip II salgı sistemi	İn vivo hayatta kalma
Tip VI salgı sistemi	Konak kolonizasyonu, rakip bakterilerin öldürülmesi
Tuf (plazminojen bağlayan protein)	Bağışıklıktan kaçma, kompleman sistem supresyonu
RecA	Biyofilm gelişimi, in vivo yaşam
GigABCD	İn vivo yaşam, hedef hücrenin öldürülmesi
BfmRS	Csu pili ekspresyonu, virülans düzenleyici
PmrAB	Antibiyotik direnci, LPS modifikasyonu

2.2.4. Antibiyotik duyarlılığı ve antibiyotik direnç mekanizmaları

A.baumannii; aminopenisilinler, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, ertapenem, fosfomisin, aztreonam, kloramfenikol gibi gram negatiflere etkili olan birçok antibiyotik grubuna doğal dirençlidir (171). *Acinetobacter*’in neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılabilen antibiyotikler; karbapenemler, polimiksin, amikasin, tigesiklin, beta laktam-beta laktamaz kombinasyonlarıdır (172). *Acinetobacter* türleri tüm antibiyotik gruplarına direnç geliştirebilme yeteneğine sahiptir (173). Bu özelliği nedeniyle özellikle 1980’li

yıllarda klinik önemi artmış olup IDSA tarafından en önemli nozokomiyal patojenlerden birisi olarak tanımlanmıştır (174, 175).

Antimikrobiyal direnç modellerini karakterize etmek için çok ilaca dirençli (ÇİD), yaygın ilaç dirençli (YİD) ve tüm ilaçlara dirençli (TİD) gibi uluslararası terminoloji kullanılmaktadır (176). *Acinetobacter* izolatlarında ortaya çıkan ÇİD; üç ya da daha fazla antibiyotik grubundan en az bir ajana karşı kazanılmış direnç, YİD; bir veya iki antibiyotik grubu hariç tüm antibiyotiklerden en az bir ajana direnç, TİD; tüm antibiyotik gruplarına direnç olarak tanımlanmıştır (177).

2.2.4.1. Beta laktam antibiyotiklere direnç

β -laktamazlar *A.baumannii*'de önemli bir antibiyotik direnç mekanizmasıdır. Beta-laktamazların sınıflandırılmasında en yaygın moleküler temelli Ambler sınıflaması kullanılmaktadır. Ambler sınıf A, sınıf B (metallobetalaktamaz), sınıf C ve sınıf D (oksasilinazlar) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (178). B-laktamazların dört sınıfının tümü *A.baumannii*'de tanımlanmıştır. Sınıf A, C ve D aktif bölgelerinde serin içerirken, sınıf B kofaktör olarak çinko kullanmaktadır (179).

Grup 1 Amp C β -laktamazlar, penisilinleri, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinleri, seftazidim, seftriakson ve sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize eden, kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır (180). Diğer gram negatiflerde AmpC gen ekspresyonu indüklenebilirken *A.baumannii*'de genin üst kısmında 'ISAbal' olarak bilinen insersiyon elementinin bulunması durumunda eksprese edilmektedir (181). Karbapenemler ve sefepim bu enzimden etkilenmez.

Grup 2b ve 2c Ambler sınıf A β -laktamazlar, büyük plazmidler tarafından taşınan genler üzerinden kodlanmakta olup ve penisilinlere ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç sağlamaktadır (182, 183). *A.baumannii*'de TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC ve CARB dahil olmak üzere bir dizi A sınıfı β -laktamaz tanımlanmıştır (170).

Sınıf B β -laktamazlar; serin bağımlı β -laktamazların (sınıf A, C ve D) aksine kataliz için çinko veya başka bir ağır metal gerektiren metalo- β -laktamazlardır (MBL). Geniş bir substrat spektrumu nedeniyle MBL'ler, karbapenemler dahil olmak üzere hemen hemen tüm β -laktam antibiyotikleri hidrolize eder, ancak monobaktamları hidrolize

etmez (178). *A.baumannii*'de çeşitli B sınıfı β -laktamazlar tanımlanmıştır; IMP, VIM ve NDM-1 NDM-2 gibi (170).

Sınıf 2d Ambler sınıf D oksasilineaz (OXA) 400'den fazla OXA tipi enzim tanımlanmıştır ve birçok varyant aslında karbapenemaz aktivitesine sahiptir. Bu oksasilineaz sınıfı karbapenemlere direnç sağlar. Karbapenem hidrolize edici sınıf D betalaktamazların veya MBL'lerin varlığı *A.baumannii*'deki başlıca karbapenem direnç mekanizmalarından biridir (184). OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 gibi OXA'ların altı grupları *A.baumannii*'de yaygındır (170).

β -laktam direncine neden olan diğer önemli mekanizmalar; dış membran proteinlerindeki (OMP) değişiklikler, PBP'lerin modifikasyonu ve aktif dışa atım pompaları yer almaktadır (185). Dış membran proteinleri arasında protein CarO, azaltılmış ekspresyon hipotezini destekleyen ve en çok çalışılan porinlerdir (186). PBP 2'nin azaltılmış ekspresyonu sulbaktam için direnç gelişimine neden olmaktadır (181). *A.baumannii* izolatlarında AdeABC isimli atım pompasının varlığı birçok β -laktam ve diğer antibiyotik sınıflarında dirence sebep olur (186).

2.2.4.2. Kinolon direnci

Acinetobacter türlerinin kinolonlara karşı direncinden birçok faktör sorumludur. Ana mekanizma *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlar sonucunda DNA giraz (topoizomeraaz II) ve topoizomeraaz IV enzimlerinin yapısında meydana gelen değişimlerdir (187). Diğer direnç mekanizması ise efluks pompalarının düzenleyici sistemindeki mutasyonlardır. RND tipi (AdeABC, AdeIJK) ve MATE (AbeM) efluks pompalarının aşırı ekspresyonu kinolon direncinin kazanılmasına katkı sağlar (10).

2.2.4.3. Aminoglikozit direnci

Acinetobacter türlerinde aminoglikozit direnci; asetiltransferaz, fosfotranferaz ve adeniltransferaz olarak tanımlanan aminoglikozit modifiye edici enzimlerin üretilmesi ile bağlantılıdır. Bu enzimleri kodlayan genler plazmid ya da transpozonlarla bakteriler arasında yayılmaktadır (188-190). Çeşitli raporlar, birçok ÇİD *A.baumannii* izolatının, aminoglikozid değiştirici enzimlerin bir kombinasyonunu ürettiğini göstermektedir (191). Çin'de yapılan bir çalışma, dört aminoglikozid değiştirici enzim taşıyan bir ÇİD *A.baumannii* suşu tanımladı (192). Yunanistan'dan yapılan bir başka araştırma, tüm *A.baumannii* suşlarının aminoglikozid değiştirici enzimler içerdiğini bildirmiştir,

bu durum bu enzimlerin *A.baumannii*'de yüksek prevalansına işaret etmektedir (193). Aynı zamanda aminoglikozitlere direnç gelişiminde AdeABC effluks pompasının aşırı ekspresyonu, gentamisin ve kanamisin atılımını sağlayan AbeM pompasının aktivitesi rol oynamaktadır (194, 195).

2.2.4.4. Tetrasiklin ve tigesiklin direnci

Tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı dirençte 2 farklı mekanizma mevcuttur. Bunlardan birisi sitoplazmik zardaki proteinlerle ilacın enerjiye bağımlı olarak hücre dışına pompalanması, diğeri ise ribozomal RNA'daki mutasyonlar ve ribozomun sitozolik proteinlerde korunmasıdır (196). Direnç genlerinin çoğu plazmid ya da transpozonlarda bulunmuştur (197). TetA ve TetB aktif pompa sistemlerinden TetA sadece tetrasiklin, TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine neden olmaktadır (198). TetM geni tarafından kodlanan, ribozomu tetrasiklin etkisinden koruyan ribozomal koruma proteinleri tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklinin ribozomdaki hedef bölgesine bağlanmasını engellemektedir (199). AdeABC efluks pompasının aşırı ekspresyonu tigesiklin direncinde önemli bir yere sahiptir (200).

2.2.4.5 Kolistin direnci

Kolistin direncindeki temel mekanizma LPS biyosentez yollarındaki modifikasyonlardır. Pmr A ve Pms B'yi kodlayan genlerdeki mutasyon *Acinetobacter* hücre duvarında LPS'lerde azalmanın yanı sıra daha az negatif yük ve antibiyotik afinite kaybıyla sonuçlanmaktadır (201). Ayrıca EmrAB efluks pompasının *A.baumannii*'de kolistin direncinde rolü olabileceği bildirilmiştir (202). Kolistin direncinin gelişmesi ve yayılması ile birlikte TİD *A.baumannii* izolatlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (203).

2.2.5. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları

Acinetobacter enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtileri VİP ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (8). Aynı zamanda insanlarda ciltte, yaralarda, solunum ve gastrointestinal kanallarda kolonize olabilir (118).

2.2.5.1. Hastane kaynaklı pnömoni

Acinetobacter'in etken olduğu pnömoni ağırlıklı olarak mekanik ventilatördeki YBÜ hastalarında ortaya çıkar ve genellikle geç başlangıçla karakterize edilir. Nozokomiyal

Acinetobacter pnömonisi vakalarının çoğu daha önce kolonize olmuş hastalarda meydana gelir. Gerçek *Acinetobacter* pnömonisi, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hava yolu kolonizasyonundan ayırt edilmelidir (204). Dokuz farklı Avrupa ülkesindeki 27 YBÜ'de yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, *A.baumannii* nozokomiyal pnömoniye neden olan en yaygın patojenler arasındaydı; Yunanistan ve Türkiye'de de en yaygın izolattı (20). *Acinetobacter*'e sekonder nozokomiyal pnömoni, ÇİD izolatlarla ilişkilidir. Çoğu hastada eş zamanlı yaşamı tehdit eden koşullar nedeniyle atfedilebilir mortalitenin belirlenmesi zor olsa da %35-70'lik mortalite oranlarıyla ilişkilidir (205).

2.2.5.2. Toplum kökenli pnömoni

Toplum kökenli *Acinetobacter* pnömonisi tipik olarak ani başlangıçlı, solunum yetmezliği ve hemodinamik instabiliteye hızla ilerleyen fulminan bir hastalık tablosuyla seyreder. Hastaların yaklaşık üçte birinde septik şok görülür. Güneydoğu Asya ve Avustralya'da daha yaygındır ve artan oranda ölümcül bir hastalık olarak rapor edilmektedir (116).

2.2.5.3. Kan dolaşım enfeksiyonu

Acinetobacter, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1,5-2,4'ünü oluşturur. *Acinetobacter* bakteriyemisinin en sık kaynakları vasküler kateterler ve solunum yoludur (206). *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastaların üçte birinde septik şok gelişir; mortalite %20-60 arasında değişmektedir. *Acinetobacter* pnömonisi ile ilişkili bakteriyemi, kateter enfeksiyonu ile ilişkili bakteriyemiden daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (sırasıyla %39'a karşı %4) (207). Aynı zamanda ÇİD ve mekanik ventilasyon, *A.baumannii* bakteriyemisi olan hastalarda 30 günlük mortalite ile ilişkilendirilmektedir (208).

2.2.5.4. Endokardit

Acinetobacter spp, doğal ve protez kalp kapakçıklarında enfektif endokarditin nadir bir nedenidir (209, 210). Nozokomiyal bakteriyemiden kaynaklanan protez kalp kapak endokarditi olan 171 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, iki vaka *Acinetobacter* ile ilişkilidir (211). *Acinetobacter* endokarditi tipik olarak akut başlangıçlı ve agresif seyirli bir hastalıktır (210).

2.2.5.5. Menenjit

Acinetobacter, nozokomiyal menenjitin nadir bir nedenidir (212). Risk faktörleri arasında beyin cerrahisi prosedürleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı, önceki antibiyotik tedavisi ve kafa içi kanama yer almaktadır (213). Toplum kökenli *Acinetobacter* menenjiti nadir görülmektedir, özellikle sıcak iklimlerdeki önceden sağlıklı bireylerde görülür ve genellikle ilaca dirençli değildir (214). *Acinetobacter*'e bağlı menenjitli hastaların çoğunda ateş, meningeal belirtiler ve/veya nöbetler görülmektedir. BOS tipik olarak nötrofilik baskınlık, yüksek protein konsantrasyonu ve düşük BOS/serum glikoz oranı ile pleositoz gösterir (213). *Acinetobacter* ile cilt kontaminasyonu gerçek enfeksiyonla karıştırılabilir. BOS kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan 54 hastanın retrospektif analizinde, organizmanın 34'ünde (%63) klinik olarak önemsiz olduğu değerlendirilmiştir (215).

2.2.5.6. Deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları

Acinetobacter, cerrahi ve travmatik yaralarda kontaminasyona neden olabilir, aynı zamanda osteomyelite kadar ilerleyebilen ciddi yumuşak doku enfeksiyonuna yol açabilir (216). *Acinetobacter*'in neden olduğu cerrahi yara enfeksiyonları sıklıkla protez materyalinin varlığıyla ilişkilidir ve genellikle debridman gerektirir. *Acinetobacter* nadiren selülit ve folikülit gibi toplumdan veya hastaneden edinilen cilt enfeksiyonlarının yanı sıra cilt apseleri ve nekrotizan fasiit ile ilişkilendirilmiştir (217, 218).

2.2.5.7. Üriner enfeksiyon

İdrar yolu, özellikle kalıcı idrar sondası kullanıldığında *Acinetobacter* ile kolaylıkla kolonize olabilir, enfeksiyon insidansı düşüktür. ABD'deki YBÜ'lerde görülen 5000 idrar yolu enfeksiyonunun incelenmesinde %1,6'sının *Acinetobacter*'den kaynaklandığı, bunların da %95'i idrar sondalarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (219). Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu da meydana gelebilir ancak nadirdir (220).

2.2.5.8. Diğer enfeksiyonlar

Acinetobacter gözde kolonizasyona veya enfeksiyona neden olabilir (221). Kontakt lens kullananlarda kolonizasyon gözlemlenmiştir. Oküler enfeksiyon kornea

ülserlerini, endoftalmiyi, periorbital selülit ve penetran travma sonrası enfeksiyonu içerebilir (222, 223).

Acinetobacter YBÜ'ye kabul edilen hastalarda nozokomiyal sinüzite neden olabilir; mekanik ventilasyon en önemli predispozan faktördür. Enfekte sinüsler alt solunum yoluna yayılma için rezervuar görevi gördüğünden, *Acinetobacter* sinüziti pnömoni gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (224).

Periton diyalizi uygulanan hastalarda *Acinetobacter* peritoniti tanımlanmıştır (225).

2.2.6. Tedavi

Acinetobacter enfeksiyonları için antibiyotik tedavi seçenekleri yüksek direnç oranları sebebiyle sınırlıdır. Önerilen antibiyotik tedavi seçenekleri iki gruba ayrılmaktadır. Duyarlı izolatlar için birinci basamak tedaviler tercih edilmektedir. Bunlar arasında beta laktam antibiyotikler, karbapenemler, kinolonlar (üriner enfeksiyonlar için aminoglikozitler) yer almaktadır. İkinci basamak tedaviler dirençli izolatlar için ayrılmış olup bunlar polimiksinler ve tetrasiklin türevleridir. Antibiyotik tedavisi seçmeden önce direnç olasılığı, ampirik tedavi endikasyonları ve enfeksiyonun anatomik bölgesi dikkate alınmalıdır (226).

2.2.6.1. Birinci basamak antibiyotikler

Antibiyotiğe duyarlı izolatların neden olduğu enfeksiyonlarda seftazidim veya sefepim gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam ve karbapenemler (imipenem veya meropenem) birinci basamak tedavide kullanılır. Aminoglikozitler ve trimetoprim sülfametoksozol idrar yolundan izole edilen enfeksiyonlarda kabul edilebilen birinci basamak ajanlardandır. Hastalık ciddiyetine göre bu ajanlar monoterapi ya da kombinasyon tedavisinin parçası olarak kullanılabilir (226).

Ampisilin-sulbaktam; sulbaktam komponentinden dolayı tek başına bakterisidal aktiviteye sahiptir. Diğer beta laktam antibiyotiklere ve karbapenemlere direnç olsa bile aktivitesini koruyabilmektedir (227). Ampisilin sulbaktam için için doz önerileri uzmanlar arasında farklılık göstermektedir. ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonları için, yayınlanmış bazı raporlarda üretici tarafından tipik olarak tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozlar kullanılmıştır. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi için

monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak ampisilin sulbaktamı diğer aktif ajanlarla (örn. imipenem , polimiksin) karşılaştıran sınırlı retrospektif çalışmalar, ampisilin sulbaktamın en az alternatif ajanlar kadar etkili olduğunu göstermektedir (228). 18 çalışmayı ve 1800'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analiz, ampisilin sulbaktam içeren kombinasyon tedavisinin (günde en az 18 g günlük dozlarla) kolistin bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında kritik hastalarda mortaliteyi azalttığını ve daha az nefrotoksisiteye sahip olduğunu göstermiştir (229). YİD olan orta ve şiddetli enfeksiyonlar için, izolat dirençli olarak bildirilse bile bazen kombinasyon rejimlerinde yüksek dozda uzun süreli infüzyon ampisilin-sulbaktam kullanılabilir. Bu uygulamanın mantığı, yüksek dozda sulbaktamın direncin moleküler mekanizmalarının üstesinden gelebileceğini öne süren farmakokinetiklere dayanmaktadır (230).

Karbapenemlerden meropenem ve imipenem *Acinetobacter* türlerine bakterisidal olup sıklıkla kullanılan ajanlardandır. Ertapenemin *Acinetobacter*'e karşı çok az intrinsek aktivitesi vardır ve kullanılmamalıdır. Ciddi enfeksiyonlarda veya yüksek minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) olan enfeksiyonlarda (4 veya 8 mcg/mL) yüksek dozlarda ve uzun süreli meropenem infüzyonları MİK üzerindeki süreyi artırarak farmakodinamiği iyileştirmek için kullanılmaktadır (226).

2.2.6.2. İkinci basamak antibiyotikler

Birinci basamak ajanlara direnç olması halinde tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Yan etkileri ve dozlama problemleri nedeniyle polimiksinler, belirli dokulara dağılımları sınırlı olduğu için tetrasiklinler çok tercih edilen ajanlar değildir (226).

Polimiksin B ve kolistini karşılaştıran klinik veriler kısıtlıdır, genel olarak idrar yolu enfeksiyonları dışındaki enfeksiyonlar için polimiksin B tercih edilmektedir. Pnömoni için her iki ajanda tek başına önerilmemektedir (231). Polimiksinler genel olarak *Acinetobakter*'e in vitro aktiviteye sahip olsa da tedavi sırasında direnç ortaya çıkabilmektedir. ABD'de kolistin direnci 2009-2012 yılları arasında %6,9 olarak bulunmuştur (232).

Tigesiklin, klinik deneyim sınırlı olmasına rağmen, *A.baumannii*'nin bazı ÇİD ve YİD suşlarına karşı aktiviteye sahiptir. Klinik sendroma ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak farklı tigesiklin dozları önerilmektedir. (226). Retrospektif bir çalışma,

Acinetobacter dahil ÇİD gram-negatif enfeksiyonları olan kritik hastalarda tigesiklinin standart dozlardan daha yüksek dozlarda iyi tolere edildiğini ileri sürmüş, özellikle VİP olanlarda standart dozdan daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (233).

2.2.6.3. Diğer antibiyotikler

Sefiderokol yalnızca diğer etkili antibiyotiklerin bir seçenek olmadığı durumlarda kombinasyon rejiminin parçası olarak kullanılır. Her ne kadar YİD *A.baumannii* izolatlarının çoğu sefiderokole duyarlı olsa da (OXA tipi beta-laktamazlara sahip olanlar dahil) klinik deneyim son derece sınırlıdır (234).

ÇİD *A.baumannii*'yi hedef alan yeni antimikrobiyaller geliştirilme aşamasındadır ancak kullanımlarına ilişkin klinik veriler çok sınırlıdır (235). Faj terapisi yeni bir terapötik yaklaşım olarak umut vericidir, ancak klinik veriler birkaç vaka raporuyla sınırlıdır (236).

2.2.6.4. Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi sıklıkla *Acinetobacter* ve diğer ÇİD patojenleri tedavi etmek için kullanılır. Karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında (CRAB) mümkün olduğunca en az iki aktif ajanla tedavi klinik iyileşme sağlanana kadar devam edilmelidir. Bu enfeksiyonların tedavisinde tek bir ajan aktivite gösterse bile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Duyarlılığın gösterilip gösterilmediğine bakılmaksızın kombinasyon tedavisinin bileşeni olarak yüksek doz ampisilin-sulbaktam kullanılmalıdır. Polimiksin B en az başka ajanla kombinasyon tedavisinde kullanılmalıdır. Yine yüksek doz minosiklin ya da yüksek doz tigesiklin tedavisi başka ajanla kombinasyonda düşünülebilir. CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek doz uzun süreli infüzyon şeklinde meropenem ya da imipenem tedavisinin kullanımının faydası gösterilmediği için en son çıkan IDSA rehberinde önerilmemektedir. Kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak rifamisinler ve fosfomisin önerilmemektedir. Yine en son yayınlanan IDSA rehberine göre CRAB'ın neden olduğu pnömoni tedavisinde inhaler tedaviler önerilmemektedir (237).

