

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ACİNETOBACTER KOLONİZASYONU VE İNFEKSİYONUNUN, GÖĞÜS
HASTALIKLARI ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN PROGNOZU VE
HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. CEYDA YÜCEL DEMİRKIRAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA ERBOY

ZONGULDAK 2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ACİNETOBACTER KOLONİZASYONU VE İNFEKSİYONUNUN, GÖĞÜS
HASTALIKLARI ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN PROGNOZU VE
HASTANE İÇİ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

DR. CEYDA YÜCEL DEMİRKİRAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA ERBOY

ZONGULDAK 2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, üzerimde büyük emeği olan, hep yanımda olan ve uzmanlık eğitimim sonrasında da her an yanımda olacaklarını bildiğim başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma ERBOY'a, Prof. Dr. Müge Meltem TOR'a, Doç. Dr. Bülent ALTINSOY'a ve Prof. Dr. Figen ATALAY'a,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesini yürüten Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Füzünan KÖKTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bana hep destek olan, her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve her zaman yanlarında olacağım Uzm. Dr. Oytun AYDOĞAN'a ve Uzm. Dr. Susamber DİK ALTINTAŞ'a,

Yıllarca birlikte çalıştığım Göğüs Hastalıkları servisi, Solunumsal yoğun bakım ünitesi, Bronkoscopi ünitesi, Göğüs Hastalıkları polikliniği ve Uyku laboratuvarında görev yapan, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma, halen birlikte görev yaptığım asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili annem Nurhan YÜCEL'e, babam İsmail YÜCEL'e ve ağabeyim Burak Cem YÜCEL'e

Bu zorlu süreçte desteğini her zaman hissettiğim, deneyimlerini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Op. Dr. Engin Denizhan DEMİRKIRAN'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceyda YÜCEL DEMİRKIRAN

Zonguldak, 2020

ÖZET

Ceyda Yücel Demirkıran, Acinetobacter Kolonizasyonu ve İnfeksiyonunun, Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Yatan Hastaların Prognozu ve Hastane İçi Mortalite Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020

Amaç: Bu çalışmada, alt solunum yolundan alınan örneklerde Acinetobacter etkeni üremesi olan hastalarda seçilmiş parametrelerin mortalite üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2015-05.03.2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan ve balgam, trakeal aspirat veya bronş lavaj kültüründe Acinetobacter üremesi olan 173 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. 22 hasta çeşitli sebeplerle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 152 vakanın bilgilerine ulaşıldı. Mortaliteyi etkileyebilecek klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Hastalar yatış sürecinde hayatını kaybeden ve taburcu edilen olmak üzere gruplandırılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 107'si erkek (%70.4), 45'i kadın (%29.6) olmak üzere 152 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortancaları 77 (31-69) idi. Hastalardan 93'ünün (%61.1) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların %59.2'si (n=90) hastane yatışı sırasında hayatını kaybetti, %40.8'i (n=62) tedavisi tamamlanarak taburcu oldu. Hayatını kaybeden ve taburcu olan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.133$ ve $p=0.958$). Hastaların bir kısmının komorbid hastalıkları mevcuttu ancak gruplar arasında fark izlenmedi. 37 hastada (%24.3) Acinetobacter üremesi kolonizasyon olarak değerlendirildi. Hayatını kaybeden hastaların 8'inde (%8.9), taburcu olanların 29'unda (%46.8) Acinetobacter üremesi kolonizasyon olarak değerlendirildi. Gruplar arasında kolonizasyon açısından anlamlı fark görüldü ($p<0.001$). Hastaneye yatıştan itibaren üremenin olduğu ortalama gün değeri 9 (1-51)'du. 74 hastaya (%48.7) meropenem ve kolistin kombinasyon tedavisi uygulandı, antibiyotik seçimi açısından gruplar arasında

anlamli fark mevcuttu ($p=0.018$). Hastaların üreme olduğu dönemdeki vital değeri lerine bakıldı, sadece kalp tepe atımının hayatını kaybeden grupta taburcu olan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.002$). GKS'unun hayatını kaybedenlerde belirgin düşük, SOFA ve PSI skorlarının ise yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Tedavi sonrasında üre ve kreatinin değeri lerinin yükseldiği saptandı. Tedavi sonrası ürenin artışının, mortalite riskini 1.019 kat artırdığı ($p=0.003$) ve entübe olanların mortalite riskinin olmayanlara göre 7.252 kat fazla olduğu ($p=0.003$) bulundu. Dopamin ve noradrenalin alanlarda almayanlara göre mortalite riskinin daha fazla olduğu görüldü. Diğer değişkenler mortalite üzerine anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

Sonuç: Solunum yollarında *Acinetobacter* etkeni üremesi olan hastalarda mortaliteyle ilişkili olabileceği düşünölen belirli parametreler incelendi. Hastalığın kötü gidişatı, septik tabloya ilerleme, hipotansiyon ve verilen nefrotoksik tedavi üre yüksekliğine neden olmaktadır. Üre yüksekliği, entübasyon, dopamin ve noradrenalin kullanımının mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter, hastane kaynaklı pnömoni, kolistin, mekanik ventilasyon, mortalite*

ABSTRACT

Ceyda Yücel Demirkıran, The Effect of Acinetobacter Colonization and Infection on Prognosis and In-Hospital Mortality of Patients Hospitalized in the Pulmonary Diseases Unit, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, Medical Specialty Thesis, Zonguldak, 2020

Objective: In this study, it was aimed to determine the effect of selected parameters on mortality in patients with Acinetobacter growth in samples taken from the lower respiratory tract.