2.2.7. Enfeksiyon kontrol önlemleri

YBÜ'lerde ÇİD bakterilerin ortaya çıkmasını önlemek ve yayılmasını engellemek için iki önemli strateji mevcuttur. Bunlardan birisi antimikrobiyal tedavinin etkinliğini ve

kullanımını iyileştirmek diğeri ise enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulamaktır. Her iki strateji birlikte kullanılmalıdır. Antibiyotik kullanımında; klinisyenlerin, enfeksiyon uzmanının ve eczacıların olduğu antibiyotik yönetim programlarının YBÜ gibi belirli hastane ortamlarına dahil edilmesi dirençli bakteri türlerinin enfeksiyonlarını azaltma hedefine hitap edebilir. Bu programlar antibiyotiklerin etkili ve güvenli kullanımını teşvik eder, formül kararlarını değerlendirir ve antibiyotik kullanımını geliştirebilmek için eğitim programları uygular (238). YBÜ ortamındaki antimikrobiyal yönetim programları etkili olmuş ve bazı ortamlarda ilaca dirençli bakterilerin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak ABD’de kapsamlı bir antimikrobiyal yönetim programı uygulayan iki YBÜ’de yapılan bir çalışmada, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve ESBL üreten *Enterobacterales* dahil olmak üzere bazı çoklu ilaca dirençli gram-negatif basillerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların oranı 2001’de %37,4’ten 2008’de %8,5’e düştü. ÇİD bu organizmaların neden olduğu, 1000 hasta günü başına hastane kaynaklı enfeksiyonların oranı yılda 0,78 azaldı (239). Enfeksiyon kontrol önlemlerine bakıldığında en önemli basamaklardan birisi el hijyenine uyumun iyi olmasıdır. El hijyenine iyi uyumun yerini hiçbir şey tutmamaktadır. Temas önlemleri, kohortlama, sürveyans çalışmalarının yapılması, santral venöz katater, internal sonda, entübasyon gibi uygulamaların gereksiz kullanımının sınırlandırılması, yerleştirilmesi ve bakımlarına yönelik stratejilerin iyi uygulanması, çevre temizliğine dikkat edilmesi enfeksiyon kontrol önlemlerindeki temel basamaklardandır (238).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon, İç Hastalıkları ve Acil Servis YBÜ'lerinde 01.01.2017-31.12.2022 tarihleri arasında yatan ve solunum yolu örneklerinde *A.baumannii* üremiş olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya VIP tanısı konulan hastalar dahil edildi.

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Başvuru numarası: 2023000200, OMUKAEK No: 2023/200)

3.2. Çalışma Tasarımı ve Planı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 814 erişkin, 209 çocuk yatak kapasiteli, 43 erişkin, 29 çocuk düzey üç yoğun bakım yatağı bulunan üçüncü basamak bir hastanedir. Çalışmamızda hastanemiz bünyesinde üçüncü basamak yoğun bakım hizmeti veren Anestezi ve Reanimasyon, İç Hastalıkları ve Acil Servis yoğun bakım ünitelerindeki hastalar incelenmiştir.

01.01.2017-31.12.2022 tarihleri arasında bu YBÜ'lerde takip edilen, takipleri sırasında alınan BAL ve ETA kültürlerinde *A.baumannii* üremesi saptanan 613 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme sonuçlarına göre VIP tanısı konulan ve çalışma dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan tüm hastalar analiz edilmiştir.

Hasta verilerine Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli hekim ve enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından düzenlenen günlük vizitler sonucu oluşan notlar, Enfeksiyon Kontrol Komitesi sürveyans verileri, hastane bilgisayar veri sistemi ve hastaların yattıkları kliniklerce düzenlenen arşivdeki hasta dosyaları taranarak ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, klinik özellikleri, laboratuvar ve mikrobiyolojik parametreleri, aldıkları tedaviler, tedavi süreleri ve tedavi yanıtları değerlendirildi.

Demografik özellikleri incelenirken hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, son 90 gün içinde sağlık bakımı ve antibiyotik kullanım öyküsü, cerrahi öyküsü irdelendi. Komorbid hastalıkları değerlendirilirken alt sınıflara ayrıldı. Altta yatan kronik

akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, immünsupresif hastalıklar, romatolojik hastalık ve steroid kullanımı kaydedildi.

Fizik muayene bulgularında hastaların vital bulguları, akciğer dinleme bulguları ve diğer sistem muayeneleri, sedasyon alıp almadığı değerlendirildi. Vital bulgularında tanı esnasında ateş, nabız, kan basıncı not edildi. Solunum muayene bulguları ral, ronküs varlığı, solunum seslerinde azalma ve/veya kabalaşma olarak değerlendirildi. Klinik özelliklerinde hastaların yoğun bakıma kabul nedenleri (dahili, cerrahi ve travma), VIP öncesinde MV süresi ve hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, toplam hastanede kalış süresi, toplam MV süresi, VIP esnasında APACHE II ve SOFA skoru, hastaya takılan cihazlar (santral venöz kateter, internal sonda, nazogastrik sonda, perkütan endoskopik gastrotomi varlığı) ve süreleri, total parenteral nütrisyon kullanımı, kan ürünü transfüzyon öyküsü, ek enfeksiyon odağı olup olmadığı değerlendirildi.

Laboratuvar ve mikrobiyolojik değerlendirmede solunum yolu örneklerinde (ETA, BAL), koloni sayısı, kan kültürü üremesi, antibiyotik direnç profilleri, başlangıç ve tedavi sonrası lökosit sayısı, böbrek fonksiyon değerleri, glukoz seviyesi, akut faz reaktanları (CRP, PCT) ve kan gazı parametreleri değerlendirildi. Etkenin antibiyotik duyarlılığına bakılırken antibiyotiklerin MİK değerleri kaydedildi. Tedavi başlangıcındaki, tedavinin üçüncü gününde ve tedavi bitiminde tüm hastaların lökosit sayısı, hemoglobin değerleri, platelet sayısı, glukoz değeri, BUN ve kreatinin değerleri, kan gazı parametreleri ve laktat seviyesi, CRP ve PCT değerlerine ayrı ayrı kaydedildi.

Hastalara başlanan ampirik antibiyotik tedavileri ve bunların uygunluğu, hastaların aldığı antibiyotik tedavi seçenekleri (monoterapi, kombinasyon tedavisi, inhalasyon tedavisi), tedavi süreleri incelendi.

3.3. Vip tanısı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

VIP tanısı CDC kriterleri dikkate alınarak konulmuştur (50).

Tedavi yanıtı değerlendirirken klinik yanıt olarak hastaların tüm nedenlere bağlı 14 ve 28 günlük mortaliteleri değerlendirildi. Mikrobiyolojik yanıt, tedavinin 48. saatinden sonraki kültürlerinden *A.baumannii*'nin ürememesi olarak tanımlanırken mikrobiyolojik başarısızlık, tedavinin 48. saatinden sonraki kültürlerinde üremenin

devam etmesi olarak tanımlandı. Takip kültürü olmayan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

3.4. Tanımlar

Septik şok; klinik olarak yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı ≥ 65 mmHg düzeyinde tutmak için vazopressörlere ihtiyaç duyan ve laktatı >2 mmol/L olan sepsis olarak tanımlandı.

Uygun tedavi; üreyen *A.baumannii* için yapılan antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı olarak görülen en az 1 antibiyotiğin hastanın tedavisinde bulunmasıdır.

Acinetobacter izolatlarında ortaya çıkan ÇİD; üç ya da daha fazla antibiyotik grubundan en az bir ajana karşı kazanılmış direnç, YİD; bir veya iki antibiyotik grubu hariç tüm antibiyotiklerden en az bir ajana duyarlılık, TİD; tüm antibiyotik gruplarına direnç olarak tanımlanmıştır (177).

3.5. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir. İncelenen hastaların çalışma kriterlerine göre dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.

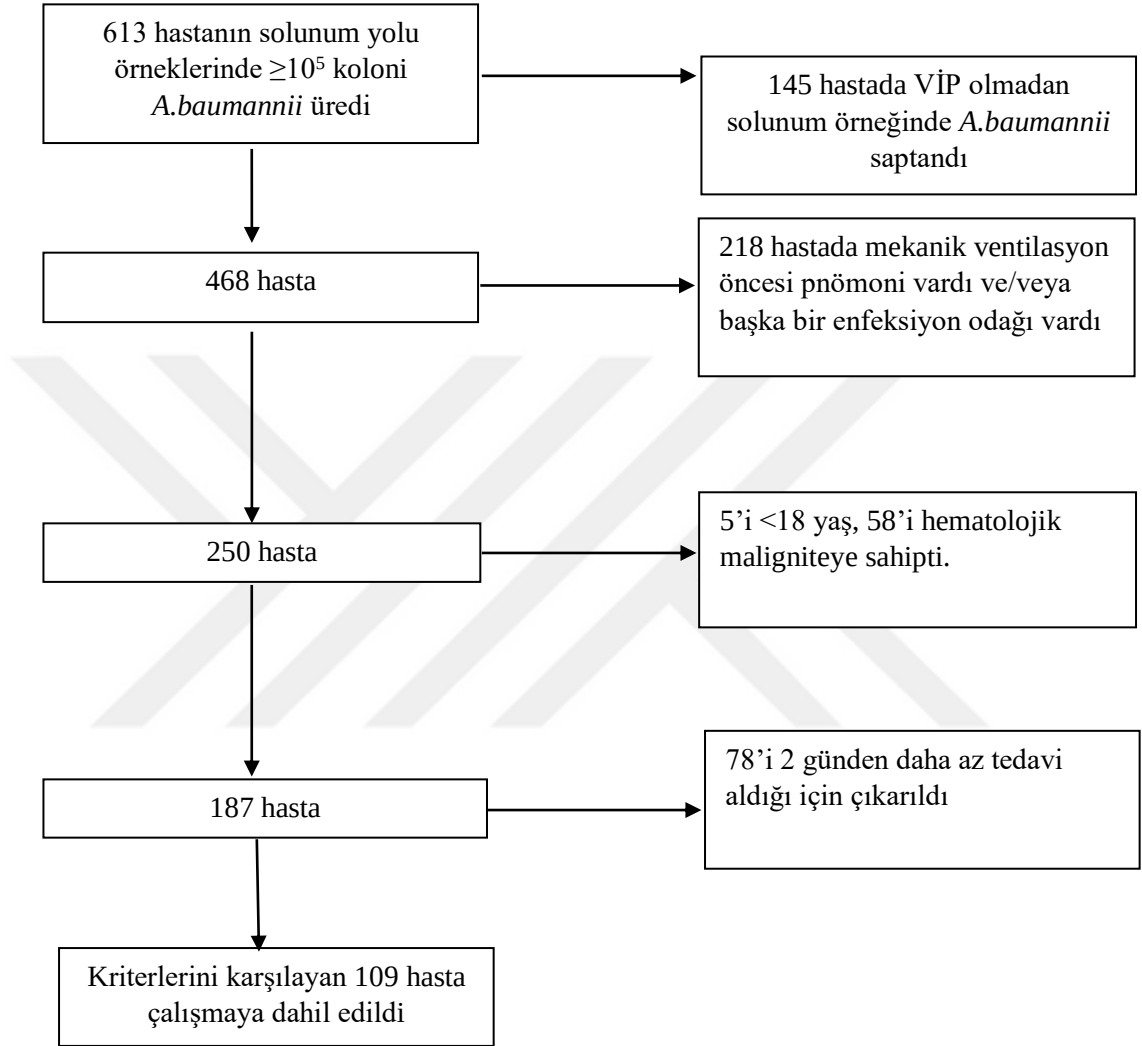
Çalışmaya dahil etme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olması
- *A. baumannii*’nin etken olduğu VIP tanısı olması
- En az 48 saat tedavi almış olması

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Mekanik ventilasyon öncesi pnömonisinin olması
- VIP tanısını karşılamadan solunum örneklerinde *A.baumannii* üremesi
- Başka bir enfeksiyon odağı olması
- Radyolojik ve/veya klinik olarak pnömoni tanısı kesin olmayan hastalar
- 18 yaşın altında olan hastalar
- Gebe olanlar

- Hematolojik malignitesinin olması
- 2 günden daha kısa süre tedavi alan hastalar
- Takibine ulaşılamayan hastalar



Şekil 2. Çalışmaya alınan hasta örnekleme

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS V23 analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Zamana göre normal dağılmayan parametrenin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. İkili grupta normal dağılım gösteren verinin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t testi kullanıldı. 14 ve 28 gün mortaliteye etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Binary Lojistik Regresyon kullanıldı. 14 gün

ve 28 gün mortalite olup olmamayı ayırt etmek için parametrelere ait kesme değerlerin belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde), nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum)  eklinde sunuldu.  nem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza, dahil etme ve hariç tutma kriterlerimizi karşılayan toplam 109 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $62,28 \pm 17,13$ olarak bulunmuştur. Hastaların 73'ü kadın (%67), 36'sı erkektir (%33). Hastaların 82 tanesinin komorbid hastalığı mevcuttur (%75). Komorbid hastalıkların alt gruplarına baktığımızda 22 hastanın kronik akciğer hastalığı (%20,1), 67 hastanın kronik kalp hastalığı (%61,1), 7 hastanın kronik böbrek yetmezliği (%6,4), 26 hastanın diyabetes mellitusu (%23,8), 28 hastanın immünsüpresif hastalığı (25,6), 2 hastanın romatolojik hastalığı (%1,8) mevcuttur. Hastaların 59 tanesi (%54,1) çeşitli sebeplerle steroid kullanmaktadır. Altmış altı hastanın (%60,5) cerrahi geçirme öyküsü mevcuttur. Hastaların tamamının son 90 gün içinde sağlık bakım öyküsü ve antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur. Çalışmaya alınan hastaların 14 günlük mortalitesi %44, 28 günlük mortalitesi ise %56 saptanmıştır. Çalışma hastalarının demografik özellikleri ve incelenen tüm parametreler Tablo 7 ve 8'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Çalışma hastalarının demografik özellikleri ve incelenen tüm parametreler

	Toplam n:109 (%)
Yaş (yıl)	62,28 ± 17,13
Kadın/Erkek	73/36
Komorbid hastalık	82 (75)
Kronik akciğer hastalığı	22 (20)
Kronik kalp hastalığı	67 (61,5)
Kronik böbrek yetmezliği	7 (6)
Diabetes mellitus	26 (23,8)
İmmünsüpresif hastalık	28 (25,6)
Steroid kullanımı	59 (54)
Sağlık bakım öyküsü	109 (100)
Antibiyotik kullanım öyküsü	109 (100)
Cerrahi geçirme öyküsü	66 (60,5)
Fizik muayene bulguları	
Ateş °C	38,31 ± 0,39
Nabız (atım/dakika)	100,75 ± 13,97
Sistolik kan basıncı mmHg	103,99 ± 19,34
Diastolik kan basıncı mmHg	62,84 ± 13,95
Solunum muayenesi	
Kaba	48 (44)
Azalmış	49 (45)
Ral	16 (14,6)
Sedasyon	109 (100)
YBÜ kabul nedeni	
Dahili	57 (52,2)
Cerrahi	28 (25,6)
Travma	24 (22,2)
VİP öncesi hastanede kalış süresi (gün)	17,17 ± 11,12

VİP öncesi MV kalış süresi (gün)	9,32 ± 6,64
Tanı anında APACHE II skoru	23 (7- 37)
Tanı anında SOFA skoru	7 (2- 16)
Tanıda septik şok	38 (34,8)
COVID-19 pozitif	37 (33,9)
TPN alma	12 (11)
Kan ürünü alma	81 (74,3)
Antibiyotik direnci	
Seftazidim	108 (99)
İmipenem	108 (99)
Meropenem	108 (99)
Amikasin	59 (54,1)
Gentamisin	100 (92,5)
Siprofloksasin	108 (99)
Levofloksasin	108 (99)
Trimetoprim-sülfometaksazol	101(92,6)
Kolistin n:69	6 (8,6)
Akciğer görüntüleme	
Efüzyon	23 (21,1)
Lober infiltrasyon	78 (71,5)
Sağ/sol hiler opasite	13 (11,9)
Sağ/sol parakardiyak opasite	15 (13,7)
A.baumannii bakteriyemisi	39 (35,7)
Tedavinin 0. günü	
Kan beyaz küre sayısı	16.768 ± 10.383
Kan hemoglobin	9,43 ± 1,83
Kan platelet	265.917 ± 155.882
Serum glukoz	168,93 ± 78,06
Serum BUN	49,27 ± 33,42
Serum kreatinin	1,56 ± 1,67
CRP	166,56 ± 97,91
PCT	8,55 ± 20,57
pH	7,4 ± 0,1
pCO ₂	52,13 ± 19,47
pO ₂	65,33 ± 32,02
Laktat	1,84 ± 0,91
Tedavinin 3. günü	
Kan beyaz küre sayısı	16.480 ± 33.851
Kan hemoglobin	8,97 ± 1,67
Kan platelet	248.349 ± 135.499
Serum glukoz	153,48 ± 81,7
Serum BUN	53,12 ± 33,83
Serum kreatinin	1,7 ± 1,87
CRP	132,35 ± 97,85
PCT	5,84 ± 14,59
pH	7,41 ± 0,1
pCO ₂	48,96 ± 14,37
pO ₂	67,67 ± 39,45
Laktat	3,59 ± 18,73
Tedavi sonu	
Kan beyaz küre sayısı	13.326 ± 9.669
Kan hemoglobin	8,84 ± 1,5
Kan platelet	250.975 ± 162.381
Serum glukoz	163,4 ± 102,13
Serum BUN	56,21 ± 41,26

Serum kreatinin	1,67 ± 1,47
CRP	107,57 ± 101,47
PCT	4,85 ± 13,8
pH	7,29 ± 0,73
pCO ₂	52,72 ± 20,99
pO ₂	67,23 ± 43,03
Laktat	2,84 ± 4,47
Tedavide sekonder enfeksiyon	17 (15,6)
Klinik yanıt	
14 günlük mortalite	48 (44)
28 günlük mortalite	61 (56)
Mikrobiyolojik kür n:74	43 (58,1)

n: sayı %:yüzde

Tablo 8. Çalışma hastalarında tedavi seçenekleri

	Toplam n:109 (%)
Tedavi başlangıcı	
Etkene yönelik	28 (25,7)
Ampirik	81 (74,3)
Başlangıç tedavi rejimi	
Monoterapi	44 (40,4)
Kombinasyon	65 (59,6)
Başlangıç tedavi uygunluğu	
Uygun	38 (34,9)
Uygun değil	71 (65,1)
Kesin tedavide kullanılan antibiyotikler	
Kombinasyon sayısı n:108	
İkili	93 (86,1)
Karbapenem+Kolistin	68
Karbapenem+Amikasin	16
Karbapenem+Sulbaktam	1
Karbapenem+Levofloksasin	2
Karbapenem+Trimetoprim-Sülfametaksazol	1
Karbapenem+Tigesiklin	1
Kolistin+Tigesiklin	1
Piperasilin tazobaktam+Amikasin	3
Üçlü	15 (13,9)
Karbapenem+Kolistin+Amikasin	7
Karbapenem+Kolistin+Sulbaktam	4
Karbapenem+Kolistin+Trimetoprim Sülfametaksazol	1
Karbapenem+Amikasin+Tigesiklin	1
Karbapenem+Kolistin+Tigesiklin	1
Kolistin+Sulbaktam+Amikasin	1
İnhaler antibiyotik	27 (24,8)
Kolistin	24
Amikasin	3
Antibiyotik tedavi süresi (gün)	13,53 ± 7,3

Hastalarda klinik yanıtı değerlendirmek için belirlediğimiz 14 ve 28 günlük mortalite oranları ve mortaliteye etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile hem tek değişkenli hem de çok değişkenli olarak analiz edilerek karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizle incelendiğinde 14 günde ölen hastaların yaş ortalaması 66,13 ±

14,85, sağ kalanları 59,26 ± 18,29 olarak bulunmuştur. Yaşın artmasının 14 günlük mortaliteyi 1,025 kat artırdığı tespit edilmiştir (p=0,041). Erkeklerin 14 gündeki mortalite oranı %61,1 kadınların ise %35,6'dır. Erkeklerin 14 gündeki mortalite riski kadınlara göre 2,841 kat fazladır (p=0,013). Komorbid hastalığı olanların 14 gündeki mortalite oranı %48,8, olmayanların ise %29,6'dır. Altta yatan kronik akciğer hastalığı olanların 14 gündeki mortalite oranı %77,3, olmayanların ise %35,6'dır. Kronik akciğer hastalığı olanların 14 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 6,142 kat fazladır (p=0,001). İmmünsüpresif hastalığı olanların 14 gündeki mortalite oranı %64,3 olup immünsüpresif hastalığı olmayanların mortalite oranı %37 olarak tespit edilmiştir. İmmünsüpresif hastalığı olanların 14 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 3,060 kat fazladır (p=0,014). Steroid kullanan hastaların 14 gündeki mortalite oranı %54,2, kullanmayanların ise %32'dir. Steroid kullanımı 14 gündeki mortalite riskini 2,519 kat artırmaktadır (p=0,021). Demografik özelliklerden yaş, erkek cinsiyet, altta yatan kronik akciğer hastalığı ve immünsüpresif hastalık, steroid kullanımı 14 günlük mortalite riskini artıran faktörlerdir. Hastaların demografik özellikleri ve 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizle elde edilen sonuçlar Tablo 9 'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikal geçmişlerinin 14 günlük mortaliteyi etkisinin incelenmesi

	14 günlük mortalite			
	Hayır n:61 (%)	Evet n.:48 (%)	OR (%95 CI)	P
Yaş (yıl)	59,26 ± 18,29	66,13 ± 14,85	1,025 (1,001- 1,05)	0,041
Cinsiyet (K/E)	47/14	26/22	0,352 (0,154- 0,802)	0,013
Komorbid hastalık				
Var	42 (51,2)	40 (48,8)	2,262 (0,89- 5,748)	0,086
Yok	19 (70,4)	8 (29,6)		
Kronik akciğer hastalığı	5 (22,7)	17 (77,3)	6,142 (2,066-18,257)	0,001
Kronik kalp hastalığı	35 (52,2)	32 (47,8)	1,486 (0,677- 3,26)	0,323
Kronik böbrek yetmezliği	4 (57,1)	3 (42,9)	0,950 (0,202- 4,463)	0,948
Diyabetes mellitus	16 (61,5)	10 (38,5)	0,740 (0,301- 1,821)	0,512
İmmünsüpresif hastalık	10 (35,7)	18 (64,3)	3,060 (1,25- 7,488)	0,014
Romatolojik hastalık	0 (0)	2 (100)	--	--
Steroid kullanımı	27 (45,8)	32 (54,2)	2,519 (1,149- 5,519)	0,021
Sağlık bakım öyküsü	61 (56)	48 (44)	--	--
Antibiyotik kullanım öyküsü	61 (56)	48 (44)	--	--
Cerrahi öyküsü	44 (66,7)	22 (33,3)	0,327 (0,147- 0,726)	0,006

*Lojistik Regresyon Analizi, Univariate model n: sayı, %: yüzde, OR:odd ratio, CI: Güven aralığı

Hastaların demografik özelliklerinin 28 günlük mortaliteye etki eden faktörlerinin tek değişkenli analizinde; ölen hastaların yaş ortalaması $66,02 \pm 14,27$, sağ kalan hastaların yaş ortalaması $57,54 \pm 19,31$ olarak bulunmuştur. Yaşın artmasının 28 gün mortaliteyi 1,031 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0,013$). Komorbid hastalığı olanların mortalite oranı %64,6, olmayanların mortalite oranı %29,6'dır. Komorbid hastalığı olanların 28 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 4,341 kat fazladır ($p=0,002$). Kronik akciğer hastalığı olanların mortalite oranı %86,4, olmayanların mortalite oranı %48,3 olarak tespit edilmiştir. Kronik akciğer hastalığı olanların 28 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 6,786 kat fazladır ($p=0,004$). Altta yatan kalp hastalığı olanların 28 gündeki mortalite oranı %64,2, olmayanların mortalite oranı %42,9'dur. Kronik kalp hastalığı olanların 28 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 2,389 kat fazladır ($p=0,031$). Steroid kullanımı olan hastaların 28 gündeki mortalite oranı %66,1, olmayan hastaların mortalite oranı %44'tür. Steroid kullananların 28 gündeki mortalite riski kullanmayanlara göre 2,482 kat fazladır ($p=0,022$). Demografik özelliklerden 28 günlük mortaliteyi artıran risk faktörleri yaş, komorbid hastalık varlığı, altta yatan kronik akciğer ve kalp hastalığı, steroid kullanımıdır. Hastaların 28 günlük mortalitesini etkileyen faktörler Tablo 10 'da belirtilmiştir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde demografik özelliklerden hem 14 günlük hem 28 günlük mortalitesini etkileyen faktörler yaş, altta yatan kronik akciğer hastalığı ve steroid kullanımıdır.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikal geçmişlerinin 28 günlük mortaliteyi etkisinin incelenmesi

	28 günlük mortalite			
	Hayır n:48(%)	Evet n:61 (%)	OR (%95 CI)	P
Yaş (yıl)	57,54 ± 19,31	66,02 ± 14,27	1,031 (1,007-1,056)	0,013
Cinsiyet (K/E)	36/12	37/24	0,514 (0,224- 1,18)	0,116
Komorbid hastalık				
Var	29 (35,4)	53 (64,6)	4,341 (1,692-11,134)	0,002
Yok	19 (70,4)	8 (29,6)		
Kronik akciğer hastalığı	3 (13,6)	19 (86,4)	6,786 (1,871- 24,607)	0,004
Kronik kalp hastalığı	24 (35,8)	43 (64,2)	2,389 (1,085- 5,26)	0,031
Kronik böbrek yetmezliği	3 (42,9)	4 (57,1)	1,053 (0,224- 4,945)	0,948
Diyabetes mellitus	11 (42,3)	15 (57,7)	1,097 (0,45- 2,672)	0,839
İmmünsüpresif hastalık	9 (32,1)	19 (67,9)	1,96 (0,793- 4,846)	0,145
Romatolojik hastalık	0 (0)	2 (100)	--	--
Steroid kullanımı	20 (33,9)	39 (66,1)	2,482 (1,142- 5,393)	0,022
Sağlık bakım öyküsü	48 (44)	61 (56)	--	--
Antibiyotik kullanım öyküsü	48 (44)	61 (56)	--	--
Cerrahi öyküsü	39 (59,1)	27 (40,9)	0,183 (0,076- 0,443)	<0,001

*Lojistik Regresyon Analizi, Univariate model n: sayı, %: yüzde, OR:odd ratio, CI: Güven aralığı

Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde VİP tanısı konulduğunda ateş değeri $38,31 \pm 0,39$ °C, nabız değeri $100,75 \pm 13,97$, sistolik kan basıncı $103,99 \pm 19,34$ mmHg, diastolik kan basıncı $62,84 \pm 13,95$ mmHg olarak bulunmuştur. Vital bulgulardan ateş, nabız ve sistolik kan basıncı değerleri 14 ve 28 günlük mortalitesi olan hastalarda farklılık göstermemiştir (sırası ile $p=0,526$, $p=0,23$, $p=0,132$). Diyastolik kan basıncı değerinin azalmasının 14 gün mortaliteyi 1.038 (1/0,963) kat ($p=0,012$), 28 gün mortaliteyi ise 1,046 (1/0,956) kat ($p=0,004$) arttırdığı tespit edilmiştir. Solunum muayenesinde toplamda 48 hastanın dinlemekle solunum sesleri kabalaşmış, 49 hastanın bazallerde solunum sesleri azalmış, 16 hastanın da rali mevcuttur. Belirtilen bu solunum muayene bulgularının 14 ve 28 günlük mortalitede etkisi yoktur. Tüm hastalar takiplerinde sedasyon almıştır. Hastaların fizik muayene bulgularının 14 ve 28 günlük mortalite ile ilişkisi Tablo 11’de gösterilmiştir.

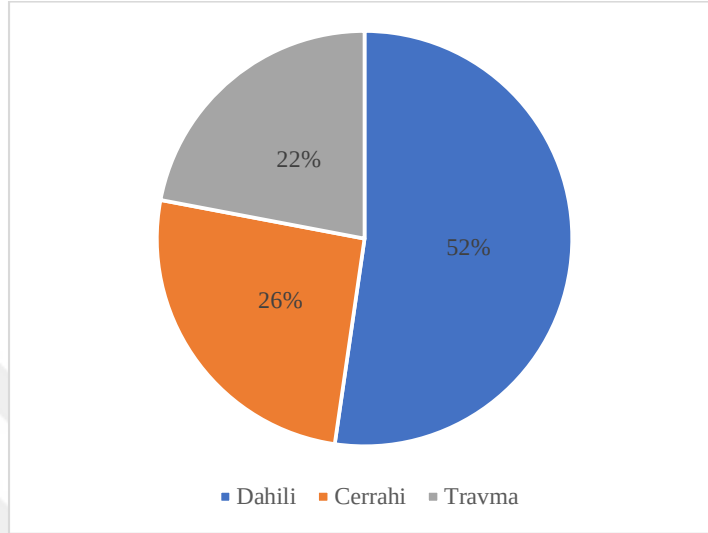
Tablo 11. Hastaların fizik muayene bulgularının 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkisi

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61(%)	Evet n:48 (%)	P	Hayır n:48 (%)	Evet n:61(%)	P
Ateş °C	38,3±0,37	38,33±0,41	0,649	38,28±0,41	38,33±0,37	0,526
Nabız (atım/dakika)	99,67±11,68	102,13±16,45	0,365	98,92±11,58	102,2±15,53	0,23
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106,15±18,08	101,25±20,69	0,194	107,19±19,43	101,48±19,05	0,132
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	65,9±13,34	58,96±13,87	0,012	67,29±12,84	59,34±13,89	0,004
Sedasyon	61 (56)	48 (44)	--	48 (44)	61 (56)	--
Sesler kaba (Hayır/Evet)	33/28	28/20	0,658	26/22	35/26	0,738
Sesler azalmış (Hayır/Evet)	33/28	27/21	0,823	27 (45)	33 (55)	0,823
Ral (Hayır/Evet)	54/7	39/9	0,291	42/6	51/10	0,57
Diğer FM (doğal/doğal değil)	57/4	44/4	0,725	45/3	56/5	0,7

*Lojistik Regresyon Analizi, Univariate model n: sayı, %: yüzde

Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde 109 hastanın 57’si dahili sebeplerle, 28 hasta cerrahi sebeplerle, 24 hasta ise travma nedeniyle YBÜ’ye kabul edilmiştir (Şekil 3). Dahili sebeplerle kabul edilen hastaların %63,2’si, cerrahi nedenlerle kabul edilenlerin %35,7’si, travma nedeniyle kabul edilen hastaların %8,3’ü 14 günde ölmüştür. 14 günde mortalite riski YBÜ’ye kabul nedeni dahili olanların travma olanlara göre 18,857 kat ($p<0,001$), cerrahi sebep olanların travma olanlara göre 6,111 kat ($p=0,031$) fazladır. 28 günlük mortalitesine bakıldığında dahili sebeple kabul

edilen hastaların %80,7'si, cerrahi sebeplerle kabul edilenlerin %42,9'u, travma nedeniyle kabul edilen hastaların ise %12,5'i ölmüştür. 28 gündeki mortalite riski YBÜ'ye kabul nedeni dahili olanların travma olanlara göre 29,273 kat ($p<0,001$), cerrahi olanların travma olanlara göre 5,250 kat fazladır ($p=0,022$).



Şekil 3. YBÜ'ye kabul edilme nedeni

VİP öncesi MV süresi $9,32 \pm 6,64$ gün, VİP öncesi hastanede kalış süresi $17,17 \pm 11,12$ gün bulunmuştur. VİP öncesi MV süresi ve VİP öncesi hastanede kalış süresi sağ kalan ve ölen hastalar arasında farklı değildi. Tanı anında 38 hastada septik şok mevcuttur. Bu hastaların 14 gündeki mortalitesi %63,2, 28 gündeki mortalitesi %81,6'dır. Tanıda septik şok varlığı hem 14 günde hem de 28 günde mortalitesi olan hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$). VİP nedeniyle kabul edilen hastaların APACHE II ortanca değeri 23 (7- 37), SOFA skoru ortanca değeri 7 (2- 16)'dir. On dört günlük mortalitesi olan hastalarda APACHE II ortanca değeri 26 (13-37); SOFA skoru ortanca değeri 8 (4-16) olarak bulunmuştur ve sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir (sırası ile $p<0,001$, $p=0,023$). Yirmi sekiz günlük mortalitesi olan hastalarda APACHE II ortanca değeri 26 (10- 37); SOFA skoru ortanca değeri 8 (4- 16) olarak bulunmuştur ve sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir (sırası ile $p<0,001$, $p=0,005$).

Çalışmada incelenen 37 hastanın hastaneye yatış tanısı COVID-19'dur. Bu hastaların 14 günlük mortalitesi %67,9; 28 günlük mortalitesi ise %89,2'dir. Yatış tanısı COVID-19 olan hastalarda hem 14 günlük mortalite hem de 28 günlük mortalite anlamlı

derecede daha yüksekti (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$). Hastaların 81 tanesi takibi esnasında kan ürünü almıştır. Kan ürünü alanların 14 günlük mortalite oranı %35,8, almayanların ise %67,9'dur. Kan ürünü almayanların 14 gündeki mortalite riski alanlara göre (1/0,264) 3,788 kat fazladır ($p=0,022$). 28 günlük mortalite oranına bakacak olursak kan ürünü alanların %49,4, almayanların ise %75'tir. Kan ürünü almayanların 28 gündeki mortalite riski alanlara göre (1/0,325) 3,077 kat fazladır ($p=0,022$). Hastaların klinik özelliklerinin 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkileri Tablo 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların klinik özelliklerinin 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkileri

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n=61	Evet n=48	P	Hayır n=48	Evet n=61	P
VİP öncesi MV süresi (gün)	9,46 ± 6,44	9,15 ± 6,96	0,806	9,75 ± 6,42	8,98 ± 6,85	0,55
VİP öncesi hastanede kalış süresi (gün)	16,44±10,21	18,08±12,22	0,445	15,5±10,04	18,48±11,81	0,171
Tanı anında septik şok (Evet/Hayır)	13/48	25/23	0,001	7/41	31/30	<0,001
Tanı anında APACHE II skoru Ortanca (Min-Mak)	21 (7- 35)	26 (13- 37)	<0,001	19,5 (7- 35)	26 (10- 37)	<0,001
Tanı anında SOFA skoru Ortanca (Min-Mak)	7 (2- 15)	8 (4- 16)	0,023	7 (2- 13)	8 (4- 16)	0,005
COVID-19 (+/-)	12/49	25/23	0,001	4/44	33/28	<0,001
Kan ürünü alma (Aldı/almadı)	52/9	29/19	0,004	41/7	40/21	0,022
TPN alma (Aldı/Almadı)	5/56	7/41	0,296	4/44	8/53	0,432

n: sayı

Çalışma hastalarından izole edilen *A.baumannii* suşlarında seftazidim direnci %99, imipenem direnci %99, meropenem direnci %99, gentamisin direnci %92,5, ciprofloksasin direnci %99, levofloksasin direnci %99, trimetoprim sülfometaksazol direnci %92, amikasin direnci %54 olarak bulunmuştur. 40 hastanın kolistin direnci çalışılmamış olup; 6 hastanın dirençli, 63 hastanın ise duyarlı olarak sonuçlanmıştır. Kolistin direnci oranı %8,7 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların alınan kan kültürlerinden 39 tanesinde aynı zamanda *A.baumannii* bakteriyemisi mevcuttu. Yapılan istatistik analizi sonucunda kanda *A.baumannii* üremiş olması 14 günlük (p=0,203) ve 28 günlük mortalite (p=0,257) ile ilişkili değildi. Hastaların akciğer görüntüleme sonuçlarına bakılacak olursa 23 hastada plevral efüzyon, 78 hastada lobar infiltrasyon, 13 hastada sağ veya sol hiler opasite, 15 hastada sağ veya sol para kardiyak opasite mevcuttur. Bu bulguların tek başına 14 ve 28 günlük mortalitede etkisi yoktur.

Hastaların tedaviye başlamadan önce, tedavinin 3. gününde ve tedavi sonundaki laboratuvar değerleri incelenmiştir. Tedavinin başlangıcında beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, platelet sayısı, serum glukoz, BUN, kreatinin, CRP ve PCT değeri sağ kalan ve ölen hastalar arasında farklı değildi. 14 günlük mortalitesi olan hastalarda tedavi öncesi kan pH değeri sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,034). Tedavi öncesi kan PCO₂ değeri ve kan laktat değeri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. (Anlamlılık; bakınız tablo 13)

Tablo 13. Tedavi öncesi bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61	Evet n:48	P	Hayır n: 48	Evet n:61	P
Beyaz küre sayısı	15.029 ± 9.257	18.976 ± 11.374	0,059	15.028 ± 10.054	18.137 ± 10.513	0,129
Hemoglobin	9,22 ± 1,82	9,69 ± 1,82	0,191	8,95 ± 1,74	9,8 ± 1,82	0,017
Platelet sayısı	282.721 ± 177.885	244.562 ± 120.864	0,209	276.042 ± 185.838	257.951 ± 128.603	0,547
Glukoz	157 ± 67	184 ± 89	0,080	152 ± 67	182 ± 84	0,055
BUN	44 ± 31	56 ± 36	0,066	38 ± 28	58 ± 35	0,002
Kreatinin	1,45 ± 1,51	1,7 ± 1,86	0,451	1,23 ± 1,43	1,82 ± 1,81	0,082
CRP	165 ± 100	169 ± 96	0,819	169 ± 105	164 ± 93	0,785
PCT	10,7 ± 24,6	5,9 ± 14,2	0,246	11,5 ± 26,8	6,4 ± 14,2	0,222
pH	7,42 ± 0,1	7,38 ± 0,1	0,034	7,43 ± 0,1	7,38 ± 0,1	0,012
pCO₂	48,3 ± 18	57 ± 20,3	0,026	46,5 ± 14,8	56,6 ± 21,6	0,010
pO₂	67 ± 37	63,2 ± 24,9	0,531	71,4 ± 39,7	60,5 ± 23,6	0,084
Laktat	1,6 ± 0,6	2,2 ± 1,1	0,001	1,5 ± 0,5	2,2 ± 1	<0,001

n: sayı

Hastaların tedavilerinin 3. gününde alınan tetkik sonuçları sağ kalan ve ölen hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitesi olan hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla tedavinin üçüncü gününde kan beyaz küre sayıları daha yüksek ve platelet sayıları daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak

anlamlıydı. (Anlamlılık; bakınız tablo 14). Üçüncü gün ve tedavi sonu tetkik sonuçlarının ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki karşılaştırması tablo 14 ve 15’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Tedavi üçüncü gününde bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61	Evet n:48	P	Hayır n: 48	Evet n:61	P
Beyaz küre sayısı	11.111 ± 6.256	23.304 ± 49.982	0,004	10.741 ± 6.781	20.997 ± 44.492	0,008
Hemoglobin	8,83 ± 1,73	9,13 ± 1,6	0,351	8,58 ± 1,62	9,27 ± 1,66	0,036
Platelet sayısı	282.541 ± 143.455	204.896 ± 111.676	0,005	289.167 ± 154.154	216.230 ± 109.779	0,008
Glukoz	132 ± 46	181 ± 106	0,004	125 ± 42	176 ± 98	0,002
BUN	45 ± 30	63 ± 36	0,008	40 ± 28	64 ± 35	0,001
Kreatinin	1,58 ± 1,96	1,85 ± 1,76	0,454	1,34 ± 1,59	1,98 ± 2,03	0,090
CRP	107 ± 72	167 ± 118	0,004	108 ± 72	153 ± 112	0,024
PCT	5,11 ± 12,1	6,84 ± 17,6	0,562	4,81 ± 12,3	6,68 ± 16,3	0,528
pH	7,45 ± 0,06	7,36 ± 0,12	<0,001	7,45 ± 0,06	7,38 ± 0,11	0,001
pCO ₂	43,5 ± 9,2	55,9 ± 16,7	<0,001	42 ± 9,1	54,4 ± 15,4	<0,001
pO ₂	73,6 ± 42,6	60,1 ± 34,1	0,531	75 ± 44,5	61,9 ± 34,3	0,090
Laktat	1,5 ± 0,7	6,3 ± 28,2	0,001	1,4 ± 0,7	5,4 ± 25	<0,001

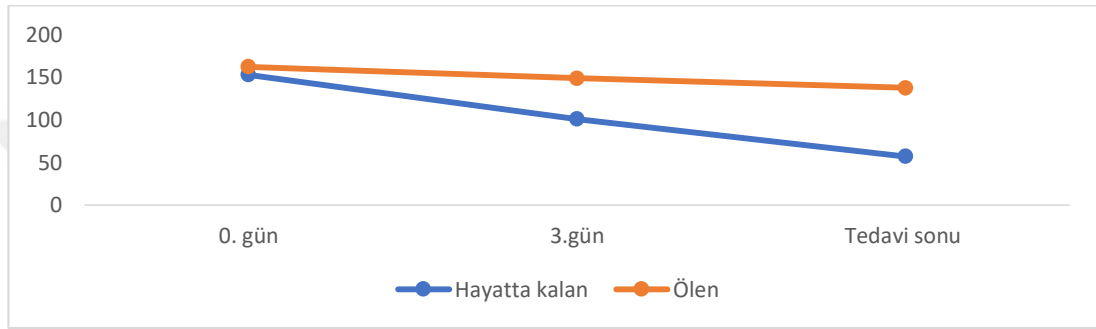
n: sayı

Tablo 15. Tedavi sonunda bakılan kan parametrelerinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında karşılaştırılması

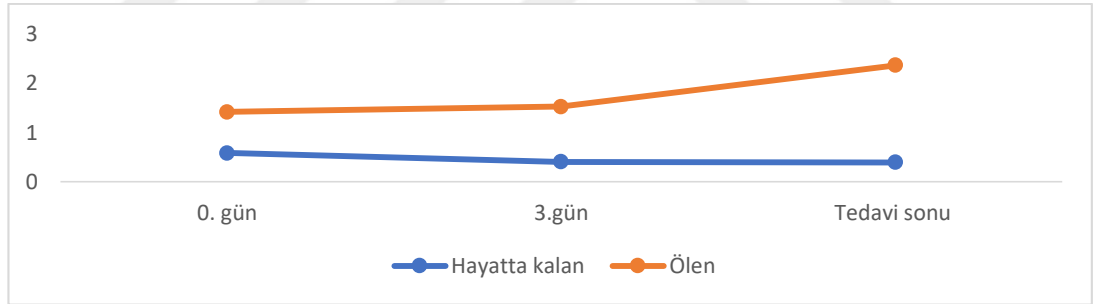
	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61	Evet n:48	P	Hayır n: 48	Evet n:61	P
Beyaz küre sayısı	11.129 ± 8.334	16.240 ± 10.602	0,012	10.491 ± 8.242	15.633 ± 10.186	0,010
Hemoglobin	8,87 ± 1,64	8,8 ± 1,3	0,788	8,82 ± 1,68	8,85 ± 1,34	0,914
Platelet sayısı	298.808 ± 170.334	187.544 ± 127.323	0,001	323.235 ± 172.090	192.186 ± 127.882	<0,001
Glukoz	135 ± 61	201 ± 131	0,002	126 ± 37	194 ± 126	0,001
BUN	41 ± 31	77 ± 45	<0,001	34 ± 27	74 ± 43	<0,001
Kreatinin	1,26 ± 1,04	2,2 ± 1,77	0,003	1,16 ± 1,04	2,07 ± 1,64	0,002
CRP	78 ± 78	161 ± 118	0,001	62 ± 59	154 ± 114	<0,001
PCT	2,7 ± 9	8,9 ± 19,4	0,103	0,58 ± 1,4	9,13 ± 18,6	0,005
pH	7,3 ± 0,96	7,26 ± 0,19	0,758	7,29 ± 1,08	7,28 ± 0,19	0,921
pCO ₂	43 ± 13,2	65,6 ± 22,5	<0,001	41,8 ± 12,1	61,6 ± 22,5	<0,001
pO ₂	74,7 ± 50,6	57,3 ± 27,8	0,045	79 ± 53	57,6 ± 30	0,015
Laktat	2,4 ± 5	3,5 ± 3,5	0,265	2,2 ± 5,6	3,3 ± 3,3	0,249

Akut faz reaktanları olarak hasta takibinde kullanılan CRP ve PCT’nin 14 ve 28 günde ölenlerle ölmeyenler arasındaki değerleri karşılaştırılmıştır. 14 günlük mortaliteye göre; tedavi öncesinde bakılan CRP ve PCT’nin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırası ile p=0,728, p=0,130). Üçüncü gün ve tedavi sonunda bakılan CRP ve PCT ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 14 günde hayatta kalanların üçüncü gün CRP ortancası

101 (4- 286) iken ölenlerin ortancası ise 149 (7- 474) olarak elde edilmiştir ($p=0,010$). 14 günde hayatta kalanların CRP tedavi sonrası ortancası 57 (0,6- 461) iken 14 günde ölenlerin ortancası 137,5 (3-413) olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). 14 günde hayatta kalanların PCT üçüncü gün ortancası 0,4 (0- 67) iken 14 günde ölenlerin ortancası 1,52 (0,1-100) olarak elde edilmiştir ($p=0,005$). 14 günde hayatta kalanların PCT tedavi sonrası ortancası 0,39 (0- 58) iken 14 günde ölenlerin ortancası 2,35 (0,09- 100) olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Şekil 4 ve 5’de CRP ve PCT’nin zamansal değişim gösterilmiştir.