Materials and Methods: Between 01.01.2015-05.03.2019, the files of 173 patients hospitalized in Zonguldak Bülent Ecevit University Practice and Research Hospital Pulmonary Diseases service and intensive care unit and who had Acinetobacter growth in sputum, tracheal aspirate or bronchial lavage culture were analyzed retrospectively. 22 patients were excluded for various reasons. The data of 152 cases in total was reached. Clinical and laboratory parameters that may affect mortality were evaluated. The patients were grouped and compared, to be died during the hospitalization and discharged.

Findings: 152 patients (107 male (70.4%) and 45 female (29.6%)) were included in the study. The median age of all patients was 77 (31-69). 93 (61.1%) of the patients had history of smoking. 59.2% (n = 90) of the patients died during hospitalization, 40.8% (n = 62) of the patients were discharged after their treatment. When the patients who died and were discharged compared, there were no significant difference between the groups in age and gender (p = 0.133 and p = 0.958, respectively). Some of the patients had comorbid diseases, but there was no difference between the groups. Acinetobacter growth was evaluated as colonization in 37 patients (24.3%). Acinetobacter growth was evaluated as colonization in 8 (8.9%) patients who died and 29 (46.8%) patients who were discharged. There was a significant difference in colonization between the groups (p <0.001). The median day of growth since hospitalization was 9 (1-51). 74 patients (48.7%) received combination therapy of

meropenem and colistin, there was a significant difference between the groups in antibiotic selection ($p = 0.018$). The vital values of the patients at the time of growth were examined, it was seen that only the peak heart rate was higher in the group who died than the group discharged ($p = 0.002$). GCS was found to be significantly low and SOFA and PSI scores were high in those who lost their lives ($p < 0.001$). Urea and creatinine levels were found to be elevated after treatment. It was found that the increase of urea after treatment increased the mortality risk 1.019 times ($p = 0.003$) and in the intubated group, the mortality risk was 7.252 times higher ($p = 0.003$) than non-intubated ones. Mortality risk was higher in those who received dopamine and noradrenaline. Other variables were not found to be significant risk factors on mortality

Result: Certain parameters that are thought to be related to mortality in patients with *Acinetobacter* factor growth in the respiratory tract were examined. The poor course of the disease, progression to the septic state, hypotension and nephrotoxic treatment cause urea height. Urea height, intubation, dopamine and noradrenaline use were found to be associated with mortality.

Keywords: *Acinetobacter, colistin, hospital acquired pneumonia, mechanical ventilation, mortality*

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pnömoni Tanımı	2
2.2. Hastane Kaynaklı Pnömoni	3
2.2.1. Tanı ve epidemiyoloji	3
2.2.2. Patogenez	5
2.2.3. Risk faktörleri	6
2.2.4. Etiyoloji	9
2.2.5. Tanı	12
2.2.6. Tedavi	17
2.2.7. Korunma ve önleme	22
2.3. Acinetobacter	24
2.3.1. Taksonomi	24
2.3.2. Epidemiyoloji	25
2.3.3. Mikrobiyoloji	26
2.3.4. Patogenez	27
2.3.5. Klinik özellikler	29
2.3.6. Tanı	31
2.3.7. Direnç	31
2.3.8. Tedavi	33
2.3.9. Önleme ve kontrol	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	97



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
AF	Atriyal Fibrilasyon
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS/IDSA	Amerikan Toraks Derneği/ Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BK	Beyaz küre
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
ÇİD	Çoklu ilaç direnci
DM	Diabetes Mellitus
ETA	Endotrakeal aspirasyon
ETT	Endotrakeal tüp
FOB	Fiberoptik bronkoskopi
GKS	Glasgow Koma Skalası
HCAP	Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni
Hct	Hematokrit
Hgb	Hemoglobin
HKP	Hastane kaynaklı pnömoni
HT	Hipertansiyon
IMV	İnvaziv mekanik ventilatör
IV	İntravenöz
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPES/CPIS	Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru
KTA	Kalp tepe atımı
LDH	Laktat dehidrogenaz
MRSA	Metisiline dirençli s.aureus
MSSA	Metisiline duyarlı s.aureus
Na	Sodyum
NIMV	Noninvaziv mekanik ventilatör
OmpA	Dış membran protein A
PaO2	Parsiyel oksijen basıncı
PCT	Procalcitonin
PSB	Protect specimen brush/ Korumalı fırça yöntemi
PSI	Pneumonia Severity Index
Py	Paket-yıl
Sam	Ampisilin-sulbactam
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment/ Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
spO2	Kan oksijen saturasyonu
SS	Dakika solunum sayısı
STREM-1	Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 1'in çözünür formu
SVH	Serebrovasküler Hastalık
TA	Tansiyon
VİP	Ventilatörle ilişkili pnömoni
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLolar

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Pnömoni Risk Faktörleri	2
2	Pnömoni Sınıflandırılması	3
3	HKP Risk Faktörleri	7
4	HKP/VİP de mortaliteyi arttıran risk faktörleri	8
5	ÇİD patojenlere özgü risk faktörleri	8
6	HKP etkenlerinin spesifik risk faktörleri	11
7	Pnömoni tanı kriterleri	12
8	Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES/CIPS)	13
9	SOFA Skoru	14
10	HKP/VİP ayırıcı tanıları	17
11	HKP’de ampirik tedavi önerisi	19
12	VİP ampirik tedavi önerisi	19
13	Duyarlığı ve dirençleri belirlenmiş etkenlerin spesifik tedavi önerileri	20
14	HKP hastalarında ardışık tedavi seçenekleri	21
15	Acinetobacter cinsinin virölans faktörleri	27
16	Acinetobacter enfeksiyonu gelişimi için belirlenmiş risk faktörleri	28
17	Antibiyotiği inaktive eden enzimler ile gelişen direnç mekanizmaları	32
18	Bakterideki hedefe ulaşmanın azalması ile gelişen direnç	32
19	Hedefte veya hücre işlevlerinde değişiklik yapan mutasyonlar	33

20	Acinetobacter enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları	37
21	Hastaların demografik özelliklere göre dağılımı	40
22	Hastaların komorbid durumlarının dağılımı	42
23	Acinetobacter üremesi olan yöntemlerin ve kolonizasyonun dağılımı	44
24	Tedavide uygulanan antibiyoterapi dağılımı	45
25	Hastaların üreme olduğu sıradaki vital değerleri	45
26	Hastaların üreme olduğu sıradaki arteriyel kan gazı değerleri	46
27	Üreme olduğu dönemde skorlar	47
28	Hastaların laboratuvar sonuçları	48
29	Pozitif inotrop desteği alan hastaların dağılımı	49
30	Hastaların solunum desteği ihtiyaç dağılımı	50
31	Kolistin alan ve almayan grupların karşılaştırılması	52
32	Meropenem + kolistin kombinasyon tedavisi alan ve almayanlar grupların karşılaştırılması	53
33	Klinik değişkenlerin mortaliteye etkilerinin öngörülmesi için yapılan lojistik regresyon analiz sonuçları	54

1.GİRİŞ

Hastanın hastaneye yatışından itibaren 48 saat ve sonrasında gelişen, yatışı sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları hastane kaynaklı pnömoni (HKP) olarak tanımlanır. Hastane kaynaklı enfeksiyonları içinde en sık görüleni pnömonidir, hastane kaynaklı enfeksiyonların %15'inden sorumludur. Hastane kaynaklı pnömoni (HKP) yüksek morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. İlk 4 günde gelişen pnömoni erken pnömoni, 5. ve sonraki günlerde gelişen pnömoni geç pnömoni olarak tanımlanır. Geç dönemde gelişen HKP etiyolojisinde çoklu ilaç direnci (ÇİD) de gösterebilen patojenler bulunur, bu nedenle prognoz daha kötü seyreder, tedavi daha zordur ve tedavi maliyeti daha yüksektir. Ventilatrle ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakımdaki hastalarda ventilatr ilişkili olmayan pnömoni ve yoğun bakım dışı kliniklerdeki hastalarda gelişen pnömoni HKP'nin alt başlıklarıdır.

HKP'nin altın standart tanı yöntemi yoktur, klinik bulgular spesifik değildir ve tanı kısmen zor koyulur. Klinik ve radyoloji olarak şüphelenildiğinde mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tanı konulur.

Hastane kaynaklı pnömonilere en sık sebep olan mikroorganizmalar bakterilerdir. Özellikle HKP'nin geç döneminde, bizim kliniğimizde de olduğu gibi sık görülen mikroorganizmalardan biri Acinetobacter grubu mikroorganizmalardır. Acinetobacter türlerinin virölansı düşüktür ancak fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ilıman, tropik, nemli ve kuru ortamlara uyum sağlayabilmektedir. İnsanlarda Acinetobacter cildi, yaraları, solunum, idrar ve gastrointestinal yollarda kolonize olarak bulunabilmektedir. Sağlıklı kişilerin %25'inde deride kolonize halde bulunduğu düşünülmektedir. En sık ventilatr ilişkili pnömoniye ve kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olmaktadır. Çeşitli direnç geliştirme mekanizmaları sayesinde birçok antibiyotiğe direnç oluşturabilmektedirler ve enfeksiyon tedavisi zorlaşabilmektedir.

Çalışmamızda alt solunum yolundan alınan örneklerde Acinetobacter etkeni üremesi olan hastalarda seçilmiş parametrelerin mortalite üzerine etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni Tanımı

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve enfeksiyonudur. Bakteriyel, viral, kimyasal ya da fiziksel etkenler sorumlu olabilir. Klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme ile tanı konulur. Pnömoniler; toplumda genel mortalite ve morbiditelerin en önemli nedenleri içerisinde yer almaktadır. 2013 yılında dünyadaki 188 ülkeden elde edilen Küresel Hastalık Araştırması alt solunum yolu enfeksiyonunun ikinci en yaygın ölüm nedeni olduğunu bildirmiştir (1). 2016 verilerine göre, tüm solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünyada 3,54 milyon insanın ölümüne sebep olmasıyla 3. sırada, alt solunum yolu enfeksiyonları ise 2,38 milyon kişinin ölümüne sebep olmasıyla 6. sırada yer almaktadır. 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, en sık ölüm nedeni olan hastalıklar listesinde alt solunum yolu enfeksiyonları dördüncü sırada yer almaktadır.