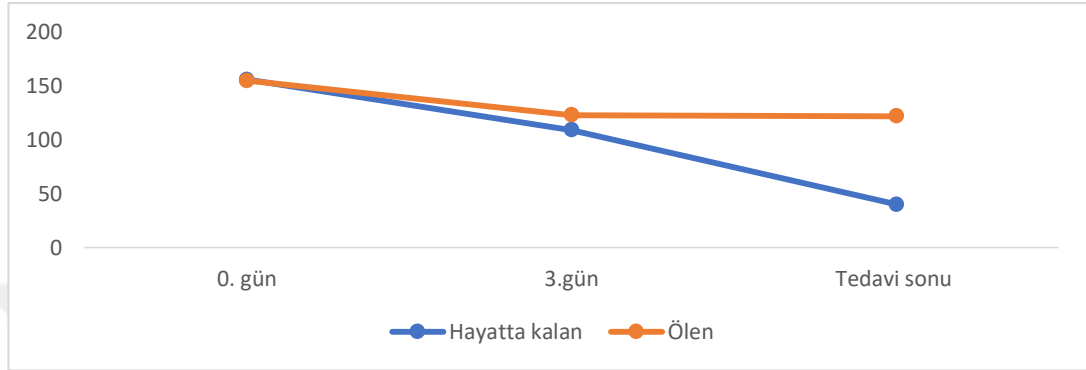
Şekil 4. 14 günlük mortalitede CRP zamansal değişim grafiği



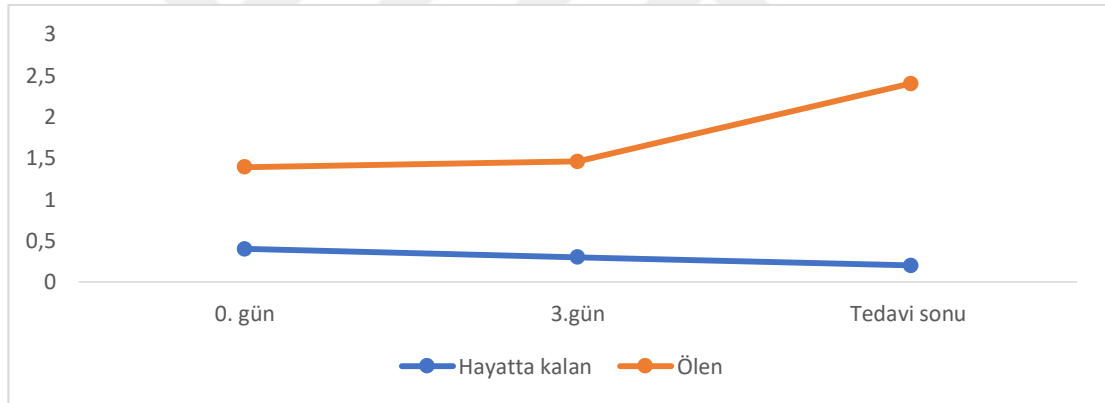
Şekil 5. 14 günlük mortalitede PCT zamansal değişim grafiği

28 günlük mortaliteye göre; tedavi öncesinde bakılan CRP ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,876$) tedavi öncesinde bakılan PCT ortanca değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. 28 günde hayatta kalanların tedavi öncesi bakılan PCT ortancası 0,4 (0- 97) iken 28 günde ölenlerin ortancası 1,39 (0- 68) olarak elde edilmiştir ($p=0,020$). Üçüncü gün ve tedavi sonunda bakılan CRP ve PCT ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 28 günde hayatta kalanların üçüncü günde bakılan CRP değeri ortancası 109 (4- 286) iken ölenlerin ortancası 40 (0,6 – 252) olarak elde edilmiştir ($p=0,015$). 28 günde hayatta kalanların tedavi sonunda bakılan CRP ortancası 40 (0,6- 252) iken ölenlerin ortancası

122 (3- 461) olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Tedavinin üçüncü günü bakılan PCT'nin hayatta kalanlarda ortancası 0,3 (0 – 67) iken ölenlerin ortancası 1,46 (0,1- 100) olarak elde edilmiştir. ($p=0,001$). Tedavi sonrası bakılan PCT'nin hayatta kalanlarda ortancası 0,2 (0- 9,1) iken ölenlerde ortancası 2,4 (0,09- 100) olarak elde edilmiştir. ($p<0,001$). Şekil 6 ve 7'de CRP ve PCT'nin zamansal değişim gösterilmiştir.



Şekil 6. 28 günlük mortalitede CRP zamansal değişim grafiği



Şekil 7. 28 günlük mortalitede PCT zamansal değişim grafiği

14 ve 28 günlük mortalitede istatistiksel analizde anlamlı sonuçları çıkan CRP, PCT, APACHE ve SOFA kriterlerinin, kan gazı parametrelerinin eşik değerinin olup olmadığını saptayabilmek için ROC analizi yapıldı.

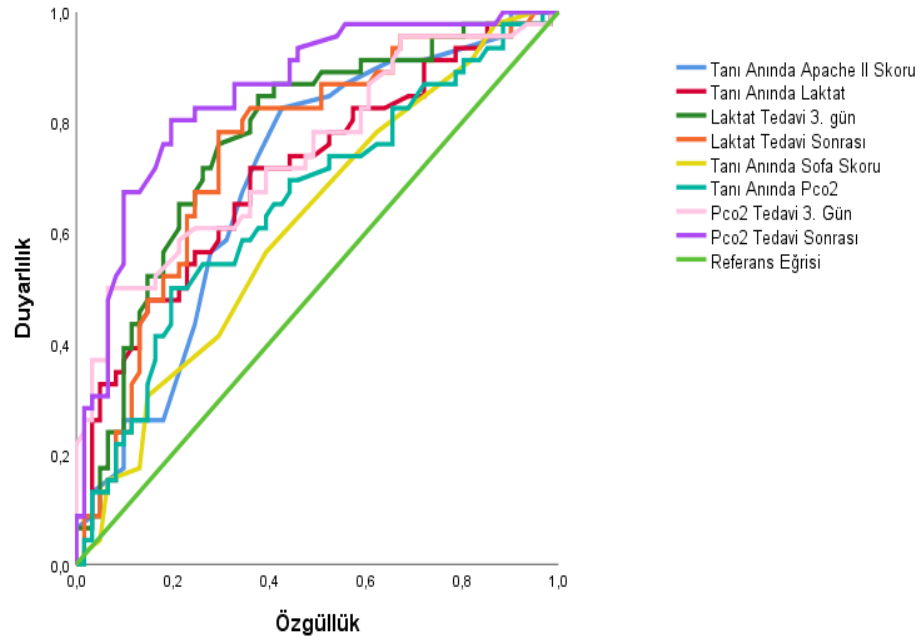
Tablo 16. 14 günlük mortaliteyi tahmin etmede eşik değerler

	Cut-off	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPV %	NPV %	AUC (%95 CI)	P
Tanı Anında APACHE II Skoru	≥22	83,3	57,38	60,61	81,40	0,710 (0,613- 0,808)	<0,001
Tanı Anında Laktat	≥1,68	70,83	63,93	60,71	73,58	0,708 (0,61- 0,806)	<0,001
Laktat 3. Gün	≥1,43	83,33	62,30	63,49	82,61	0,770 (0,68- 0,86)	<0,001
Tanı Anında SOFA Skoru	≥8	58	60,66	53,85	64,91	0,630 (0,525- 0,734)	0,021
Tanı Anında PCO₂	≥56,1	50	80,33	66,67	67,12	0,648 (0,542- 0,753)	0,008
PCO₂ 3. Gün	≥55,6	50	93,44	85,71	70,37	0,734 (0,637- 0,831)	<0,001
Tanı Anında CRP	---	---	---	---	---	0,519 (0,409- 0,630)	0,728
CRP 3. Gün	≥160	47,73	80,33	63,64	68,06	0,648 (0,538- 0,757)	0,010
Tanı Anında PCT	---	---	---	---	---	0,586 (0,475- 0,697)	0,130
PCT 3. Gün	≥0,65	71,43	63,79	58,8	75,5	0,667 (0,561- 0,773)	0,005

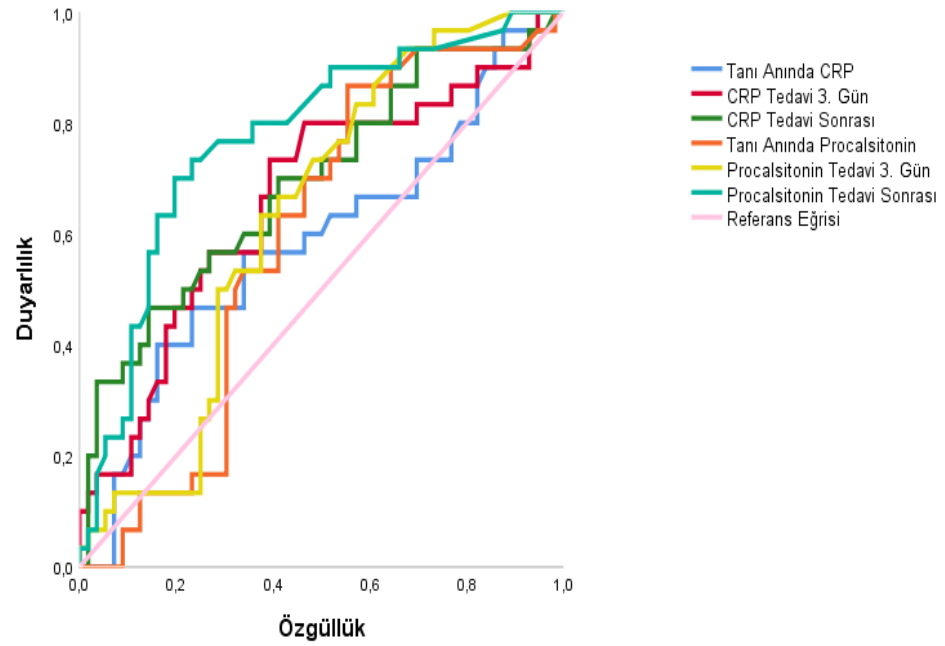
Cut-off: Eşik değer, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altında kalan alan

14 günlük mortalite için VİP esnasında APACHE II skoru değerlerine ait AUC değeri 0,710 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 22 olarak alındığında duyarlılık 83,33%, özgüllük 57,38%, PPV 60,61% ve NPV 81,40% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi laktat değerlerine ait AUC değeri 0,708 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 1,68 olarak alındığında duyarlılık 70,83, özgüllük 63,93, PPV 60,71 ve NPV 73,58 olarak elde edilmiştir. Üçüncü gün laktat değerlerine ait AUC değeri 0,770 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 1,43 olarak alındığında duyarlılık 83,33%, özgüllük 62,30%, PPV 63,49% ve NPV 82,61% olarak elde edilmiştir. VİP esnasında SOFA skoru değerlerine ait AUC değeri 0,630 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,021$). Eşik değeri 8 olarak alındığında duyarlılık 58%, özgüllük 60,66%, PPV 53,85% ve NPV 64,91% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi PCO₂ değerlerine ait AUC değeri 0,648 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,008$). Eşik değeri 56,1 olarak alındığında duyarlılık 50%, özgüllük 80,33%, PPV 66,67% ve NPV 67,12% olarak elde edilmiştir. Üçüncü gün PCO₂ değerlerine ait AUC değeri 0,734 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir

($p < 0,001$). Eşik değeri 55,6 olarak alındığında duyarlılık 50%, özgüllük 93,44%, PPV 85,71% ve NPV 70,37% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi CRP değerlerine ait AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p = 0,728$). Üçüncü gün CRP değerlerine ait AUC değeri 0,648 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p = 0,010$). Eşik değeri 160 olarak alındığında duyarlılık 47,73%, özgüllük 80,33%, PPV 63,64% ve NPV 68,06% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi PCT değerlerine ait AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir ($p = 0,130$). Tedavinin üçüncü günündeki PCT değerlerine ait AUC değeri 0,667 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p = 0,005$). Eşik değeri 0,65 olarak alındığında duyarlılık 71,43%, özgüllük 63,79%, PPV 58,82% ve NPV 75,51% olarak elde edilmiştir. (Bakınız Tablo 16) 14 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi Şekil 8 ve Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 8. 14 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi



Şekil 9. 14 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi

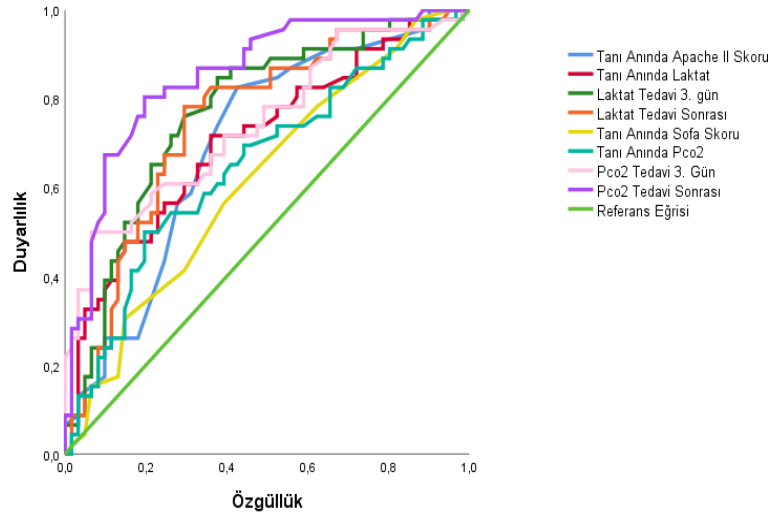
Tablo 17. 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede eşik değerler

	Cut-off	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPV %	NPV %	AUC (%95 CI)	P
Tanı Anında APACHE II Skoru	≥ 22	80,33	64,58	74,24	72,09	0,719 (0,618- 0,82)	<0,001
Tanı Anında Laktat	$\geq 1,79$	59,02	77,08	76,60	59,68	0,738 (0,646- 0,829)	<0,001
Laktat 3. Gün	$\geq 1,6$	70,49	77,08	79,63	67,27	0,773 (0,683- 0,863)	<0,001
Tanı Anında SOFA Skoru	≥ 8	59,02	66,67	69,23	56,14	0,66 (0,557- 0,763)	0,004
Tanı Anında PCO₂	$\geq 56,1$	45,90	83,33	77,78	54,79	0,654 (0,551- 0,757)	0,006
PCO₂ 3. Gün	≥ 41	88,52	50	69,23	77,42	0,756 (0,666- 0,846)	<0,001
Tanı Anında CRP	---	---	---	---	---	0,491 (0,381- 0,602)	0,876
CRP 3. Gün	---	---	---	---	---	0,604 (0,497- 0,712)	0,067
Tanı Anında PCT	$\geq 0,41$	80,33	51,11	69,01	65,71	0,632 (0,516- 0,748)	0,021
PCT 3. Gün	$\geq 0,65$	67,27	68,89	72,55	63,27	0,692 (0,583- 0,802)	0,001

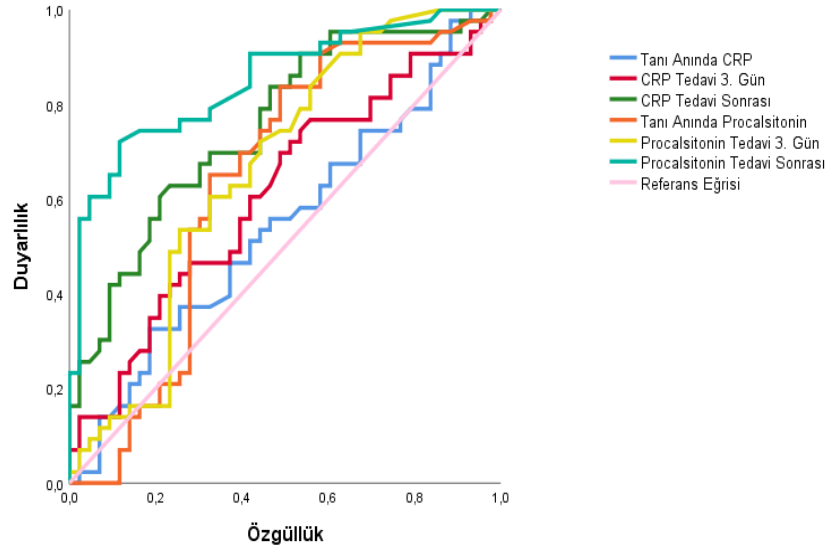
Cut-off: Eşik değer, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altında kalan alan

28 günlük mortalite için VİP esnasında APACHE II skoru değerlerine ait AUC değeri 0,719 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p < 0,001$). Eşik değeri 22

olarak alındığında duyarlılık 80,33%, özgüllük 64,58%, PPV 74,24% ve NPV 72,09% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi laktat değerlerine ait AUC değeri 0,738 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 1,79 olarak alındığında duyarlılık 59,02%, özgüllük 77,08%, PPV 76,60% ve NPV 59,68% olarak elde edilmiştir. Üçüncü gün laktat değerlerine ait AUC değeri 0,773 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 1,6 olarak alındığında duyarlılık 70,49%, özgüllük 77,08%, PPV 79,63% ve NPV 67,27% olarak elde edilmiştir. VİP esnasında SOFA skoru değerlerine ait AUC değeri 0,66 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,004$). Eşik değeri 8 olarak alındığında duyarlılık 59,02%, özgüllük 66,67%, PPV 69,23% ve NPV 56,14% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi PCO_2 değerlerine ait AUC değeri 0,654 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,006$). Eşik değeri 56,1 olarak alındığında duyarlılık 45,90%, özgüllük 83,33%, PPV 77,78% ve NPV 54,79% olarak elde edilmiştir. PCO_2 üçüncü gün değerlerine ait AUC değeri 0,756 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 41 olarak alındığında duyarlılık 88,52%, özgüllük 50%, PPV 69,23% ve NPV 77,42% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi CRP ($p=0,876$) ve tedavinin üçüncü günündeki CRP ($p=0,067$) değerlerine ait AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı elde edilmemiştir. Tedavi sonrası CRP değerlerine ait AUC değeri 0,776 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$). Eşik değeri 92 olarak alındığında duyarlılık 65,96%, özgüllük 79,17%, PPV 75,61% ve NPV 70,37% olarak elde edilmiştir. Tedavi öncesi PCT değerlerine ait AUC değeri 0,632 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,021$). Kesme değeri 0,41 olarak alındığında duyarlılık 80,33%, özgüllük 51,11%, PPV 69,01% ve NPV 65,71% olarak elde edilmiştir. Tedavinin üçüncü gününde bakılan PCT değerlerine ait AUC değeri 0,692 olarak istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir ($p=0,001$). Eşik değeri 0,65 olarak alındığında duyarlılık 67,27%, özgüllük 68,89%, PPV 72,55% ve NPV 63,27% olarak elde edilmiştir. (Bakınız Tablo 17) 28 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi Şekil 10 ve Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 10. 28 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi



Şekil 11. 28 günlük mortalite için parametrelere ait ROC eğrisi

Tedavi başlangıcında 81 hasta (%74,3) ampirik, 28 hasta (%25,7) ise etkene yönelik tedavi almıştır. Ampirik tedavi alan hastaların 14 günlük mortalitesi %40,7, etkene yönelik alanların ise %53,6 olarak bulunmuştur. 28 günlük mortaliteleri ise ampirik tedavi alanların %51,9, etkene yönelik alanların %67,9'dur. Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortaliteye etkisine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Başlangıç tedavi rejimi olarak hastaların 44'ü (%40,3) monoterapi, 65'i (%59,7) ise kombinasyon tedavisi almıştır. 14 günlük mortalite oranına bakıldığında monoterapi alanların %31,8'i, kombinasyon tedavisi alanların %52,3'ü

ölmüştür. Başlangıç tedavi rejimi kombinasyon olanların 14 gündeki mortalite riski monoterapi olanlara göre 2,353 kat fazladır ($p=0,036$). 28 günlük mortaliteye bakıldığında monoterapi alanların %43,2'si, kombinasyon tedavisi alanların %64,6'sı ölmüştür. Başlangıç tedavi rejimi kombinasyon olanların 28 gündeki mortalite riski monoterapi olanlara göre 2,404 kat fazladır ($p=0,028$). Kombinasyon tedavisi alan hastalarda monoterapi grubuna göre hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitenin daha yüksek olması nedeniyle subgrup inceleme yapılmıştır. Yapılan incelemede kombinasyon tedavisi alan hastalarda monoterapi grubuna göre meropenem ve imipenem MİK değerleri daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,014$) Bakılan diğer parametrelerde her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. (Anlamlılık: Tablo 18)

Tablo 18. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Monoterapi n:44	Kombinasyon n:65	P
Tanı anında APACHE II skoru	22,5 (10-35)	24,5 (7-37)	0,327
Tanı anında SOFA skoru	7 (3-13)	8(2-16)	0,291
COVID 19 (+/-)	12/32	25/40	0,303
Komorbid hastalık (Var/Yok)	32/12	50/15	0,656
Kan ürünü alma (Aldı/Almadı)	33/11	48/17	0,538
VİP öncesi hastanede kalış süresi (gün)	16,31 ± 10,04	17,73 ± 11,82	0,617
VİP öncesi hastanede MV süresi (gün)	8,40 ± 5,12	9,93 ± 7,47	0,102
pH tedavi öncesi	7,40 ± 0,08	7,39 ± 0,11	0,110
pCO2 tedavi öncesi	52,2 ± 18,2	52,07 ± 20,3	0,954
Laktat tedavi öncesi	1,69 ± 0,63	1,94 ± 1,04	0,110
Kolistin direnci n:69 (Duyarlı/Dirençli)	28/3	35/3	0,561
Amikasin direnci (Duyarlı/Dirençli)	20/24	30/35	0,550
Gentamisin direnci n:108 (Duyarlı/Dirençli)	4/40	4/60	0,609
Meropenem direnci (Duyarlı/Dirençli)	1/43	0/65	0,404
Ciprofloksasin direnci (Duyarlı/Dirençli)	1/43	0/65	0,404
Trimetopri-sülfametaksazol direnci (Duyarlı/Dirençli)	2/42	6/59	0,470
MİK kolistin	0,5 (0,5-4)	0,5 (0,5-4)	0,221
MİK meropenem	16 (0,5-16)	16 (16-16)	0,014
MİK amikasin	48(2-64)	16 (2-64)	0,291
MİK imipenem	16 (0,25-16)	16 (16-16)	0,014

Hastaların başlangıç tedavilerinde 38 hasta (%34,8) uygun tedavi, 71 hasta uygun olmayan tedavi (%65,2) almıştır. Başlangıçta uygun tedavi başlanan hastaların 14 günlük mortalitesi %42,1, uygun olmayan tedavi alan hastaların ise %45,1'dir. Aynı grubun 28 günlük mortalite oranlarına bakıldığında başlangıçta uygun tedavi başlananların oranı %57,9, uygun olmayan tedavi başlananların ise %54,9'dur. Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalite açısından başlangıç tedavisinin uygunluğu sağ kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların başlangıç tedavisinde karbapenem (meropenem/imipenem) alma durumuna bakıldığında; 85 hasta (%78) tek başına ya da kombinasyonda karbapenem almış, 24 hasta (%22) hasta almamıştır. Başlangıç tedavisinde karbapenem alanların 14 günlük mortalitesi %45,9, almayanların ise %37,5'tir. Başlangıçta karbapenem alanların 28 günlük mortalitesi %58,8, almayanların ise %45,8'dir. Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitede başlangıç tedavisinde karbapenem olması, istatistiksel olarak farklı değildir. Tedavi başlama şeklinin 14 ve 28 günlük mortaliteye olan etkileri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Tedavi başlama şeklinin 14 ve 28 günlük mortaliteye etkisi

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61	Evet n:48	P	Hayır n:48	Evet n:61	P
Tedavi başlangıcı (Ampirik/Etkene yönelik)	48/13	33/15	0,241	39/9	42/19	0,145
Başlangıç tedavi rejimi (Monoterapi/Kombinasyon)	30/31	14/34	0,036	25/23	19/42	0,028
Başlangıç tedavi uygunluğu (Uygun/Uygun değil)	22/39	16/32	0,766	16/32	22/39	0,766
Başlangıçta karbapenem alma (Aldı/Almadı)	46/15	39/9	0,466	35/13	50/11	0,26

n: sayı

Tedavi başlangıcında tedavinin ampirik ya da etkene yönelik olmasına göre APACHE II skorlarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p=0,814). Ampirikte APACHE II skorlarının ortalaması 23,26 ve etkene yönelik tedavinin ise 23,71 olarak elde edilmiştir. Tablo 20'de değerler gösterilmiştir.