Alt hava yolu yolu ortamı neredeyse sterilidir. Solunum sistemi çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Akciğer savunma mekanizması anatomik ve mekanik bariyerler, humoral immünite, hücrel immünite ve fagositer aktiviteden oluşmaktadır. Konak savunmasında defekt olması ve virülen mikroorganizmalara maruz kalınması veya pulmoner savunma kapasitesini aşan çok sayıda mikroorganizmanın inoküle olması durumu söz konusu ise pnömoni gelişmektedir (2).

Pnömoni risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Pnömoniler etyolojik, anatomik, klinik ve ampirik tedavi yaklaşımına göre dört farklı sınıfa ayrılır, Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pnömoni Risk Faktörleri

Yutma ve motilite bozuklukları	Neoplazi	KOAH
Serebrovasküler hastalık	İmmüsupresyon	Göğüs duvar bozuklukları
Entübasyon	Alkolizm	İskelet kas bozuklukları
Nazogastrik tüp	Yüksek yaş	Bronkoskopi
Epileptik nöbet, Senkop	Diyabet	Viral akciğer hastalıkları
İntratorasik cihazlar	Böbrek yetmezliği	Konjestif kalp yetmezliği
Kalıcı vasküler cihazlar	Kalp kapak hastalıkları	

Tablo 2. Pnömoni Sınıflandırılması

Etyolojik neden	İnfeksiyöz Noninfeksiyöz
Anatomik yerleşim	Lober Bronkopnömoni (löbüler) İnterstisiyel
Klinik tablo	Tipik pnömoni Atipik pnömoni
Ampirik tedavi yaklaşımı	Toplum kökenli pnömoniler (TKP) Hastane kökenli pnömoniler (HKP) Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) İmmün sistemi baskılanmış hastada pnömoni Aspirasyon pnömonisi

2.2. Hastane Kaynaklı Pnömoni

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Hastanın hastaneye yatışından itibaren 48 saat ve sonrasında gelişen, yatışı sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları hastane kaynaklı pnömoni (HKP) olarak tanımlanır (3). Erken dönemde gelişen HKP yatıştan itibaren ilk 4 günde gelişen pnömoni, geç dönemde gelişen HKP ise 5. ve sonraki günlerde gelişen pnömoni olarak tanımlanır (4). Erken dönemde gelişen pnömoninin prognozu daha iyidir. Geç dönemde gelişen HKP etiyolojisinde çoklu ilaç direnci (ÇİD) de gösterebilen patojenler bulunur, bu nedenle prognoz daha kötü seyreder ve tedavi daha zordur. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) hastane kaynaklı pnömoniler içinde önemli bir yer tutar. VİP, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteği verilirken, entübasyondan en az 48 saat sonra gelişen pnömonidir (3). Hastane kaynaklı pnömoninin diğer alt tipleri ise yoğun bakımdaki hastalarda

ventilatör ilişkili olmayan pnömoni ve yoğun bakım dışı kliniklerdeki hastalarda gelişen pnömonidir (5). Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni (HCAP) 2005 ATS / IDSA kılavuzlarında mevcuttu ve bakım evleri, hemodiyaliz merkezleri, poliklinikler veya son üç ay içinde hastanede yatış sırasında edinilen pnömoni olarak tanımlandı, ancak HCAP kategorisi 2016 ATS / IDSA kılavuzundan çıkarıldı.

Hastane kaynaklı pnömoni (HKP), hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık görülenidir, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. HKP, hastane kaynaklı enfeksiyonun yaklaşık %15'inden sorumludur. HKP insidansı 1000 hastane yatışı başına 5-10 hastadır (2,6). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından sağlıkta dönüşüm kapsamında yapılan geniş çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kazanılmış enfeksiyon prevalansı %21 olarak açıklanmıştır ve yoğun bakım ünitesinde en sık görülen enfeksiyonun %45.5 ile hastane kaynaklı pnömoni (HKP) olduğu belirtilmiştir (7).

Hastane kaynaklı pnömonilerin üçte biri yoğun bakım ünitelerinde kazanılır, yaklaşık olarak %90'ı mekanik ventilatör ilişkilidir (2). Mekanik ventilasyonun HKP gelişme riskini 7-21 kat arttırdığı belirtilmiştir (8). Pnömoni gelişme riski cihaza bağlı kalınan süreyle orantılı olarak artmaktadır. VIP gelişen kişinin mekanik ventilatöre bağlı olduğu süre yaklaşık olarak 10 gün, yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre 12 gün artmaktadır (9). Türkiye 2003-2012 arası verilerine göre VIP hızı 1000 ventilatör gününde 21.4 (20.8-21.9) olarak bulunmuştur (10). VIP hızı 2014 yılı için ortalama 7.4 (0.7-14.2), 2015 yılı için 5.7 (0-14.5) olarak açıklanmıştır (11,12).

Yoğun bakım üniteleri dışındaki kliniklerde gelişen hastane kaynaklı pnömoniler genellikle bağışıklığı baskılanmış, ileri yaş, cerrahi sonrası takip edilen ve beslenmesi nazogastrik tüp ile sağlanan hastalarda görülmektedir. YBÜ'de gelişen hastane kaynaklı pnömonilere göre az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada YBÜ dışındaki hastane kaynaklı pnömoni insidansı 1000 yatışa 2.45 hasta olarak belirtilmiştir (13).

Hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık görülen ve en mortal seyreden enfeksiyonlar pnömonilerdir (3,14). Hastane kaynaklı pnömonilerin mortalite oranı

yaklaşık %33-50'dir (2). Bir meta analizde VİP'e bağlı mortalitenin oranı yaklaşık %13 olarak bildirilmiştir (15).

2.2.2. Patogenez

Alt solunum yollarına virülen mikroorganizmaların ulaşması ve konak savunmasındaki bozulmanın birlikte olması ile alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmektedir (2). Orofarinkste kolonize mikroorganizmaların mikroaspirasyonu, inhalasyon ve hematojen yol ile enfeksiyon gelişmektedir (16). Enfeksiyon kaynağı endojen veya eksojen olabilir. Endojen kaynaklar orofaringeal ve gastrik bölgede kolonize mikroorganizmalardır. Eksojen kaynakların başlıcaları ise kontamine solunumsal cihazlar, yoğun bakımdaki enfekte aerosoller ve sağlık çalışanlarının kontamine elleri ve kıyafetleridir (17).

Alt solunum yolu enfeksiyonunun en önemli sebebi orofaringeal yolda ve gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmaların mikro aspirasyonudur (18). Hastane yatışının ilk 48 saatinde hastanenin dirençli mikroorganizmalarıyla hastanın üst solunum yolu florası yer değiştirir ve bu mikroorganizmaların aspire edilmesiyle HKP gelişmektedir. Uyku esnasında orofaringeal sekresyonlar aspire edilebilir, sağlıklı insanlarda bu oran yüzde 45 iken ağır hastalığı olanlarda bu oran daha da yüksektir (19,20). Endotrakeal tüp (ETT), hastaların ses tellerini açık tutar ve bu şekilde orofaringeal veya gastrointestinal sistemde kolonize bakterilerin akciğerlere aspirasyonunu kolaylaştırır (20). Ayrıca endotrakeal tüpün etrafında mikroorganizmalar tarafından biyofilm tabakası oluşturularak enfeksiyon kaynağı haline gelmektedir (21). Hastaların yatış pozisyonunun 30 derecenin altında olduğu özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda reflü sonucu gastrik içeriğin aspirasyonu ile HKP gelişebilmektedir. Mide kolonizasyonunun mide pH'ı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (22). Mide ülseri tedavisi ya da profilaksisi için kullanılan mide pH'ını artıran ilaçlar HKP'ye neden olan bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırabilir (23–25).

HKP'den korunmak için invaziv mekanik ventilasyon (IMV) yerine mümkünse non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) önerilmektedir, ancak NIMV uygulanması sırasında oluşabilen aspirasyonlar ve cihazın mikroorganizmalar ile kontaminasyonu HKP için risk oluşturmaktadır (26).

Flebit, endokardit gibi enfeksiyon kaynaklarından hematogen yol ile etkenler alt solunum yollarına ulaşarak nadiren enfeksiyon oluşturabilir (27,28). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, kanser hastalarında ve geniş yanıkları olan hastalarda da translokasyon ya da bakteriyemi sonucunda HKP gelişimine yol açılabilir (29).

2.2.3. Risk faktörleri

HKP için en önemli risk faktörü entübasyondur. YBÜ dışında gelişen HKP için en önemli risk faktörleri malnütrisyon, kronik böbrek yetmezliği, anemi, bilinç bozukluğu, yakın zamanda hastaneye yatış ve göğüs cerrahisi operasyon öyküsüdür (13). HKP risk faktörleri hastayla ilişkili, girişim ve tedaviyle ilişkili, enfeksiyon kontrolü ile ilişkili olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3) (3,13,14,30–41).

Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonide mortaliteyi arttıran risk faktörleri Tablo 4'te gösterilmiştir (3,4,13,35,36,41).

Çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerle enfeksiyon gelişmesine neden olan risk faktörleri Tablo 5'de gösterilmiştir (3,4,13).

Tablo 3. HKP Risk Faktörleri

Hastayla ilişkili	Girişim ve tedaviyle ilişkili
İleri yaş	Önceki enfeksiyonlar, antibiyotik (özellikle geniş spektrumlu) kullanımı
Erkek cinsiyet	Göğüs ve üst batin cerrahisi
Kronik akciğer hastalığı	Gastrik pH'ı artıran ajanlar (H ₂ reseptör blokerleri, antiasitler, faktörleri proton pompa inhibitörleri)
Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)	Entübasyon ve mekanik ventilasyon
Aspirasyon	Tekrarlayan entübasyon ya da uzun süren entübasyon
İmmüsupresyon	ARDS için mekanik ventilasyon desteği
Bilinç bozukluğu, koma	Sık ventilatör devresi değişiklikleri
Malignite varlığı	Endotrakeal tüp kaf basıncının <20 cmH ₂ olması
Multipl travma	Bronkoskopi
Malnutrisyon	Toplam opioid maruziyeti
Kronik böbrek yetmezliği	Paralizi
Anemi	Santral venöz kateter ve ameliyat sayısı
Charlson Komorbidite İndeksi	Kas gevşetici veya glukokortikoid kullanımı
Önceki yatışlar	Kan transfüzyonu
Enfeksiyon kontrolü ile ilişkili	
El yıkama alışkanlığının yetersiz olması	
Hastadan hastaya geçerken eldiven değiştirilmemesi	
Kontamine cihaz kullanımı	
Uygunsuz antibiyotik kullanımı	