Tablo 20. Tedavi başlangıcına göre APACHE II skorunun karşılaştırılması

	VİP Esnasında APACHE II Skoru		Test İstatistiği	p*
	Ortalama ± S. Sapma	Ortanca (Min-Mak)		
Tedavi başlangıcı				
Ampirik	23,36 ± 7,01	24 (7- 37)	-0,236	0,814
Etkene yönelik	23,71 ± 6,54	22,5 (13- 37)		

*Bağımsız İki Örnek t testi

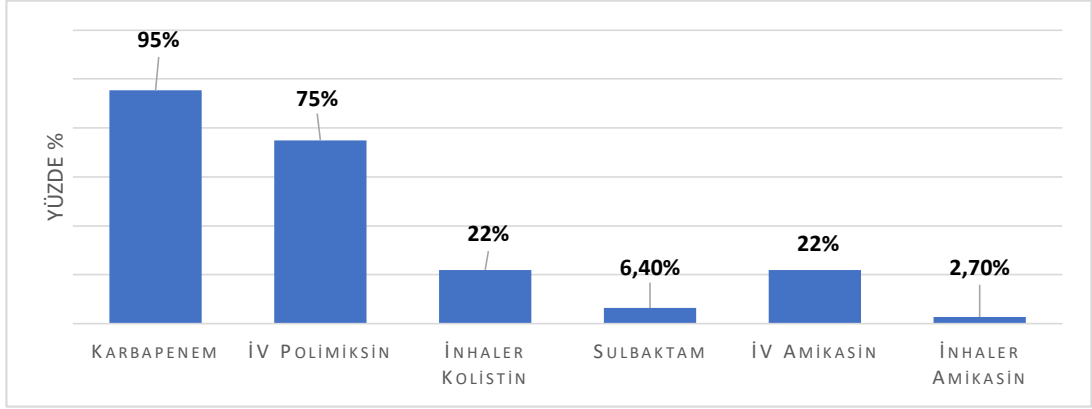
Hastalardan başlangıç tedavileri uygun olmayanların tedavisi revize edilmiştir, son tedavileri 108 hastanın kombinasyon, 1 hasta ise monoterapi olarak düzenlenmiştir. Kombinasyon tedavisi alanların 93 tanesi (%86) ikili kombinasyon, 15 tanesi (%14) ise üçlü kombinasyon tedavisi almıştır. İkili kombinasyonda hastalara verilen kombinasyon seçeneklerine bakıldığında; 68 hastaya karbapenem+kolistin/polimiksin b, 16 hastaya karbapenem+amikasin, 1 hastaya karbapenem+sulbaktam, 2 hastaya karbapenem+levofloksasin, 1 hastaya karbapenem+trimetoprim-sülfametaksazol, 1 hastaya karbapenem+tigesiklin, 1 hastaya kolistin+tigesiklin ve 3 hastaya piperasilin tazobaktam+amikasin tedavisi verilmiştir. Üçlü kombinasyonda ise; 7 hastaya karbapenem+kolistin+amikasin, 4 hastaya karbapenem+kolistin+sulbaktam, 1 hastaya karbapenem+kolistin+ trimetoprim-sülfametaksazol ve 1 hastaya karbapenem+kolistin+tigesiklin, 1 hastaya karbapenem+amikasin+tigesiklin ve 1 hastaya kolistin+sulbaktam+amikasin tedavisi verilmiştir.

İkili kombinasyon tedavisi alanların 14 günlük mortalitesi %43, üçlü kombinasyon alanların ise %46,7'dir. 28 günlük mortalitelere bakıldığında ikili kombinasyon tedavisi alanların %53,8, üçlü kombinasyon alanların ise %66,7'dir. Hem ikili kombinasyon tedavisi alanların hem de üçlü kombinasyon tedavisi alanların tek başına 14 ve 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktur. Tablo 21'de oranlar gösterilmiştir.

Tablo 21. İkili ve üçlü kombinasyon tedavilerinin mortalite açısından karşılaştırılması

	14 Günlük Mortalite				28 Günlük Mortalite			
	Hayır n:61 %	Evet n:47 %	Toplam n:108 %	P	Hayır n:48 %	Evet n:60 %	Toplam n:108 %	P
İkili Kombinasyon	53 (57)	40 (43)	93 (100)	0,604	43 (46,2)	50 (53,8)	93 (100)	0,270
Üçlü Kombinasyon	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (100)	0,825	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100)	0,372

Kombinasyon tedavisinde karbapenem tedavisi 104 hastada (%95,4), polimiksin grubu (kolistin/polimiksin B) parenteral olarak 82 hastada (%75,2), inhaler kolistin tedavisi 24 hastada (%22), sulbaktam tedavisi 7 hastada (%6,4), parenteral amikasin tedavisi 24 hastada (%22), inhaler amikasin tedavisi 3 hastada (%2,7) kullanılmıştır. Oranlara bakıldığında en çok kullanılan antibiyotik grubu karbapenem ve polimiksin parenteral grubudur. (Şekil 12)



Şekil 12. Antibiyotik kullanım oranları

Nihai tedavide en çok yer alan antibiyotik grubu karbapenemler olmuştur ve 104 hastanın tedavisinde kullanılmıştır. İkinci en sık kullanılan antibiyotik ise kolistin olmuştur. Hastaların tedavisinde yer alan antibiyotikler ve karşılaştırmaları Tablo 22 'de sunulmuştur. Antibiyotik gruplarının tek başına 14 ve 28 günlük mortaliteye etkileri Tablo 22 'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Kesin tedavide kullanılan antibiyotik gruplarının 14 ve 28 günlük mortaliteye etkileri

	14 günlük mortalite			28 günlük mortalite		
	Hayır n:61	Evet n:48	P	Hayır n:48	Evet n:61	P
Karbapenem (Aldı/Almadı)	57/4	47/1	0,293	47/1	57/4	0,293
İv Kolistin/Polimiksin (Aldı/Almadı)	49/12	33/15	0,167	39/9	43/18	0,2
İnhaler Kolistin (Aldı/Almadı)	16/45	8/40	0,235	13/35	11/50	0,26
Sulbaktam (Aldı/Almadı)	5/56	2/46	0,403	3/45	4/57	0,948
İv Amikasin (Aldı/Almadı)	12/49	12/36	0,506	9/39	15/46	0,466
İnhaler Amikasin (Aldı/Almadı)	1/60	2/46	0,439	0/48	3/58	--
İnhalasyon (Aldı/Almadı)	18/43	9/39	0,229	13/35	14/47	0,592

n: sayı

Çalışmaya alınan hastaların antibiyotik süresi toplamda $13,53 \pm 7,3$ gündür. 14 günde ölenlerin antibiyotik süresi $7,98 \pm 3,41$ gün, ölmeyenlerin ise $17,9 \pm 6,54$ gündür. 28 günde ölenlerin antibiyotik süresi $10,02 \pm 5,45$ gün, ölmeyenlerin ise $18 \pm 6,94$ gündür. Antibiyotik tedavi süresinin azalmasının 14 günlük mortaliteyi 1,783 kat ($p < 0,001$),

28 günlük mortaliteyi ise 1,263 kat ($p<0,001$) arttırdığı tespit edilmiştir. Tablo 23'te tedavi süresinin mortaliteye etkisi gösterilmiştir.

Tablo 23. Antibiyotik tedavi süresinin mortaliteye etkisi

Antibiyotik tedavi süresi	
14 günlük mortalite	
Evet	$7,98 \pm 3,41$
Hayır	$17,9 \pm 6,54$
Toplam	$13,53 \pm 7,3$
OR	0,561
P değeri	<0,001
28 günlük mortalite	
Evet	$10,02 \pm 5,45$
Hayır	$18 \pm 6,94$
Toplam	$13,53 \pm 7,3$
OR	0,792
P değeri	<0,001

Hastaların en az 48 saatlik tedavi sonrası alınan kontrol kültürleri değerlendirildiğinde 43 hastada mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmış, 31 hastada sağlanamamıştır. 35 hastanın ise kontrol kültürleri alınamamıştır. Mikrobiyolojik kür sağlanan hastaların 14 günlük mortalitesi %27,9, kür sağlanamayan hastaların %32,3 saptanmıştır. Kontrol kültür alınamayan hastaların mikrobiyolojik kürü sağlanan hastalara göre 14 günlük mortalite riski 7,462 kat ($p<0,001$), mikrobiyolojik yanıt sağlanamayan hastalara göre 6,06 kat ($p=0,001$) daha fazladır. Mikrobiyolojik kür sağlanan hastaların 28 günlük mortalitesi %37,2, kür sağlanamayan hastaların %58,1, kontrol kültür alınamayan hastaların ise %77,1'dir.

Çalışmada incelenen parametrelerin tek değişkenli analizinden çıkan sonuçlara dayanarak bazı parametreler çok değişkenli olarak analiz edilmiştir. Buradan elde edilen sonuçlara göre; VIP esnasında APACHE II skorunun yüksek olması mortalite için bağımsız risk faktörüdür ve 14 günde mortalite riskini 1,457 kat ($p=0,032$), 28 günlük mortalite riskini 1,355 kat ($p=0,038$) arttırmaktadır.

Tedavi öncesi kan beyaz küre ve glukozunun yüksek olması 14 günlük mortaliteyi gösteren bağımsız risk faktörleridir ve sırası ile mortaliteyi 1,156 kat ($p=0,025$) ve 1,033 kat ($p=0,048$) arttırdığı tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet 14 günlük mortalite için bağımsız risk faktörüdür ($p=0,012$). Kronik akciğer hastalığı olanların 14 günde mortalite riski olmayanlara göre 21,181 kat ($p=0,047$) kat fazladır. Kan ürünü almayanların 14 günde mortalite riski alanlara göre 18,519 ($1/0,054$) kat fazladır

(p=0,024). Tedavi başlangıcı etkene yönelik olanların 14 günde mortalite riski ampirik olanlara göre 83,333 (1/0,012) kat fazladır (p=0,045). Çok değişkenli analizde 14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörler tablo 24’te özetlenmiştir.

Tablo 24. Çok değişkenli analizde 14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörler

0	Multiple			
	14 günlük mortalite		28 günlük mortalite	
	OR (%95 CI)	P	OR (%95 CI)	P
Yaş	0,982 (0,902- 1,069)	0,675	0,981 (0,897- 1,073)	0,676
Cinsiyet (Referans erkek)	0,013 (0- 0,384)	0,012	0,446 (0,039- 5,079)	0,515
Komorbid Hastalık (Referans yok)	0,165 (0,003- 9,635)	0,385	1,501 (0,038- 59,094)	0,828
Kronik Akciğer Hastalığı (Referans yok)	21,181 (1,038- 432,179)	0,047	10,972 (0,833- 144,537)	0,069
Diyabetes Mellitus (Referans yok)	0,003 (0- 0,336)	0,016	0,019 (0,001- 0,522)	0,019
İmmüsupresif Hastalık (Referans ok)	3,466 (0,23- 52,341)	0,37	0,076 (0,004- 1,444)	0,086
Steroid Kullanımı (Referans yok)	6,632 (0,268- 164,386)	0,248	1,28 (0,074- 22,158)	0,865
Cerrahi öyküsü (Referans yok)	0,082 (0,005- 1,344)	0,08	0,032 (0,001- 0,819)	0,037
COVID- 19 (Referans negatif)	0,571 (0,022- 14,646)	0,735	12,267 (0,341- 440,842)	0,17
TPN Alma (Referans almadı)	1,574 (0,148- 16,761)	0,707	1,195 (0,074- 19,328)	0,9
Kan Ürünü Alma (Referans almadı)	0,054 (0,004- 0,687)	0,024	0,083 (0,005- 1,387)	0,083
Tanı anında APACHE II skoru	1,457 (1,034 - 2,054)	0,032	1,355 (1,016 - 1,806)	0,038
Tanı anında SOFA skoru	1,008 (0,428 - 2,377)	0,985	1,219 (0,541 - 2,742)	0,633
Beyaz küre sayısı Tedavi öncesi	1,156 (1,015-1,317)	0,029	1 (1-1)	0,217
Platelet sayısı Tedavi öncesi	1(1-1)	0,199	1 (1-1)	0,522
Kreatinin Tedavi Öncesi	1,129 (0,526- 2,423)	0,756	1,303 (0,578- 2,938)	0,523
Glukoz Tedavi öncesi	1,033(1-1,066)	0,048	1,012	0,193
CRP Tedavi Öncesi	1,008 (0,993- 1,023)	0,302	1,001 (0,983- 1,019)	0,93
PCT Tedavi Öncesi	0,936 (0,874- 1,002)	0,056	0,934 (0,856- 1,018)	0,122
PO₂ Tedavi Öncesi	1,015 (0,978- 1,053)	0,422	0,974 (0,939- 1,01)	0,156
PCO₂ Tedavi Öncesi	1,013 (0,957- 1,072)	0,657	1,002 (0,951- 1,056)	0,936
Laktat Tedavi Öncesi	1,236 (0,356- 4,288)	0,739	6,575 (1,019- 42,407)	0,048
Acinetobacter bakteriyemisi (Referans yok)	0,28 (0,033- 2,363)	0,242	0,127 (0,008- 2,079)	0,148
Tedavi Başlangıcı (Referans etkene önelik)	0,012 (0- 0,909)	0,045	0,034 (0,001- 1,943)	0,101
Başlangıç Tedavi Rejimi (Referans kombinasyon)	0,035 (0,002- 0,585)	0,02	0,349 (0,022- 5,55)	0,456
Başlangıç Tedavi Uygunluğu (Referans uygun değil)	0,062 (0,002- 2,566)	0,143	0,203 (0,004- 10,493)	0,429
İnhaler tedavi (Referans almadı)	0,169 (0,013- 2,235)	0,177	0,516 (0,062- 4,295)	0,541

Erkeklerin 14 gündeki mortalitesinin kadınlara göre 76 kat daha fazla çıkması üzerine yapılan subgrup incelemede; VİP esnasında APACHE II skorunun artması erkeklerde 14 günde mortalite riskini 1,145 kat arttırdığı tespit edilmiştir (p=0,042). Steroid

kullanan erkeklerin 14 gündeki mortalite riski kullanmayanlara göre 6 kat fazladır ($p=0,020$). Başlangıç tanısında septik şok olan erkeklerin 14 gündeki mortalite riski olmayanlara göre 18,778 kat fazladır ($p=0,009$). COVID-19 pozitif olan erkeklerin 14 gündeki mortalite riski negatif olanlara göre 8,667 kat fazladır ($p=0,014$). Tedavi öncesinde bakılan beyaz küre sayısının artmasının erkeklerde 14 günde mortalite riskini 1,115 kat ($p=0,036$), laktat değerinin artmasının 4,254 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0,025$). Tedavinin üçüncü gününde bakılan beyaz küre değerinin artması 14 günde mortalite riskini 1,218 kat ($p=0,019$), CRP değerinin artmasının 1,009 kat ($p=0,037$), PCO_2 değerinin artmasının 1,058 kat ($p=0,038$), laktat değerinin artmasının 21,865 kat ($p=0,012$), BUN değerinin artmasının 1,036 kat ($p=0,028$), glukoz değerinin artmasının 1,016 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0,033$). Tedavi sonrası bakılan BUN değerinin artmasının erkeklerde mortalite riskini 1,035 kat ($p=0,032$), kreatinin değerinin artması 2,297 kat ($p=0,042$), glukoz değerinin artması 1,021 kat ($p=0,016$) arttırdığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

A.baumannii özellikle YBÜ'lerde enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi zor ve mortalitesi oldukça yüksektir. *A.baumannii*'ye bağlı gelişen VİP'lerde klinik ve mikrobiyolojik sonuçları ve sonuca etki eden faktörleri incelediğimiz çalışmamızda tüm nedenlere bağlı 14 günlük mortalite oranı %44, 28 günlük mortalite oranı %56 olarak saptanmıştır. *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP vakalarının incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Hafız ve arkadaşları yaptığı çalışmada genel mortalite oranını %74 (240), Boral ve arkadaşları %58,5 (241), Çiginskienė ve arkadaşları %63,3 (242), Özvatan ve arkadaşları %53,1 (243) olarak saptamışlar. Bizim çalışmamızın mortalite oranları literatürde bildirilen önceki çalışmalarla uyumludur. Mevcut antibiyotiklere karşı direncin artması, halihazırda kullanılabilecek etkili tedavilerin kısıtlılığı, bu mikroorganizmayla enfekte olan hastaların klinik özellikleri mortalite oranının yüksek olmasını açıklamaktadır.

A.baumannii'ye bağlı VİP hastalarında risk faktörlerini ve mortaliteye etki eden faktörleri bilmek oldukça önemlidir. Çalışmamızda 14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörler tek ve çok değişkenli olarak analiz edilerek karşılaştırılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizde demografik özelliklerden yaş, erkek cinsiyet, altta yatan kronik akciğer hastalığı, immünsüpresif hastalık ve steroid kullanımı 14 günlük mortalite riskini artıran faktörler olarak saptanmıştır (sırası ile $p=0,041$, $p=0,013$, $p=0,001$, $p=0,014$, $p=0,021$). Demografik özelliklerden 28 günlük mortaliteyi artıran risk faktörleri ise yaş, komorbid hastalık varlığı, altta yatan kronik akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı ve steroid kullanımı olarak tespit edilmiştir (sırası ile $p=0,013$, $p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,031$, $p=0,022$)

Inchai ve arkadaşlarının Tayland'da 2005-2011 yılları arasında *A. baumannii*'nin etken olduğu 337 VİP hastasını inceledikleri retrospektif çalışmasında demografik özelliklerden erkek cinsiyet ölenler ve sağ kalan hastalar arasında farklı bulunmamış ($p=0,101$). Altta yatan komorbid hastalıklardan malignite ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış ($p < 0,001$) (244). Hafız ve arkadaşlarının Mart 2020-Mart 2022 yılları arasında yaptıkları ve *A.baumannii*'nin etken olduğu 107 VİP hastasını inceledikleri retrospektif çalışmasında vakaların

nerdeyse yarısında altta yatan diyabet, hipertansiyon gibi ek hastalıklar olduğu tespit edilmiş. Altta yatan karaciğer hastalığı olması ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiş ($p=0,0329$). Ölen hastaların yaş ortalaması hayatta kalanlardan daha yüksek olarak bulunmuş (sırası ile $69,01 \pm 16,8$, $57,46 \pm 22,9$ yıl) (240). Boral ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı prospektif çok merkezli çalışmada 164 ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonu incelenmiş olup bu hastalarda en sık tanı %26.6 oranla VİP olarak saptanmış. Yaşın >65 olması yapılan tek değişkenli analizde ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı bulunmuş ($p=0,001$). Cinsiyet ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı bulunmamış ($p=0,093$). Hastaların %95'inde altta yatan en az bir hastalık mevcutmuş. Mortaliteyi artıran risk faktörleri tek değişkenli analizde diyabet, kronik karaciğer yetmezliği, kemoterapi kullanımı olarak bulunmuş (sırası ile $p=0,026$, $p=0,047$, $p=0,035$) (241). Čiginskienė ve arkadaşlarının 2 yıllık süre boyunca ÇİD *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP'li 60 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmasında demografik özelliklerden kadın cinsiyet ve kronik hastalık varlığı ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (sırası ile $p=0,017$, $p=0,038$). (242). Literatür verilerinin ortak noktası altta yatan komorbid hastalık varlığının ve ileri yaşın *A. baumannii*'nin etken olduğu VİP'lerde mortaliteyi artırdığıdır, bizim çalışmamız da bu veriyi desteklemektedir. Fakat cinsiyet ve mortalite arasındaki ilişki konusunda literatürde farklılıklar mevcuttur. Bu durumun nedeni hasta gruplarının arasındaki farklılıklar, bölgesel özellikler olabilir. Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet 14 günlük mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,013$). Bunun nedenini incelemek için yaptığımız subgroup incelemede erkek hastaların VİP esnasında APACHE II skorunun yüksek olması, steroid kullanımı, başlangıç tanısında septik şok olması yüksek mortalitenin nedeni olarak saptanmıştır (sırası ile $p=0,042$, $p=0,020$, $p=0,009$).