Tablo 4. HKP/VİP de mortaliteyi arttıran risk faktörleri

Hasta ile ilişkili	Tedavi ve girişimlerle ilişkili
İleri yaş	Uygun antibiyoterapinin geç başlanması
≥ 2 organ yetmezliği, septik şok	Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavi
Yüksek APACHE II veya SAPS II skoru	HKP için mekanik ventilasyon ihtiyacı
Altta yatan hastalığın ağırlığı	
Bakteriyemi	

Tablo 5. ÇİD patojenlere özgü risk faktörleri

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

2.2.4. Etiyoloji

Hastane kaynaklı pnömonilerde etken genellikle hastanın yatışı sırasında orofarenkste kolonize olan bakteriler (primer endojen) ya da hastaneye yatış sonrasında kolonize olan dirençli hastane bakterileridir (sekonder endojen) (42). HKP ve VİP'e çok çeşitli patojen neden olabilir ve vakalarının % 30'u polimikrobiyaldir (2,39).

Hastane kaynaklı pnömonilere en sık sebep olan mikroorganizmalar bakterilerdir. Bakteriler arasında en sık neden olanlar ise aerobik gram-negatif basiller (örn. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) ve gram-pozitif koklar (örn. *Staphylococcus aureus*, Metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*)'dır (43,44). Metisiline duyarlı *S. Aureus* (MSSA), *streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* daha sık erken dönemde gelişen pnömonilerde görülürken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) geç dönemde gelişen pnömonilerde sıklıkla görülürler ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (6). HKP ile ilgili 1985-1998 arasında yapılan 3 araştırmadan alınan bilgilere göre en sık görülen HKP etkenlerinin *S.aureus* (%15-%32) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%16-%30) olduğu bildirilmiştir (45). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine bildirilen 8474 VİP hastalarında üreyen mikroorganizmaların dağılımı %24.1 *S.aureus*, %16.6 *P.aeruginosa*, %10.1 *Klebsiella* türleri, %8.6 *Enterobacter* türleri, %6.6 *Acinetobacter baumannii* ve %5.9 *E.coli* olarak saptanmıştır (44). SENTRY programında dünya çapında HKP ve VİP etkenlerinin en sık görülen 6'sının karşılaştırması yapılmış ve *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin VİP'de daha yaygın olduğu, *S.aureus* görülme sıklığının ise VİP hastalarında HKP hastalarına göre daha düşük olduğu(%19.5 - %26.6) görülmüştür. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, *P.aeruginosa* (%4-26), *Acinetobacter* spp. (%20-66), *Klebsiella* spp. (%7-21) ve *S. aureus* (%12-54) en sık saptanan ventilatör ilişkili pnömoni patojenleridir (46,47). Mekanik ventilasyon desteği verilen ve verilmeyenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki gruptaki HKP hastalarında solunum yolu florası benzer saptandı. Ancak mekanik ventilasyon

uygulanmayan hastalarda gram negatif basillerin (Enterobacteriaceae hariç) daha az miktarda olduğu görüldü (48). Bu çalışmalarda bulunan HKP'ye neden olan mikroorganizmaların sıklığının dağılımı, 2016 IDSA/ATS 'nin HKP/VİP kılavuzu hazırlığı sırasında incelenen çalışmaların meta analiziyle benzerdir (3).

İmmünsuprese hastalarda virüs ve mantara bağlı HKP gelişebileceğinin kabul edilebilirliğinin gittikçe arttığı bilinmektedir (49,50). Hastane kaynaklı solunum yolu viral enfeksiyonlarında rinovirüs ve / veya enterovirüslerin sık görüldüğü ve mortal seyredebileceği bildirilmiştir (49,51). Ventilasyon uygulanmayan hastalardaki HKP'yi inceleyen bir çalışmada hastaların %24.4'ünde viral etken saptanmıştır (52). Mekanik ventilasyon desteği verilmeyen HKP tanılı hastalarda viral etiyolojilerin de araştırılması düşünülmelidir (50).

Anaerobik mikroorganizmalar genellikle HKP patojeni olmazlar, ancak entübe olmayan hastalarda belirgin aspirasyon sonrası anaerob mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar görülebilir (53,54).

Legionella türlerinin %10-20 oranında HKP etkeni olabileceği bildirilmiş ve önceden antibiyotik kullanılmasının, immünsupresyonun ve steroid kullanımının sıklığı arttırabileceği belirtilmiştir.

Aspergillus'a bağlı HKP bağışıklığı baskılanmış veya sistemik steroid kullanan kişilerde görülebilmektedir (2,55). Alt solunum yolu örneklerinde Candida spp. üremesi nötropenik hastalar dışında genellikle kolonizasyonu gösterir (33,56).

ÇİD patojenleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastane içindeki birimlere ve yoğun bakım türüne göre değişiklik göstermektedir. HKP tanısı konulduğunda öncelikle neden olabilecek etkenin tahmin edilmesi ve ampirik başlanacak olan antibiyotiğin seçimi için dirençli etken riskleri sorgulanması önemlidir (57). Yakın zamanda antibiyotik tedavisi alması ve uzun süredir hastane yatışının olması ÇİD patojenlerini düşündürecek en önemli risk faktörleridir ve mutlaka sorgulanmalıdır (3). Türkiye'de yapılan çalışmaların süveyans verilerine göre yoğun bakımdaki enfeksiyonlarının %5-10'unda S. aureus izole edilmiştir ve %60-95'inin MRSA olduğu saptanmıştır (14). P.aeruginosa'nın da direnç oranı artmaktadır ve MYSTIC çalışmasında ÇİD P.aeruginosa oranı %12 olarak saptanmıştır (58).

HKP etkenlerinin spesifik risk faktörleri Tablo 6’da gösterilmiştir (2,57,59).

Tablo 6. HKP etkenlerinin spesifik risk faktörleri

Etken	Risk faktörü
S.pneumonia	Sigara KOAH Antibiyotik kullanım öyküsünün olması
H.influenza	Sigara KOAH Antibiyotik kullanım öyküsünün olması
MSSA	Genç yaş Koma Kafa travması Nörocerrahi Yakın zamanda influenza enfeksiyonu öyküsü İV ilaç öyküsü Diyabet Renal yetmezlik
MRSA	KOAH Steroid tedavisi Uzamış mekanik ventilasyon Antibiyotik kullanım öyküsünün olması Öncesinde bronkoskopi
P.aeruginosa	KOAH Steroid tedavisi Uzamış mekanik ventilasyon Antibiyotik kullanım öyküsünün olması Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis) Malnütrisyon
Acinetobacter spp.	ARDS Kafa travması Yakında geçirilmiş nörocerrahi öyküsü Aspirasyon öyküsü Antibiyotik kullanım öyküsünün olması Mekanik ventilasyon desteği
Anaerob bakteriler	Yakında geçirilmiş abdominal cerrahi Aspirasyon öyküsü

2.2.5. Tanı

HKP'nin altın standart tanı yöntemi yoktur, klinik bulgular spesifik değildir ve tanı kısmen zor koyulur. Klinik olarak şüphelenildiğinde mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tanı konulur. Pnömoni tanısında kullanılabilecek kriterler Tablo 7'de gösterilmiştir. Rutin klinik uygulamalarda, ateş yüksekliği, solunumsal semptomlar, bozulmuş oksijenasyon ve sekresyonların varlığında HKP'den şüphelenilir ve sonrasında alt solunum yolu örneği alınmalıdır (2).

Tablo 7. Pnömoni tanı kriterleri

Radyoloji	Yeni veya ilerleyen akciğer infiltrasyonunu gösteren iki ardışık göğüs radyografisi (Altta yatan kalp veya akciğer hastalığının tıbbi öyküsünün yokluğunda tek bir göğüs röntgeni yeterlidir)
Ve yandakilerin en az biri	Vücut ısı > 38,3°C, Başka bir neden olmadan lökositler <4000/mm ³ veya ≥12000/mm ³
Ve yandakilerden en az ikisi	Pürülan balgam Öksürük veya nefes darlığı Oksijenlenmenin azalması veya artan oksijen gereksinimi veya solunum yardımı ihtiyacı

Tablo 7'de tarif edilen klinik özellikler ve kriterler HKP/VİP tanısını desteklese de tanı için yeterli derecede duyarlı ya da spesifik olmadığı bulunmuştur. Fabregas ve ark. tarafından yapılan çalışmada, postmortem dönemde akciğerden alınan kültür ve histolojik analizlere göre yukarıda belirtilen kriterlerin ikisinin mevcudiyetinin %69 duyarlık ve %75 özgüllük gösterdiği saptanmış (60–62).

Mekanik ventilatörde takip edilen hastada dakika solunum sayısındaki artış, tidal volümde azalma, FiO₂ ihtiyacında artma benzeri değişiklikler HKP düşündürecek bulgulardır (63).

HKP tanımlanması, altın standart tanı yöntemi olmadığından sorunlu ve tartışmalıdır. Pnömoni erken tanısını daha objektif hale getirmek için bir takım skorlama sistemleri ve kılavuzlar oluşturulmuştur (64,65). Klinik Pulmoner

Enfeksiyon Skoru (KPES/ CIPS) Pugin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve HKP tanısı koymaya yardımcı bir skorum sistemidir (66) (Tablo 8). CIPS >6 olmasının HKP/VİP tanısı koymada %93 duyarlılık gösterdiğini, %100 özgüllüğünü bulmuşlar ancak çalışmanın eksiklikleri mevcuttur. Çalışmada 28 vaka incelenmiş ve bronkoalveolar lavajdaki (BAL) tüm bakteri türlerinin logaritmik toplamı kullanılmıştır (67). Sonrasında bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri saptanmıştır. Bu nedenle tanıdaki yeri tartışmalıdır (68–71). Yeni rehberler HKP tanısında, antibiyotik başlaması ve sonlandırılması kararı sırasında CPIS kullanılmasını önermemektedir (3,35).