Çalışmamızda hastaların YBÜ'ye kabul nedeni incelendiğinde; travma hastalarında dahili ve cerrahi sebeple kabul edilen hastalara göre hem 14 günlük mortalite (sırası ile $p<0,001$, $p=0,031$) hem de 28 günlük mortalite (sırası ile $p<0,001$, $p=0,022$) anlamlı düzeyde daha düşüktü. Özvatan ve arkadaşlarının *A. baumannii*'nin etken olduğu 356 nozokomiyal pnömoni hastasını retrospektif olarak inceledikleri çalışmasında çoklu travma mortaliteden koruyucu faktör olarak bulunmuş ($p=0,028$) (243). Chaari ve arkadaşları Eylül 2009-Kasım 2011 yılları arasında YBÜ'de 92

A.baumannii'nin etken olduğu VİP gelişen hastaları retrospektif olarak incelemişler. Hastaların %44,6'sı travma nedeniyle takip edilmiş olup travma hastalarında mortalite anlamlı derecede daha düşük seyretmiş ($p=0,01$) (245). Magret ve arkadaşları 9 Avrupa ülkesindeki 27 YBÜ'de VİP gelişen hastaları prospektif olarak izlemişler. Çalışmada 465 VİP hastası değerlendirilmiş. VİP gelişen hastaların %27,5'i travma hastası olup travma dışı hastalarda mortalite travma hastalarından anlamlı olarak daha yüksek seyretmiş ($p<0,001$) (246). Tonacio ve arkadaşları Ocak 2007-Aralık 2009 yılları arasında *Acinetobacter*'in etken olduğu enfeksiyonları incelediği retrospektif çalışmaya 36 hasta dahil etmiş, en sık enfeksiyon kliniği VİP olarak tespit edilmiş. Çalışmada travma varlığı mortaliteden koruyucu faktör olarak bulunmuş ($p=0,04$) (247). Bizim çalışmamız da literatürü desteklemektedir. Bunun nedeni travma hastalarının daha genç yaşta olması ve komorbid hastalıklarının daha az sayıda olmasıyla açıklanabilir.

Yaptığımız çalışmada VİP öncesi MV süresi ortalama $9,32 \pm 6,64$ gün olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç bize *A.baumannii*'nin çoğunlukla geç dönem VİP'e sebep olduğunu göstermektedir. VİP öncesi MV süresi ve VİP öncesi hastanede kalış süresi ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı değildi. Inchai ve arkadaşları Tayland'da 2005-2011 yılları arasında 337 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını inceledikleri retrospektif çalışmada hastaların %88,6'sında geç başlangıçlı VİP tespit etmişler. VİP öncesi hastanede kalma süresi ve VİP öncesi MV süresi ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı saptanmamış (244). Almomani ve arkadaşları 2007-2013 yılları arasında 121 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını retrospektif incelemişler. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ölen ve sağ kalanlar arasında VİP öncesi hastanede kalış süresi ve VİP öncesi MV süresi farklı bulunmamış (248). Čiginskienė ve arkadaşlarının ÇİD *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP'li 60 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmasında ortalama MV süresi 8,5 (5-14) gün olarak tespit edilmiş. VİP öncesi hastanede kalış süresi, VİP öncesi MV süresi ve YBÜ'de kalış süresi ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı saptanmamış (242). Brotfain ve arkadaşlarının VİP'e sekonder ÇİD *Acinetobakter* bakteriyemisinin risk faktörlerini inceledikleri çalışmaya 129 hasta dahil edilmiş. Çalışmada VİP öncesi hastanede kalış süresi ve VİP öncesi YBÜ'de kalış süresi ölen ve sağ kalan hasta grubunda farklı

bulunmamış (249). Bizim sonuçlarımız da literatür verilerini desteklemektedir. VİP öncesi MV süresinin mortalite üzerine etkisi yoktur.

Bizim çalışmamızda tanıda septik şok varlığı hem 14 günde hem de 28 günde mortalitesi olan hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$). VİP nedeniyle kabul edilen hastaların APACHE II ortanca değeri 23 (7- 37), SOFA skoru ortanca değeri 7 (2- 16)'dir. 14 ve 28 günlük mortalitesi olan hastalarda APACHE II ve SOFA skoru ortanca değeri sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksektir (sırası ile $p<0,001$, $p=0,023$, $p<0,001$, $p=0,005$). Mortaliteyi tahmin etmek için yapılan Roc analizinde APACHE II $\geq$ 22 eşik değer alındığında 14 ve 28 günlük mortalitede %80 duyarlılığa sahiptir. SOFA skoru $\geq$ 8 eşik değer alındığında 14 ve 28 günlük mortalitede yaklaşık %60 duyarlılığa sahiptir. Yapılan çok değişkenli analizde APACHE II skorunun yüksek olması mortalite için bağımsız risk faktörüdür, 14 ve 28 günlük mortaliteyi artırmaktadır (sırası ile $p=0,032$, $p=0,038$).

Hafız ve arkadaşlarının *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını inceledikleri retrospektif çalışmada ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre kliniklerinde sepsis ve septik şok olması anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuş ($p=0,0346$, $p=0,0119$) (240). Inchai ve arkadaşlarının *A.baumannii*'nin etken olduğu 337 VİP hastasını inceledikleri retrospektif çalışmasında yapılan tek değişkenli analizde ölen hastalarda hayatta kalanlara göre ciddi sepsis ve septik şok kliniği anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuş ($p<0,001$). Çalışmaya alınan hastaların SOFA skoru $6,7 \pm 2,7$ olarak bulunmuş, mortalitesi olan hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p<0,001$). Aynı zamanda septik şok ve SOFA >5 olması mortalite için bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktaymış (sırası $p<0,001$, $p<0,001$) (244). Čiginskienė ve arkadaşlarının ÇİD *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP'li 60 hastanın incelendiği retrospektif kohort çalışmasında SOFA skoru ortalama $11,5 \pm 4,3$ olarak bulunmuş, yapılan tek değişkenli analizde SOFA skoru ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre daha yüksek saptanmış ($p=0,003$). Aynı zamanda SOFA skoru mortalite için bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktaymış ($p=0,008$) (242). Brotfain ve arkadaşlarının VİP'e sekonder ÇİD *Acinetobakter* bakteriyemisinin risk faktörlerini inceledikleri retrospektif çalışmasında APACHE II skoru ortalama $21,16 \pm 4,95$; SOFA skoru ortalama $6,38 \pm 2,7$ olarak tespit edilmiş. Yapılan tek değişkenli analizde

hem APACHE II skoru hem de SOFA skoru ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış (sırası ile $p=0,001$, $p=0,001$). Aynı zamanda APACHE II >20 , SOFA >7 olması mortalitenin bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktaymış (sırası $p=0,42$, $p=0,005$) (249). Özvatan ve arkadaşlarının 356 *A.baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal pnömoni hastalarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmada yapılan tek değişkenli analizde septik şok ve APACHE II >20 olması ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$). Aynı zamanda septik şok ve APACHE II skorunun >20 olması 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktaymış (sırası ile $p<0,001$, $p=0,003$) (243). Hem SOFA skoru hem de APACHE II skoru hastaların klinik iyilik durumlarını gösteren iki önemli skora sistemidir ve tedavi başlangıcında bu skorların yüksek olması mortalite açısından bağımsız risk faktörleridir. Bizim verilerimiz de bu konuda literatürü destekler niteliktedir. Literatürde *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında APACHE II ve SOFA skorları için Roc analizi görülememiştir. Bizim çalışmamız bu anlamda literatüre zenginlik katmaktadır. Hem APACHE II ve hem de SOFA skoru için yapılan Roc analizinde elde edilen eşik değerler yüksek duyarlılıkta mortaliteyi öngörmektedir.

Çalışmamızda son 5 yılda YBÜ'de yatan VİP hastaları taranmıştır. Dünyada görülen COVID-19 pandemisi nedeniyle bizim yoğun bakımlarımızda da COVID-19 hastaları takip edilmiştir. Bu çalışmada incelenen 37 hastanın hastanede yatış tanısı COVID-19 olmuştur. Çalışmada incelediğimiz 109 hastayı değerlendirdiğimizde yatış tanısı COVID-19 olan hastalarda hem 14 günlük mortalite hem de 28 günlük mortalite anlamlı derecede daha yüksek saptandı (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$). Muhammedi ve arkadaşları Şubat 2019 – Ocak 2021 yılları arasında yedi farklı merkezden toplamda 141 *A.baumannii* enfeksiyonu olan hasta incelemişler. Bu hastalardan 47 (%33)'sinin yatış tanısı COVID-19'muş. Yatış tanısı COVID-19 olan hastalarda mortaliteyi daha yüksek saptamışlar ($p=0,05$) (250). Alenazi ve arkadaşları YBÜ'de takip edilen ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonu olan 170 hastayı çalışmaya almışlar. Hastaların 118'i COVID-19 pozitif olarak sonuçlanmış. COVID-19 pozitif olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında septik şok varlığı, SOFA skoru, steroid kullanımı COVID-19 pozitif olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiş (sırası ile $p=0,002$,

p=0,0032, p=0,00)1. YBÜ’de kalış süresi COVID-19 pozitif grupta daha düşük olarak bulunmuş olup bu durum mortalite oranının daha yüksek olmasıyla ilişkiliymiş (p=0,043) (251). Hafız ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada Mart 2020-Mart 2022 yılları arasında *A.baumannii*’ye bağlı VİP gelişen 107 hasta çalışmaya alınmış olup hastaların 61 tanesinde COVID-19 pozitif tespit edilmiş. COVID-19 pozitif olan grupta negatif olanlara kıyasla mortalite anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiş (p=0,322) (240). Çalışmamızın sonucu literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. COVID-19 akciğer epiteline ciddi şekilde zarar verebilir, sitokin fırtınasına neden olarak multiorgan yetmezliğine sebep olabilmektedir. Şiddetli pnömoni, kortikosteroid tedavisi, COVID-19’un kendisine ve tedavisine bağlı olarak meydana gelen immunsupresyon nedeniyle mortalitenin COVID-19 pozitif olan hastalarda daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Fakat çok değişkenli analizde COVID-19 varlığı mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak çıkmamıştır.

Çalışmamızda hastaların 81’ine takibi süresince kan ürünü transfüzyonu yapılmıştır. Kan ürünü almayanların hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitesi kan ürünü alanlara göre daha fazla tespit edilmiştir (sırası ile p=0,022, p=0,022). Čiginskienė ve arkadaşlarının ČİD *A.baumannii*’nin etken olduğu VİP’li 60 hastanın incelendiğı retrospektif kohort çalışmasında kan transfüzyonu mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur (p=0,015) (242). Özvatan ve arkadaşlarının *A.baumannii*’nin etken olduğu 356 VİP hastasını retrospektif olarak inceledikleri çalışmasında kan transfüzyonu ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı bulunmamış (243). Bu sonuçlarımız literatürle farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni çalışmamızda kan ürünü kullanılan hastaların çoğunun travma nedeniyle yatan hastalar olduğunu düşünüyoruz. Travma hastalarında daha önce tartıştığımız nedenlerden dolayı mortalite daha düşük saptanmıştı.

Çalışmamızda hastaların 39’unda (%35,7) VİP’e *A.baumannii* bakteriyemisi eşlik etmekteydi. Yapılan istatistik analizi sonucunda bakteriyemi varlığı 14 ve 28 günlük mortalite ile ilişkili değildi. Brotfain ve arkadaşlarının VİP’e sekonder ČİD *Acinetobakter* bakteriyemisinin risk faktörlerini inceledikleri retrospektif çalışmasında 129 hastanın %35’inde *A.baumannii* bakteriyemisi gelişmiş. Bakteriyemi gelişen hastalarda bakteriyemi gelişmeyen gruba kıyasla mortalite daha yüksek saptanmış (p=0,003). Ancak eş zamanlı *A.baumannii* bakteriyemisi mortalitede bağımsız

öngörücüler arasında yer almamış (249). Niu ve arkadaşları 2019-2021 yılları arasında karbapenem dirençli *A.baumannii* ile enfekte nozokomiyal pnömonili hastalarda bakteriyemiye ilişkin bağımsız faktörleri incelemişler. 159 *A.baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal pnömonili hastaların 40'ında bakteriyemi gelişmiş. Bakteriyemi gelişen grupta bakteriyemi olmayanlara kıyasla 28 günlük mortalite anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ($p \leq 0,05$) (252). Ju ve arkadaşları Çin'de Ocak 2014 – Ekim 2015 yılları arasında çok merkezli, retrospektif yaptıkları çalışmada 158 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını incelemişler. Çalışmada 13 hastada bakteriyemi gelişmiş olup ÇİD *A.baumannii* bakteriyemisi olan hastalar bakteriyemisi olmayan hastalar arasında mortalite açısından fark bulunmamış ($p=0,190$) (253). Literatürde *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP'li hastalarda bakteriyemi eşlik edenlerin mortalitesi ile çelişkili bilgiler mevcut olup bu durumun hasta gruplarının farklılığından ya da örneklem büyüklüğünden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda izole edilen *A.baumannii* suşlarında imipenem ve meropenem direnci %99, gentamisin direnci %92,5, ciprofloksasin ve levofloksasin direnci %99, trimetoprim sülfometaksazol direnci %92, amikasin direnci %54, kolistin direnci %8,7 oranında tespit edilmiştir. Türkiye'den yapılan Özvatan ve arkadaşlarının Ocak 1996-Aralık 2010 yılları arasında 356 *A.baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal pnömonisi olan hastaları inceledikleri çalışmada imipenem direnci %63,9, amikasin direnci %84,1, ciprofloksasin direnci %90,3 olarak bulunmuş. Hiçbir izolatta kolistin direnci saptanmamış (243). Yine Türkiye'den yapılmış daha yakın tarihli bir çalışmada ise Boral ve arkadaşları 2019'da prospektif çok merkezli olarak 164 ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonunu incelemiş. Alınan solunum yolu örneklerinde aminoglikozit direnci %91,8, seftazidim direnci %100, imipenem direnci %99,4, kolistin direnci %1,2 olarak saptanmıştır (241). Bizim verilerimizle birlikte değerlendirildiğinde antibiyotik direncindeki yıllar içindeki değişim görülmektedir, özellikle kolistin direncindeki artış dikkat çekicidir. Dünyada da durum farklı değildir. Almomani ve arkadaşlarının 2015 yılında 121 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını inceledikleri çalışmalarında amikasin direnci %77, sefepim ve seftazidim direnci %99, imipenem ve kinolon direnci %100, meropenem direnci %98,2, trimetoprim-sülfametaksazol direnci %74,2 olarak tespit edilmiş. Kolistinde direnç saptanmamış (248). Hafız ve arkadaşlarının

107 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP gelişen hastaları izledikleri çalışmasında izolatlarda %98 karbapenem direnci, %15 kolistin direnci, %100 kinolon ve sefalosporin direnci, %40 aminoglikozid direnci saptamışlar (240). Çalışmamızın sonuçları ve literatür birlikte değerlendirildiğinde hem Türkiye'de hem dünyada *A.baumannii* suşlarında direnç oranlarının yüksek olduğunu ve tedavide kullanılan antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olduğunu görmekteyiz. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda kolistinde direnç gözlenmezken kolistin direncinin de yıllar içinde giderek arttığını görmekteyiz.

Literatürde mortaliteye etki eden risk faktörlerini değerlendiren çalışmaların çoğunda hastaların laboratuvar değerlerinin daha az incelendiği görülmektedir. Çalışmamızda tedaviye başlamadan önce, tedavinin üçüncü gününde ve tedavi sonundaki tam kan sayım profili, akut faz reaktanları, böbrek fonksiyonları ve kan gazı parametreleri değerlendirilmiştir. 14 günlük mortalitesi olan hastalarda tedavi öncesi kan pH değeri sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ($p=0,034$). Tedavi öncesi kan PCO_2 değeri ve kan laktat değeri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Çok değişkenli analizde kan laktat değerinin yüksek olması 28 günlük mortalitede bağımsız risk faktörüdür ($p=0,048$). Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitesi olan hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla tedavinin üçüncü gününde kan beyaz küre sayıları daha yüksek ve platelet sayıları daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan çok değişkenli analizde tedavi öncesi kan beyaz küre sayısının yüksek olması 14 günlük mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptandı ($p=0,025$). Akut faz reaktanları olarak hasta takibinde kullanılan CRP ve PCT'nin tedavinin üçüncü günündeki ve tedavi sonundaki değerleri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda hayatta kalan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Chang ve arkadaşları 2005-2007 yılları arasında 180 *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP'li hastaları incelemişler. Ölen hasta grubunda sağ kalanlara kıyasla tedavi başlangıcındaki $BUN \geq 30$ mg/dL, kreatinin $> 1,6$ mg/dL, $CRP \geq 100$ mg/L olması anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$). Mortalite için bağımsız risk faktörleri arasında tedavi başlangıcındaki kreatinin $>1,6$ mg/dL olması ve $CRP \geq 120$ olması bulunmuş (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,029$) (254). Liu ve arkadaşları Ocak 2016-Haziran 2017 yılları arasında 86 ÇİD *A.baumannii*'nin

neden olduğu hastane kaynaklı pnömoni vakalarını incelemişler. Tek değişkenli analizde tedavi öncesindeki beyaz küre sayısı, CRP ve serum kreatinin değerleri kötü klinik prognozda anlamlı etkiye sahip değilmiş. Tedavi öncesindeki serum PCT seviyesinin yüksek olması hem tek değişkenli ve hem de çok değişkenli analizde kötü klinik prognozla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş (sırası ile $p=0,024$, $p=0,049$) (255). Haliloğlu ve arkadaşları Kasım 2014-Mayıs 2015 yılları arasında 40 ÇİD *A.baumannii* 'nin etken olduğu VİP hastalarını retrospektif olarak incelemişler. Tedavi başlangıcındaki CRP ve PCT seviyeleri ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı bulunmamış. Ölen hastaların tedavinin 4. günündeki CRP ve PCT düzeyleri sağ kalan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (sırası ile $p=0,025$, $p=0,044$) (256). Niu ve arkadaşları 2019-2021 yılları arasında YBÜ'deki nozokomiyal karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi olan hastalarda bakteriyemiye ilerleme için risk faktörlerini incelemişler. Çalışmaya 159 *A.baumannii* 'nin etken olduğu pnömonili hasta alınmış olup 40'ında bakteriyemi gelişmiş. Bakteriyemi gelişen hastalarda ölenlerle hayatta kalan hastalar karşılaştırıldığında tedavi öncesindeki serum CRP, PCT, lökosit ve platelet sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (252). Literatür verileri değerlendirildiğinde genellikle CRP ve PCT'ye odaklanılmış ve bu iki değerin yüksekliği mortaliteyle ilişkilendirilmiş. Bizim çalışmamızda da yapılan tek değişkenli analizde hastaların takip CRP ve PCT düzeyi yüksek saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde 14 günlük mortaliteyi tahmin etmede tedavinin 3. gününde bakılan $CRP \geq 160$ eşik değeri alındığında %50'ye yakın duyarlılık saptanmıştır. Hem 14 günlük hem de 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede $PCT \geq 0.65$ eşik değeri alındığında yaklaşık %70 oranında duyarlılık saptanmıştır. Buradan yola çıkarak CRP ve PCT'nin tedavi takibinde faydalı olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda literatürden farklı olarak tedavi öncesinde ve tedavi takibinde bakılan kan PCO_2 ve laktat değerlerinin sonuçları oldukça dikkat çekicidir. Tedavi öncesi kan PCO_2 değeri ve kan laktat değeri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde kan laktat değerinin yüksek olması 28 günlük mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,048$). Aynı zamanda yapılan ROC analizinde hem 14 günlük hem de 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede tedavi öncesi ve tedavi takibinde düzeyine bakılan kan PCO_2 ve laktat değerlerinin eşik değerleri ve duyarlılıkları

bulgularımızda verilmiştir. (Tablo 21 ve Tablo 22) Bu sonuçlardan yola çıkarak *A.baumannii*'nin etken olduğu VIP vakalarında tedavi öncesinde ve tedavi takibinde bakılan kan PCO₂ ve laktat değerleri mortaliteyi tahmin etmede bize yol gösterecektir. Çalışmamız bu anlamda literatüre zenginlik katmaktadır.

Çalışmamızda tedavi başlangıç rejimlerinin mortaliteye olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde etkene yönelik ve ampirik tedavi başlamanın hem 14 günlük hem de 28 günlük mortaliteye etkisine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan çok değişkenli analizde ise etkene yönelik tedavi başlanan hastaların 14 günde mortalite riski ampirik olanlara göre daha fazla bulunmuştur (p=0,045). Başlangıçta kombinasyon tedavisi alan hastalarda monoterapi grubuna göre hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalite daha yüksek saptanmıştır (sırası ile p=0,036, p=0,028).

Özvatan ve arkadaşlarının 356 *A.baumannii* 'nin etken olduğu nozokomiyal pnömonisi olan hastaları inceledikleri çalışmada ampirik monoterapinin mortalitenin açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış (p=0,048). Çalışmada aynı zamanda uygun ve uygun olmayan ampirik tedavi ölen ve sağ kalan hastalar arasında farklı saptanmamış. (243). Ju ve arkadaşlarının 159 *A.baumannii* 'nin etken olduğu VIP'li hastaları değerlendirdikleri retrospektif çalışmada yapılan tek değişkenli analizde ölen hastalarda sağ kalanlara göre uygunsuz antibiyotik kullanımı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (p=0,001). (253). Inchai ve arkadaşlarının 337 *A. baumannii* 'nin etken olduğu VIP hastalarını inceledikleri retrospektif çalışmada monoterapi ve kombinasyon tedavisi başlama ölen ve hayatta kalan hastalar arasında farklı bulunmamış. Ampirik uygun olmayan antibiyotik tedavisi ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış (p<0,001). Uygun olmayan antibiyotik tedavisi 30 günlük mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuş (p<0,001) (244). Literatür incelendiğinde tedavi seçimi açısından monoterapi ve kombine terapi arasında tedavinin etkinliği açısından çelişkili bilgiler olmakla birlikte kombinasyon tedavisini destekleyen verilerin daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca uygun ampirik tedavinin etkene yönelik tedaviye göre daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da ampirik tedavi daha etkin bulunmuştur ve bunun nedeni uygun erken tedavinin önemine vurgu yapılarak açıklanabilir. Bizim çalışmamızda literatürün aksine başlangıç tedavi rejimi kombinasyon olanların monoterapi olanlara

göre 14 ve 28 günlük mortalitesi daha yüksek saptanmıştır. Bunun üzerine yapılan subgrup incelemede kombinasyon tedavisi başlanan hastaların monoterapi başlanan hastalara göre meropenem ve imipenem MİK değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırası ile $p=0,014$, $p=0,014$).

Çalışmamızda kombinasyon tedavisi alan hastalar değerlendirilmiş, ikili ve üçlü kombinasyon tedavilerinin mortaliteye olan etkisine bakılmıştır. 93 hastaya ikili kombinasyon, 15 hastaya üçlü kombinasyon tedavisi verilmiştir. İkili kombinasyonda hastalara verilen kombinasyon seçeneklerine bakıldığında en fazla karbapenem+kolistin/polimiksin b (68 hasta) kombinasyonu, ikinci sıklıkta karbapenem + amikasin (16 hasta) kombinasyonu verilmiştir. Üçlü kombinasyonda ise en fazla karbapenem + kolistin / polimiksin b kombinasyonuna (13 hasta) diğer antibiyotikler eklenmiştir. Çalışmamızda ikili ya da üçlü kombinasyon tedavisi almanın tek başına 14 ve 28 günlük mortalitede üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Aynı zamanda tedavide kullanılan antibiyotik gruplarının tek başına 14 ve 28 günlük mortalitede anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Kengkla ve arkadaşları ÇİD ve YİD *A.baumannii* enfeksiyonlarına yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirdiği metanalizde 2529 hasta ve toplam 29 çalışma incelemişler. Tedavi seçenekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen en yüksek klinik iyileşme kolistin, sulbaktam ve tigesiklin üçlü kombinasyonunda sağlanmış. Kolistin-sulbaktam kombinasyonu; kolistin-tigesiklin kombinasyonu ve kolistin monoterapisine göre daha yüksek oranda mikrobiyolojik kür sağlamış. Tedavi seçenekleri arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranında anlamlı fark bulunamamış (257). Assimakopoulos ve arkadaşları *A.baumannii*'nin etken olduğu TİD VİP'li 10 hastayı retrospektif olarak incelemişler. Bu vaka serisinde hastalara parenteral ve inhaler kolistin, yüksek doz tigesiklin ve yüksek doz ampisilin sulbaktam tedavisi uygulamışlar. 9 hastada (%90) klinik başarı, 7 hastada (%70) mikrobiyolojik yanıt sağlamışlar. Klinik yanıt sağlanan tüm hastalar 14.ve 28. günde hayatta kalmış ancak araştırmacılar daha geniş prospektif çalışmalarla sonuçların doğrulanması gerektiğini belirtmişler (258). Khawcharoenporn ve arkadaşları Ocak 2009-Aralık 2012 yılları arasında 236 yetişkin *A.baumannii* 'nin etken olduğu pnömonili hastaları incelemişler. Hastaların %55'inde VİP olup izolatların hiçbirinde tigesiklin ve kolistin direnci saptanmamış. Hastalara kolistin-tigesiklin, kolistin-yüksek doz sulbaktam,

kolistin-yüksek doz meropenem tedavi kombinasyonları uygulanmış olup 28 günlük hayatta kalma oranında bu üç rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (259). Park ve arkadaşları Haziran 2013- Ocak 2020 yılları arasında Kore’de karbapenem dirençli *A.baumannii* pnömonisi olan hastaları incelemişler. Hastaların tamamı nozokomiyal pnömoni olup %31’i VIP tanısı almış. 66 hastaya meropenem-kolistin, 24 hastaya meropenem-tigesiklin tedavisi vermişler. Kolistin alan grupta nefrotoksisite atakları daha yüksek olmakla birlikte 28 günlük mortalite oranında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (260). Ungthammakhun ve arkadaşları Temmuz 2016-Eylül 2017 yılları arasında 182 YİD *A.baumannii* ‘nin etken olduğu pnömonili hastalarının tedavilerini değerlendirmişler. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu MV’de takip edilmiş. 92 hastaya meropenem-kolistin, 90 hastaya meropenem-6 gr sulbaktam tedavisi verilmiş. Her iki tedavi kolunda 7,14 ve 28. günlerdeki mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmemiş (261). Momenzadeh ve arkadaşlarının karbapenem dirençli *A.baumannii*’nin etken olduğu VIP’lilerde yaptığı çalışmada kolistin-meropenem tedavisi alan 29 hasta ve kolistin-levofloksasin alan 26 hasta karşılaştırılmış, her iki grupta da mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiş (262). Karbapenem dirençli *A.baumannii* tedavisinde IDSA rehberi önerilerine bakıldığında standart antibiyotik rejimi olmadığı belirtilmektedir. Tedavinin mümkün olduğunca en az iki aktif ajanla kombinasyon şeklinde uygulanması, kombinasyonun bileşeninde duyarlılığına bakılmaksızın yüksek doz sulbaktamın (6-9 gr) yer alması önerilmektedir. Karbapenem dirençli *A.baumannii* tedavisinde polimiksinlerin en az bir başka ajanla kombinasyon halinde kullanılabileceği belirtilirken yüksek doz uzun infüzyon şeklinde meropenem veya imipenem-silastatin önerilmemektedir (237). Literatürde yapılan çalışmalar, güncel rehber önerileri ve bizim çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarında standart ve etkili tedavi rejimi olmayıp bu enfeksiyonların tedavisi oldukça güçtür. Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan antibiyotik grubu karbapenemler, ikinci sıklıkta ise polimiksin grubudur. Tedavi seçimi hastanelerin kendi epidemiyolojik verileri ve ulaşılabilir antibiyotikler göz önüne alınarak rehberler eşliğinde uygulanmalıdır.

Çalışmamızda 27 hastaya sistemik tedaviye ek olarak inhaler tedavi de verilmiştir. İnhalasyon tedavisi eklenen grubun 14 ve 28 günlük mortalite oranları tek başına

sistemik tedavi alanlara göre farklı değildi. Literatürde bu bulgumuzu destekleyen çok sayıda çalışma yer almaktadır. Demirdal ve arkadaşları Ocak 2013-Aralık 2014 yılında retrospektif olarak *A.baumannii*'nin etken olduğu nozokomiyal pnömonili hastaları incelemişler. Çalışmada sistemik kolistin alan 80 hasta ile sistemik ve inhaler alan 43 hasta karşılaştırılmış. 30 günlük mortaliteye bakıldığında sistemik ve inhaler kolistin alan grupla sadece sistemik kolistin alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (263). Almangur ve arkadaşları *A.baumannii*'nin de etken olarak bulunduğu 86 VİP hastasını incelemiş. Çalışmada inhaler tedavi çoğunlukla sistemik tedaviyle birlikte uygulanmış. İnhaler tedavi alan hastalarda %59 olumlu klinik sonuç ve %34 oranında olumlu mikrobiyolojik yanıt alınmış (264). İnhalasyon tedavisi için rehber önerilerine bakıldığında karbapenem dirençli *A.baumannii*'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde nebülize antibiyotikler önerilmemektedir (237). Çalışmamız rehber önerilerini destekler niteliktedir ve inhalasyon tedavisinin *A.baumannii* 'nin etken olduğu VİP hastalarında mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır. Çalışmamızda 43 hastada mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmış, 31 hastada sağlanamamıştır. 35 hastanın ise kontrol kültürleri alınamamıştır. Mikrobiyolojik kür sağlanan hastaların 14 günlük ve 28 günlük mortalitesi kür sağlanamayan hastalara göre daha düşüktür.

Zalts ve arkadaşları karbapenem dirençli *A.baumannii*'nin etken olduğu VİP hastalarını değerlendirdikleri çalışmada 98 hastayı incelemişler. Hastaların 32'sine ampisilin sulbaktam, 66'sına kolistin tedavisi verilmiş. Her iki kolda klinik iyileşme oranları benzer olmakla birlikte kolistin kolunda daha yüksek mikrobiyolojik başarısızlık oranı saptanmış ve bu durum 30 günlük mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (265). Kato ve arkadaşlarının MRSA'nın etken olduğu pnömoni hastalarını değerlendirdikleri meta-analizde 1239 hastayı içeren 7 randomize kontrollü çalışma ve 6125 hastayı içeren 8 retrospektif kohort veya vaka kontrol çalışma incelenmiş, vankomisine karşı linezolid tedavisi karşılaştırılmıştır. 622 hasta vankomisin alırken 617 hasta linezolid tedavisi almış. Linezolid kolunda anlamlı düzeyde daha yüksek mikrobiyolojik iyileşme ve klinik iyileşme sağlanmış (266). Pasichnikov ve arkadaşlarının akut obstruktif piyenolenfrit hastalarında ampirik antibiyotik seçeneklerinin değerlendirdiği çalışmada seftazidim ve ciprofloksasin karşılaştırılmış ve toplam 241 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Seftazidim kolunda

ciprofloksasin koluna göre daha yüksek mikrobiyolojik iyileşme oranı ve bunun sonucunda daha yüksek klinik iyileşme sağlanmış (267). Chuang ve arkadaşları vankomisine dirençli enterokokal bakteriyeminin tedavisinde daptomisine karşı linezolidi karşılaştırdıkları meta-analizde daptomisin daha yüksek mortalite ve daha düşük mikrobiyolojik tedavi oranıyla ilişkili olarak bulunmuş (268). Literatürde farklı enfeksiyon tablolarında mikrobiyolojik kür sağlanan hastalarda klinik iyileşmenin daha fazla olduğunu veya mortalitenin azaldığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız da bu anlamda literatürü destekler niteliktedir.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın en göze çarpan kısıtlılığı retrospektif olarak planlanmasıdır. Fakat bu hasta grubunda prospektif klinik çalışma planlamak zordur ve bu nedenle retrospektif veriler çok kıymetlidir. Diğer bir kısıtlılığımız uygulanan antibiyotiklerin kümülatif dozlarının hesaplanarak incelemeye dahil edilmemesidir. Bu kısıtlılıkların yanında çalışmamızın birçok güçlü yanı vardır. Öncelikle literatürle karşılaştırıldığında değerlendirdiğimiz hasta sayısı oldukça yüksektir ve bu anlamda değerlidir. Bir diğer güçlü yanımız çalışma dahil etme ve hariç tutma kriterlerimiz çok kapsamlıdır ve yalnızca *A.baumannii*'nin etken olduğu VIP hastaları değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve mikrobiyolojik parametreleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları olmak üzere birçok faktör kapsamlı olarak incelenmiş ve mortaliteye etki eden risk faktörleri tek ve çok değişkenli regresyon analizi ile sunulmuştur. Bu anlamda oldukça kapsamlı çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Son olarak mortaliteye etki eden risk faktörleri ve mortalite predikte edici biyobelirteçlerin bir arada sunulmasının da önemli olduğunu düşünüyoruz.

7. SONUÇLAR, ÖNERİLER

Çalışmamızda *A.baumannii*'ye bağlı gelişen VIP'lerde klinik, mikrobiyolojik ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiş olup sonuca etki eden faktörler belirlenmiştir.

- Çalışmamızda 14 günlük mortalite oranı %44, 28 günlük mortalitesi ise %56'dır.
- Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $66,13 \pm 14,85$ yıl olup yaşın artması hem 14 günlük hem de 28 günlük mortaliteyi artırmaktadır.
- Hastaların 82 tanesinin komorbid hastalığı mevcuttur (%75). Komorbid hastalıkların alt gruplarına baktığımızda 22 hastanın kronik akciğer hastalığı (%20,1), 67 hastanın kronik kalp hastalığı (%61,1), 7 hastanın kronik böbrek yetmezliği (%6,4), 26 hastanın diyabetes mellitusu (%23,8), 28 hastanın immünsüpresif hastalığı (%25,6), 2 hastanın romatolojik hastalığı (%1,8) mevcuttur.
- Tek değişkenli analizde erkek cinsiyet, altta yatan kronik akciğer hastalığı, immünsüpresif hastalık ve steroid kullanımı 14 günlük mortalite riskini artıran faktörlerdir.
- Tek değişkenli analizde 28 günlük mortaliteyi artıran risk faktörleri komorbid hastalık varlığı, altta yatan kronik akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı ve steroid kullanımıdır.
- Travma nedeniyle kabul edilen hastaların 14 ve 28 günlük mortalitesi dahili ve cerrahi sebeple kabul edilen hastaların mortalitesinden daha düşüktü. En yüksek dahili sebeple yatan hastalardaydı.
- Tanı esnasında septik şok varlığı hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitesi olan hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.
- APACHE II ve SOFA skorunun artması hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitesi olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti.
- Yatış tanısı COVID-19 olan hastaların 14 ve 28 günlük mortalitesi anlamlı derecede daha yüksekti.

- Alınan solunum yolu örneklerindeki direnç profilinde beta laktam ve kinolon grubu %99 oranında yüksek dirence sahiptir. Amikasin direnci %54, kolistin direnci %8,7 olarak saptandı.
- Çalışmamızda 109 hastanın 39'unda *A.baumannii* bakteriyemisi gelişmiş olup hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalite ile ilişkili değildi.
- Tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. gününde bakılan kan parametrelerinden pH düzeyi hem 14 hem de 28 günlük mortalitesi olan hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü.
- Tedavi öncesi ve tedavinin 3. günündeki kan laktat değeri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti.
- Tedavi öncesinde, 3. gününde ve tedavi sonunda bakılan kan pCO₂ değeri hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti.
- Tedavinin üçüncü günündeki ve tedavi sonundaki kan beyaz küre sayıları hem 14 hem de 28 günde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti
- Tedavi öncesinde bakılan CRP ve PCT düzeyinin ölen ve sağ kalan hastalar arasında fark bulunmazken tedavinin üçüncü gününde ve tedavinin sonunda bakılan düzeyleri sağ kalan hastalarda ölen hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptandı.
- Tedavi başlangıcında etkene yönelik ya da ampirik tedavi başlamanın tek değişkenli analizde hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitede anlamlı etkisi yoktur. Fakat çok değişkenli analizde etkene yönelik tedavi başlanan hastaların 14 günlük mortalitesi ampirik tedavi başlanana göre daha fazladır.
- Uygun tedavi başlanan hastalar ile uygun tedavi başlanmayan hastalar karşılaştırıldığında hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalite arasında fark yoktu.
- Başlangıç tedavisinde karbapenem almanın hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak farkı yoktu.

- 93 hastaya ikili kombinasyon, 15 hastaya üçlü kombinasyon tedavisi verilmiştir. İkili kombinasyonda en fazla karbapenem + kolistin / polimiksin b (68 hasta) kombinasyonu, ikinci sıklıkta karbapenem + amikasin (16 hasta) kombinasyonu verilmiştir. Üçlü kombinasyonda ise en fazla karbapenem + kolistin / polimiksin b kombinasyonuna (13 hasta) diğer antibiyotikler eklenmiştir.
- Kesin tedavide ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi almanın tek başına hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitede anlamlı etkisi yoktu.
- Çalışmada 27 hastaya inhaler tedavi verilmiş olup inhalasyon tedavisinin 14 ve 28 günlük mortalitede anlamlı etkisi yoktu.
- Çalışmaya alınan hastaların 43'ünde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmış olup bu hastaların mortalitesi yanıt sağlanmayan ve kontrol kültür alınmayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü.
- Çok değişkenli analizde 14 günlük mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri erkek cinsiyet, altta yatan kronik akciğer hastalığı, VİP esnasında yüksek APACHE II skoru, tedavi öncesinde lökosit sayısının ve glukoz değerinin yüksek olması, başlangıçta ampirik tedavi başlanamamaktır.
- Çok değişkenli analizde 28 günlük mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri VİP esnasında yüksek APACHE II skoru, tedavi öncesi laktat değerinin yüksek olmasıdır.
- Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında *A.baumannii* mevcut antibiyotiklere oldukça dirençlidir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda kolistin direnci gözlenmezken kolistin direnç oranı giderek artmaktadır. *A.baumannii* 'ye etkili tedavilere acil ihtiyaç vardır.
- Hali hazırda yeni ve etkili antibiyotik seçenekleri olmadığı ve mevcut antibiyotiklerle tedavi zor olduğundan *A.baumannii* 'nin yayılımını önlemek ve direnç oranını artırmamak için enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle dikkat edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanılması en akılcı çözümlerden birisidir.

8. KAYNAKLAR

1. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
2. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):888-906.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(5):e61-e111.
4. Guillaumet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(3):226-31.
5. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).
6. Juni E. Interspecies transformation of *Acinetobacter*: genetic evidence for a ubiquitous genus. *Journal of bacteriology*. 1972;112(2):917-31.
7. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(4):332-9.
8. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(12):1271-81.
9. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant *acinetobacter*. *Journal of global infectious diseases*. 2010;2(3):291.
10. Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi journal of biological sciences*. 2018;25(3):586-96.
11. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2003;24(4):284-95.
12. Kılınç O, Ece T, Arman D, et al. Türk Toraks Derneği erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derg*. 2009;10(Suppl 6):1-24.

13. Türk Toraks Derneği. Erişkinlerde hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2018. <https://toraks.org.tr/> adresinden 28/09/2023 tarihinde erişilmiştir.
14. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: a prospective study based on genomic DNA analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(5):1647-55.
15. Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1562-71.
16. Rello J. Bench-to-bedside review: therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Critical Care*. 2004;9(3):1-7.
17. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK. Survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*. 2014;370(26):2542-3.
18. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American journal of infection control*. 2012;40(5):396-407.
19. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *American journal of infection control*. 2010;38(2):95-104. e2.
20. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2017;36:1999-2006.
21. Corrado RE, Lee D, Lucero DE, Varma JK, Vora NM. Burden of adult community-acquired, health-care-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: New York City, 2010 to 2014. *Chest*. 2017;152(5):930-42.
22. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Descriptive epidemiology and outcomes of nonventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the United States, 2012–2019. *Critical care medicine*. 2022;50(3):460.
23. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(8):665-71.

24. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(Supplement_1):S120-S5.
25. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012;33(3):250-6.
26. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(Supplement_1):S81-S7.
27. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020;41(1):1-18.
28. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Microbiology, empiric therapy and its impact on the outcomes of nonventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the United States, 2014–2019. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(3):277-83.
29. Cakar A, Akyon Y, Gur D, et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2016;50(1).
30. Tigen ET, Dogru A, Unlu C, Gura M. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2014;67(1):5-8.
31. Inan A, Ozgultekin A, Akcay SS, et al. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul (2004–2010). *Japanese journal of infectious diseases*. 2012;65(2):146-51.
32. Hong H-L, Hong S-B, Ko G-B, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PloS one*. 2014;9(4):e95865.
33. Albert M, Williamson D, Muscedere J, et al. *Candida* in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebocontrolled pilot trial (CANTREAT study). *Critical Care*. 2014;18:1-182.
34. Griffin M, Kosmisky DE, Templin MA, et al. Antifungal use in immunocompetent, critically ill patients with pneumonia does not improve clinical outcomes. *Heart & Lung*. 2016;45(6):538-43.

35. Chastre J, Luyt C-E. Does this patient have VAP? *Intensive care medicine*. 2016;42(7):1159-63.
36. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(7):867-903.
37. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *Journal of critical care*. 2010;25(1):62-8.
38. Carraro E, Cook C, Evans D, et al. Lack of added predictive value of portable chest radiography in diagnosing ventilator-associated pulmonary infection. *Surgical Infections*. 2014;15(6):739-44.
39. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(Supplement_1):S59-S66.
40. Wang G, Ji X, Xu Y, Xiang X. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Critical Care*. 2016;20:1-10.
41. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
42. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(1).
43. Waters B, Muscedere J. A 2015 update on ventilator-associated pneumonia: new insights on its prevention, diagnosis, and treatment. *Current infectious disease reports*. 2015;17:1-9.
44. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine*. 2007;35(9):2064-70.
45. Kumar A, Lodha R. Biomarkers for diagnosing ventilator associated pneumonia: Is that the way forward? *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85:411-2.
46. Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 Participates in Transcriptional Activation of the C-reactive Protein Gene by Interleukin-6 (*). *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(16):9503-9.
47. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*. 2001;38(2-3):189-97.

48. Sotillo-Díaz J, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez J, Sancho-González M, Guerrero-Sanz J. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2014;38(6):337-46.
49. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(10).
50. Ventilator Associated Event (VAE) 2023. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final_adresinden_03/10/2023_tarihinde_erisilmistir.
51. Klein Klouwenberg PM, van Mourik MS, Ong DS, et al. Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(8):947-55.
52. Lilly CM, Landry KE, Sood RN, et al. Prevalence and test characteristics of national health safety network ventilator-associated events. *Critical care medicine*. 2014;42(9):2019-28.
53. Kollef M. Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation-of-ventilator-associated-pneumonia_adresinden_03/10/2023_tarihinde_erisilmistir.
54. Kutti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *Journal of critical care*. 2008;23(1):91-100.
55. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK, Group CCCT. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *Journal of critical care*. 2012;27(3):322. e7-. e14.
56. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e202899-e.
57. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive care medicine*. 2020;46:225-35.
58. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(10):774-80.

59. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(3):787-93.
60. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(7):1404-17.
61. Klompas M. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults> adresinden 04/10/2023 tarihinde erişilmiştir.
62. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2013;8(4):1297-371.
63. Luyt C-E, Combes A, Trouillet J-L, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011;32(2):181-7.
64. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):819-27.
65. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(6):687-713.
66. Rochwerg B, Granton D, Wang D, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2019;45:563-72.
67. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX, et al. High-flow nasal cannula in the immediate postoperative period: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;158(5):1934-46.
68. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2020;324(1):57-67.
69. David-Joao PG, Guedes MH, Rea-Neto A, de Oliveira Chaiben VB, Baena CP. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2019;49:84-91.

70. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2021;9(12):1387-95.
71. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Critical care medicine*. 2018;46(6):850-9.
72. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Executive summary: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical care medicine*. 2018;46(9):1532-48.
73. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine*. 2013;41(9):S30-S8.
74. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(25):1864-9.
75. Lellouche F, Mancebo J, Joliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(8):894-900.
76. Zang K, Chen B, Wang M, et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: a meta-analysis. *Nursing in critical care*. 2020;25(6):360-7.
77. Wang L, Li X, Yang Z, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(1):CD009946.
78. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;12(12):CD008367.
79. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive care medicine*. 2018;44:1017-26.
80. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition*. 2019;38(1):48-79.
81. Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care*. 2010;55(4):467-74.

82. Bos LD, Stips C, Schouten LR, et al. Selective decontamination of the digestive tract halves the prevalence of ventilator-associated pneumonia compared to selective oral decontamination. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1535-7.
83. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: a randomized clinical trial. *Jama*. 2018;320(20):2087-98.
84. Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2020;29(155).
85. Damas P, Fripiat F, Ancion A, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning. *Critical care medicine*. 2015;43(1):22-30.
86. Chorath K, Hoang A, Rajasekaran K, Moreira A. Association of early vs late tracheostomy placement with pneumonia and ventilator days in critically ill patients: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2021;147(5):450-9.
87. Alkhawaja S, Martin C, Butler RJ, Gwadry-Sridhar F. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(8).
88. Liu Y, Wang Y, Zhang B, Wang J, Sun L, Xiao Q. Gastric-tube versus post-pyloric feeding in critical patients: a systematic review and meta-analysis of pulmonary aspiration-and nutrition-related outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(9):1337-48.
89. Hua F, Xie H, Worthington H, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016 ;10(10):CD008367
90. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;326(11):1024-33.
91. Philippart F, Gaudry S, Quinquis L, et al. Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(6):637-45.
92. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *Jama*. 2008;300(7):805-13.

93. Dat VQ, Minh Yen L, Thi Loan H, et al. Effectiveness of continuous endotracheal cuff pressure control for the prevention of ventilator-associated respiratory infections: An open-label randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(10):1795-803.
94. Marjanovic N, Boisson M, Asehnoune K, et al. Continuous pneumatic regulation of tracheal cuff pressure to decrease ventilator-associated pneumonia in trauma patients who were mechanically ventilated: the AGATE multicenter randomized controlled study. *Chest*. 2021;160(2):499-508.
95. Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2006;10:1-12.
96. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NK, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(Supplement 4):S280-S8.
97. Pallotto C, Fiorio M, De Angelis V, et al. Daily bathing with 4% chlorhexidine gluconate in intensive care settings: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(6):705-10.
98. Beijerinck M. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. *Versl Koninklijke Akad Wetensch Amsterdam*. 1911;19:1092-103.
99. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(3):538-82.
100. Brisou J, editor Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group. *Annales de l'Institut Pasteur*; 1954.
101. Baumann P, Doudoroff M, Stanier R. A study of the *Moraxella* group II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *Journal of bacteriology*. 1968;95(5):1520-41.
102. Buchanan RE, Gibbons NE, Cowan S. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 8th Edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 1974.
103. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(2):106-19.
104. Adewoyin MA, Okoh AI. The natural environment as a reservoir of pathogenic and non-pathogenic *Acinetobacter* species. *Reviews on environmental health*. 2018;33(3):265-72.
105. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal

- of *Acinetobacter pittii* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Research in microbiology*. 2011;162(4):393-404.
106. Chiang M-C, Kuo S-C, Chen S-J, et al. Clinical characteristics and outcomes of bacteremia due to different genomic species of *Acinetobacter baumannii* complex in patients with solid tumors. *Infection*. 2012;40:19-26.
 107. Chuang Y-C, Sheng W-H, Li S-Y, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(3):352-60.
 108. Ayobami O, Willrich N, Suwono B, Eckmanns T, Markwart R. The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9:1-10.
 109. Hung Y-T, Lee Y-T, Huang L-J, et al. Clinical characteristics of patients with *Acinetobacter junii* infection. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2009;42(1):47-53.
 110. James DH, Alois NP, Susan HI, Spinney B. The Ecology, Biology and Pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: An Overview. *Microbes and environments*. 2011;26(2):101-12.
 111. Woodford N, Tierno Jr PM, Young K, Tysall L, Palepou M-FI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(12):4793-9.
 112. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralblatt für Bakteriologie: international journal of medical microbiology*. 1993;279(4):544-52.
 113. Esen N. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2017; 1916-23. p.
 114. Houang ET, Chu Y, Leung C, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39(1):228-34.
 115. Berg DE, Hershow RC, Ramirez CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;21(3):588-93.
 116. 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. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(2):685-6.
117. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhories H, Joly-Guillou M-L. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(10):e802-e5.
 118. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(4):546-50.
 119. Richards A, Abu Kwaik Y, Lamont R. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Molecular oral microbiology*. 2015;30(1):2-15.
 120. Getchell-White SI, Donowitz LG, Groschel DH. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1989;10(9):402-7.
 121. Towner K. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*. 2009;73(4):355-63.
 122. Towner K. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp: Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *Journal of Medical Microbiology*. 1997;46(9):721-46.
 123. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR, System NNIS. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987–1996. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(5):1133-7.
 124. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, 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, 2011–2014. *infection control & hospital epidemiology*. 2016;37(11):1288-301.
 125. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(9):2941-5.
 126. Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al. VEB-1 extended-spectrum β -lactamase–producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(8):1214.
 127. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(10):3623-7.

128. Leung W-S, Chu C-M, Tsang K-Y, Lo F-H, Lo K-F, Ho P-L. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*. 2006;129(1):102-9.
129. Anstey N, Currie B, Withnall K. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the Northern Territory of Australia. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;14(1):83-91.
130. Control CfD, Prevention. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured US service members, 2002-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2004;53(45):1063-6.
131. Lindberg RB, Wetzler TF, Marshall JD, Newton A, Strawitz JG, Howard JM. The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement: a study of the Korean battle casualty. *Annals of surgery*. 1955;141(3):369.
132. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenthal DR, Tong MJ. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clinical infectious diseases*. 2006;43(3):383-4.
133. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed US military personnel. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(1):376-8.
134. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, 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(5):1136-40.
135. Öncül O, Keskin Ö, Acar H, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *Journal of Hospital Infection*. 2002;51(1):47-51.
136. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS microbiology reviews*. 2013;37(2):130-55.
137. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. *Antibiotics*. 2020;9(3):119.
138. Smith SG, Mahon V, Lambert MA, Fagan RP. A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. *FEMS microbiology letters*. 2007;273(1):1-11.
139. Lee M-F, Peng C-F, Hsu H-J, Chen Y-H. Molecular characterisation of the metallo- β -lactamase genes in imipenem-resistant Gram-negative bacteria from a university hospital in southern Taiwan. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(6):475-80.

140. Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PloS one*. 2012;7(4):e33073.
141. Zhang X, Yang T, Cao J, Sun J, Dai W, Zhang L. Mucosal immunization with purified OmpA elicited protective immunity against infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial pathogenesis*. 2016;96:20-5.
142. Erridge C, Moncayo-Nieto OL, Morgan R, Young M, Poxton IR. *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling. *Journal of medical microbiology*. 2007;56(2):165-71.
143. Lee C-R, Hun Lee J, Chul Jeong B, Hee Lee S. Lipid a biosynthesis of multidrug-resistant pathogens-a novel drug target. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(36):6534-50.
144. McQueary CN, Kirkup BC, Si Y, et al. Extracellular stress and lipopolysaccharide modulate *Acinetobacter baumannii* surface-associated motility. *Journal of microbiology*. 2012;50:434-43.
145. Lin L, Tan B, Pantapalangkoor P, et al. Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *mBio*. 2012;3(5):e00312-12.
146. Koeleman JG, van der Bijl MW, Stoof J, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Antibiotic resistance is a major risk factor for epidemic behavior of *Acinetobacter baumannii*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(5):284-8.
147. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infection and immunity*. 2010;78(9):3993-4000.
148. Geisinger E, Isberg RR. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS pathogens*. 2015;11(2):e1004691.
149. Liou M-L, Soo P-C, Ling S-R, Kuo H-Y, Tang CY, Chang K-C. The sensor kinase BfmS mediates virulence in *Acinetobacter baumannii*. *journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014;47(4):275-81.
150. Kulp A, Kuehn MJ. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annual review of microbiology*. 2010;64:163-84.
151. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2010;74(1):81-94.
152. Jun SH, Lee JH, Kim BR, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane vesicles elicit a potent innate immune response via membrane proteins. *PloS one*. 2013;8(8):e71751.
153. Rumbo C, Fernández-Moreira E, Merino M, et al. Horizontal transfer of the OXA-24 carbapenemase gene via outer membrane vesicles: a new mechanism of dissemination

- of carbapenem resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(7):3084-90.
154. Camarena L, Bruno V, Euskirchen G, Poggio S, Snyder M. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA-sequencing. *PLoS pathogens*. 2010;6(4):e1000834.
 155. Flores-Díaz M, Monturiol-Gross L, Naylor C, Alape-Girón A, Flieger A. Bacterial sphingomyelinases and phospholipases as virulence factors. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016;80(3):597-628.
 156. Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2012;2:151.
 157. Saha R, Saha N, Donofrio RS, Bestervelt LL. Microbial siderophores: a mini review. *Journal of basic microbiology*. 2013;53(4):303-17.
 158. Gaddy JA, Arivett BA, McConnell MJ, López-Rojas R, Pachón J, Actis LA. Role of acinetobactin-mediated iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice. *Infection and immunity*. 2012;80(3):1015-24.
 159. Ali HM, Salem MZ, El-Shikh MS, Megeed AA, Alogaibi YA, Talea IA. Investigation of the virulence factors and molecular characterization of the clonal relations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of AOAC International*. 2017;100(1):152-8.
 160. Johnson TL, Waack U, Smith S, Mobley H, Sandkvist M. *Acinetobacter baumannii* is dependent on the type II secretion system and its substrate LipA for lipid utilization and in vivo fitness. *Journal of bacteriology*. 2016;198(4):711-9.
 161. Korotkov KV, Sandkvist M, Hol WG. The type II secretion system: biogenesis, molecular architecture and mechanism. *Nature Reviews Microbiology*. 2012;10(5):336-51.
 162. Weber BS, Miyata ST, Iwashiki JA, Mortensen BL, Skaar EP, Pukatzki S, et al. Genomic and functional analysis of the type VI secretion system in *Acinetobacter*. *PloS one*. 2013;8(1):e55142.
 163. Bentancor LV, Camacho-Peiro A, Bozkurt-Guzel C, Pier GB, Maira-Litrán T. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of bacteriology*. 2012;194(15):3950-60.
 164. Russo TA, MacDonald U, Beanan JM, et al. Penicillin-binding protein 7/8 contributes to the survival of *Acinetobacter baumannii* in vitro and in vivo. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(4):513-21.

165. Sechi LA, Karadenizli A, Deriu A, et al. PER-1 type beta-lactamase production in *Acinetobacter baumannii* is related to cell adhesion. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2004;10(6):BR180-4.
166. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(2):91-102.
167. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiology*. 2009;4(3):273-8.
168. Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*. 2014;37(2):119-27.
169. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):409-47.
170. Lee C-R, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:55.
171. Kabbaj H, Seffar M, Belefquih B, et al. Prevalence of metallo- β -lactamases producing *Acinetobacter baumannii* in a Moroccan hospital. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013:1-3.
172. Trebosc V, Gartenmann S, Tötzl M, et al. Dissecting colistin resistance mechanisms in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *MBio*. 2019;10(4):10.1128/mbio. 01083-19.
173. Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, et al. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klimik Derg*. 2009;22(2):48-51.
174. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*. 2014;71(3):292-301.
175. A Evans B, Hamouda A, GB Amyes S. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(2):223-38.
176. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18(3):268-81.
177. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2014;11:33-9.

178. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(5):9654-92.
179. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*. 1980;289(1036):321-31.
180. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(1):161-82.
181. Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clinical microbiology and infection*. 2006;12(2):123-30.
182. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8(1):71-93.
183. Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R. A structure-based classification of class A β -lactamases, a broadly diverse family of enzymes. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(1):29-57.
184. Lin M-F, Lan C-Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2014;2(12):787.
185. Jamal S, Al Atrouni A, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Osman M. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*, with a special focus on its epidemiology in Lebanon. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2018;15:154-63.
186. Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. *Future microbiology*. 2011;6(4):407-22.
187. Hamouda A, Amyes SG. Novel gyrA and parC point mutations in two strains of *Acinetobacter baumannii* resistant to ciprofloxacin. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;54(3):695-6.
188. Çiftci İh, Aşık G. *Acinetobacter Baumannii*'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. *Ankem Derg*. 2011;25(3):196-207.
189. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2012;19(3):137-148.
190. Demirdal T. *Acinetobacter* Enfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç. *Flora*. 2010;15(4):137-46.

191. Gallego L, Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *Journal of medical microbiology*. 2001;50(1):71-7.
192. Zhu J, Wang C, Wu J, Jiang R, Mi Z, Huang Z. A novel aminoglycoside-modifying enzyme gene *aac* (6')-Ib in a pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *Journal of Hospital Infection*. 2009;73(2):184-5.
193. Ploy M-C, Giamarellou H, Bourlioux P, Courvalin P, Lambert T. Detection of *aac* (6')-I genes in amikacin-resistant *Acinetobacter* spp. by PCR. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(12):2925-8.
194. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(12):3375-80.
195. Su X-Z, Chen J, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. AbeM, an H⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(10):4362-4.
196. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the *tet* (A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52(3):477-80.
197. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS microbiology reviews*. 1996;19(1):1-24.
198. Guardabassi L, Dijkshoorn L, Collard J-M, Olsen J, Dalsgaard A. Distribution and in-vitro transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic *Acinetobacter* strains. *Journal of medical microbiology*. 2000;49(10):929-36.
199. Ribera A, Ruiz J, Vila J. Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(7):2310-2.
200. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(4):587-99.
201. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(7):1607-15.
202. Lin M-F, Lin Y-Y, Lan C-Y. Contribution of EmrAB efflux pumps to colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiology*. 2017;55:130-6.
203. Sheck EA, Edelstein MV, Sukhorukova MV, Ivanchik NV, Skleenova EY, Dekhnich AV, et al. Epidemiology and genetic diversity of colistin nonsusceptible nosocomial

- Acinetobacter baumannii strains from Russia for 2013-2014. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2017;2017.
204. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 1995;16(1):61-93.
 205. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by Acinetobacter baumannii in intubated patients: a matched cohort study. *Critical care medicine*. 2003;31(10):2478-82.
 206. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(3):690-7.
 207. Chen H-P, Chen T-L, Lai C-H, Fung C-P, Wong W-W, Yu K-W, et al. Predictors of mortality in Acinetobacter baumannii bacteremia. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2005;38(2):127-36.
 208. Guo N, Xue W, Tang D, Ding J, Zhao B. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii complex in a hospital of Northern China. *American journal of infection control*. 2016;44(4):e37-e9.
 209. Rizos I, Papathanasiou S, Rigopoulos A, Barbetseas J, Stefanadis C, Tsiodras S. Prosthetic valve endocarditis due to Acinetobacter spp: a rare case and literature review. *The American journal of the medical sciences*. 2007;333(3):197-9.
 210. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to Acinetobacter: case report and review. *Clinical infectious diseases*. 1992;14(5):1145-8.
 211. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Annals of internal medicine*. 1993;119(7_Part_1):560-7.
 212. Korinek A-M, Baugnon T, Golmard J-L, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2008;62:SHC-532-SHC-9.
 213. Maradona J, Asensi V, Cartón J, Pérez F, Blanco A, Arribas J. Postsurgical meningitis caused by Acinetobacter baumannii: study of 22 cases and review of the literature. *Revista Clinica Espanola*. 2001;201(9):497-500.
 214. Chang W, Lu C, Huang C, Chuang Y. Community-acquired Acinetobacter meningitis in adults. *Infection*. 2000;28:395-7.

215. Chen H-P, Lai C-H, Chan Y-J, Chen T-L, Liu C-Y, Fung C-P, et al. Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(9):669-75.
216. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(8):1218.
217. Sinha N, Niazi M, Lvovsky D. A fatal case of multidrug resistant *acinetobacter* necrotizing fasciitis: the changing scary face of nosocomial infection. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2014;2014.
218. Chiang WC, Su CP, Hsu CY, Chen SY, Chen YC, Chang SC, et al. Community-acquired bacteremic cellulitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2003;102(9):650-2.
219. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(6):848-54.
220. Lau S-M, Peng M-Y, Chang F-Y. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2004;37(3):185-91.
221. Corrigan K, Harmis N, Willcox M. Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea*. 2001;20(5):463-6.
222. Mark DB, Gaynon MW. Trauma-induced endophthalmitis caused by *Acinetobacter anitratus*. *British Journal of Ophthalmology*. 1983;67(2):124-6.
223. Miller J. *Acinetobacter* as a causative agent in preseptal cellulitis. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*. 2005;76(3):176-80.
224. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*. 1996;15:533-44.
225. Dandecha P, Sangthawan P. Peritonitis in acute peritoneal dialysis in a university hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2002;85(4):477-81.
226. Kanafani ZA, Kanj SS. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention> adresinden 13/10/2023 tarihinde erişilmiştir.
227. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(1):79-84.

228. Oliveira M, Prado G, Costa SF, Grinbaum R, Levin A. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(6):1369-75.
229. Jung SY, Lee SH, Lee SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Critical Care*. 2017;21(1):1-15.
230. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(1):38-43.
231. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(1):10-39.
232. Zilberberg MD, Kollef MH, Shorr AF. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: a survey study. *Journal of hospital medicine*. 2016;11(1):21-6.
233. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis. *Advances in therapy*. 2020;37:1049-64.
234. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase-and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *International journal of antimicrobial agents*. 2019;53(2):177-84.
235. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(1):10.1128/aac. 01110-18.
236. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(10):10.1128/aac. 00954-17.

237. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2023.
238. Marchaim D, Kaye K. Nosocomial infections in the intensive care unit: Epidemiology and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/nosocomial-infections-in-the-intensive-care-unit-epidemiology-and-prevention> adresinden 23/10/2023 tarihinde erişilmiştir.
239. Dortch MJ, Fleming SB, Kauffmann RM, Dossett LA, Talbot TR, May AK. Infection reduction strategies including antibiotic stewardship protocols in surgical and trauma intensive care units are associated with reduced resistant gram-negative healthcare-associated infections. *Surgical infections*. 2011;12(1):15-25.
240. Hafiz TA, Alghamdi SS, Mubarak MA, et al. A two-year retrospective study of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* respiratory infections in critically ill patients: Clinical and microbiological findings. *Journal of Infection and Public Health*. 2023;16(3):313-9.
241. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2019;18:1-9.
242. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality. *Medicina*. 2019;55(2):49.
243. Özvatan T, Akalın H, Sınırtaş M, et al. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016;21(2):363-9.
244. Inchai J, Pothirat C, Bumroongkit C, Limsukon A, Khositsakulchai W, Liwsrisakun C. Prognostic factors associated with mortality of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of intensive care*. 2015;3:1-8.
245. Chaari A, Mnif B, Bahloul M, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *International Journal of infectious diseases*. 2013;17(12):e1225-e8.
246. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2010;69(4):849-54.

247. Tonacio A, Oliveira M, Malbouisson L, Levin A. Trauma is associated with a better prognosis in intensive care patients with *Acinetobacter* infections. *Infection*. 2014;42:89-95.
248. Almomani BA, McCullough A, Gharaibeh R, Samrah S, Mahasneh F. Incidence and predictors of 14-day mortality in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2015;9(12):1323-30.
249. Brotfain E, Borer A, Koyfman L, et al. Multidrug resistance *Acinetobacter* bacteremia secondary to ventilator-associated pneumonia: risk factors and outcome. *Journal of intensive care medicine*. 2017;32(9):528-34.
250. AliMohammadi A, Chezani-Sharahi N, Hezaveh ZA, Abbasi E, Shariati A, Ghaznavi-Rad E. The significant role of Carbapenems-resistant *Acinetobacter Baumannii* in mortality rate of patients with COVID-19. *Vacunas*. 2023;24(1):13-8.
251. Alenazi TA, Shaman MSB, Suliman DM, et al. The Impact of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Critically Ill Patients with or without COVID-19 Infection. *Healthcare*. 2023;11(4):487.
252. Niu H, Shen X, Liang H, et al. Risk factors for progression to bacteremia among patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in the Intensive Care Unit. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023;1-10.
253. Ju M-H, Yao Y-L, Du C-L, Chen S, Song Y-L. Subsequent multidrug-resistant bacteremia is a risk factor for short-term mortality of patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit: a multicenter experience. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(03):361-3.
254. Chang H-C, Chen Y-C, Lin M-C, et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(9):564-71.
255. Liu B, Li S, Li H-t, et al. Outcomes and prognostic factors of tigecycline treatment for hospital-acquired pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(4):0300060520910917.
256. Haliloglu M, Bilgili B, Haliloglu O, Yavuz DG, Cinel I. Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(06):567-74.
257. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter*

- baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(1):22-32.
258. Assimakopoulos SF, Karamouzou V, Lefkaditi A, et al. Triple combination therapy with high-dose ampicillin/sulbactam, high-dose tigecycline and colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a case series study. *Le infezioni in medicina*. 2019;27(1):11-6.
 259. Khawcharoenporn T, Pruetpongpan N, Tiamsak P, Rutchana-wech S, Mundy LM, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43(4):378-82.
 260. Park J-M, Yang K-S, Chung Y-S, et al. Clinical outcomes and safety of meropenem–colistin versus meropenem–tigecycline in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Antibiotics*. 2021;10(8):903.
 261. Ungthammakhun C, Vasikasin V, Changpradub D. Clinical outcomes of colistin in combination with either 6-g sulbactam or carbapenems for the treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia with high MIC to sulbactam, a prospective cohort study. *Infection and drug resistance*. 2019:2899-904.
 262. Momenzadeh M, Soltani R, Shafiee F, Hakamifard A, Pourahmad M, Abbasi S. The effectiveness of colistin/levofloxacin compared to colistin/meropenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a randomized controlled clinical trial. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2023;18(1):39.
 263. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2016;15:1-6.
 264. Almangour TA, Alenazi B, Ghonem L, Alhifany AA, Aldakheel BA, Alruwaili A. Inhaled colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A real-life experience in tertiary care hospitals in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(8):1009-13.
 265. Zalts R, Neuberger A, Hussein K et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intravenous ampicillin–sulbactam. *American journal of therapeutics*. 2016;23(1):e78-e85.

266. Kato H, Hagihara M, Asai N et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2021;24: 98-105.
267. Pasiechnikov S, Buchok O, Sheremeta R, Banyra O. Empirical treatment in patients with acute obstructive pyelonephritis. *Infectious Disorders-Drug Targets*. 2015;15(3):163-170.
268. Chuang Y-C, Wang J-T, Lin H-S, Chang S-C. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1): 1-10.



9. EKLER

Ek.1 İntihal Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

% **15**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



Ek.2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/314

22.06.2023

Sayın Doç. Dr. Fatih TEMOÇİN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Acinetobacter Baumannii'ye Bağlı Gelişen Ventilator İlişkili Pnömonilerde Klinik ve Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi ve Sonuç Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/200 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 21.06.2023 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırmanın yapılacağı yerlerdeki ilgili kurumlardan izin yazısı alınıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek.3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kurum İzni



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : E-15374210-811.99-2300126525
Konu : Çalışma İzni Hk.

15.11.2023

Sayın Sema ÜNAL

İlgi : 08.11.2023 tarihli dilekçe.

"Acinetobacter Baumannii'ye Bağlı Gelişen Ventilator İlişkili Pnömonilerde Klinik ve Mikrobiyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi ve Sonuca Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi" başlıklı çalışmanın hastanemizde yapılması Merkez Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür.
Bilgilerinize rica ederim

Prof. Dr. Davut GÜVEN
Merkez Müdürü