Tablo 8. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES/CIPS)

	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Vücut sıcaklığı	≥36.1, ≤38.4	≥38.5, ≤38.9	≥39, ≤36
Lökosit	≥4000, ≤11000	<4000, >11000	≥%50 çomak
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO2/FiO2	>240 ya da ARDS		<240 ve ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz ya da yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrasyon
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif var	Orta ya da fazla üreme	Üreme var, Gram boyamada saptanan patojen

Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi (SOFA) 1994'te Avrupa Yoğun Bakım ve Acil Tıp topluluğunun katıldığı konferansta, septik hastalarda organ yetersizliğinin kantitatif ve objektif olarak derecelendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Başlangıçta septik hastalarda uygulanabileceği düşünülürken, nonseptik hastalarda da uygulanabileceği görülmüştür. Skorumda solunum sistemi, koagülasyon, hepatik sistem, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renal sistem olmak üzere altı sistem değerlendirilmesi planlanmış ve normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon için 4 olarak puanlama yapılmış (Tablo 9). Her gün için en kötü değer kaydedilmiş ve yüksek SOFA skorunun kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmış. Ölen hastalarda, yaşayanlara göre total skorun zamanla arttığı gösterilmiştir.

Tablo 9. SOFA Skoru

Puan	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	<400	301-400	201-300	101-200 Solunum desteği ile	<100 Solunum desteği ile
Trombosit sayısı	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Hipotansiyon Mm /Hg İlaç mcg/kg/dk)	OAB≥70	OAB≤70	Dopamin ≤5 veya dobutamin herhangi bir doz	Dopamin >5 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 veya Epinefrin >0,1 veya norepinefrin >0,1
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin mg/dl veya İdrar volümü	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya 200 ml/gün

Mikrobiyolojik olarak doğrulanmış HKP, akciğer enfeksiyonu şüphesi olan bir hastada solunum örneklerinden veya kan kültürlerinden izole edilen bir mikroorganizmanın belirlenmesi olarak tanımlanır. Antibiyotik tedavisine başlamadan veya antibiyotik tedavisindeki herhangi bir değişikliğe başlamadan önce türüne bakılmaksızın mikrobiyolojik hava yolu örneklerinin toplanmasını önerilir. Havayolu örnekleri elde edilirken ağır vakalarda ve / veya akut solunum sıkıntısı sendromunda antibiyotik tedavisinin başlatılmasını geciktirilmemelidir, mikrobiyolojik tanımlamanın yapılması antibiyotik tedavisinin devamında yol göstermek için gerekli olacaktır (35). Örnekleme invaziv ve noninvaziv olarak yapılabilir. Örneklerdeki etkenler kantitatif ve semikantitatif olarak çalışılabilir. Mikrobiyolojik örneklerin doğru şekilde alınması ve laboratuvara doğru ve hızlı bir şekilde gönderilmesi mikrobiyoloji tanının doğru koyulması için gereklidir. Örneklemede kullanılacak olan yöntem, hastanın klinik özelliklerine ve merkezin olanaklarına göre seçilmelidir. İnvaziv solunum örnekleme bronkoskopik teknikleri (BAL, Korumalı Fırça Yöntemi (Protected Specimen Brush (PSB)) ve kör bronşiyal örnekleme (mini-BAL) içerir. Noninvaziv solunum örnekleme spontan balgam çıkarma, balgam indüksiyonu, balgam örneği çıkaramayan hastada nazotrakeal aspirasyon ve

mekanik ventilasyon gerektiren HKP hastalarında endotrakeal aspirasyonu ifade eder.

Endotrakeal aspirasyon (ETA), orotrakeal entübe veya trakeostomili hastalarda kullanılan ve trakeaya aspirasyon katateri sokulup sekresyonun aspire edildiği bir işlemdir. Yöntem hızlı, kolay ve ucuzdur. BAL ile aspirasyon materyalin kantitatif kültür olarak değerlendirmesi tanıda yaklaşık olarak aynı özgüllüğe sahiptir. Bronkoskopi; havayollarının görüntülenmesi, pnömoni düşünülen bölgeden örnek alınması ve tüm sekresyonların temizlenmesi açısından avantajlıdır. BAL örneğinden sitolojik değerlendirme yapılabilmesi de tanıda önemlidir. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile örnek alındığında, kültür numunesi değerlendirilirken eşik değerlerin kullanılması gerekmektedir ve tedavi sonlandırılması kararında eşik değerler altındaki üremeler değerlidir. FOB yapılamadığı durumlarda Mini-BAL, BAL'a alternatif olarak kullanılabilir (72). Bronkoskopik işlem gerekmeden özellikli katater ile uygulanan yöntem kolay ve ucuz olması nedeniyle de tercih edilmektedir (73,74). Korumalı Fırça Yöntemi (PSB)'nde bronkoskopi işlemi ile mevcut olan sekresyonlar temizlendikten sonra sekresyonun geldiği alandan özellikli kateter ile örnek alınması önerilir (75). Güncel rehberlerde, endotrakeal aspirasyon ve korumalı fırça yöntemi ile alınan örneklerin kantitatif kültür yöntemiyle değerlendirilmesi önerilmektedir (2). VİP tanısı için PSB ve mini-BAL yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 103 hastanın 29'una VİP tanısı koyulabildi ancak iki işlemin birlikte yapılması tanıda % 90 duyarlılık ve % 88 özgüllük sağladı (76). HKP tanısı koyulması için ETA ve PSB örneklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, PSB örneklerinin üstünlüğü saptanmıştır (77).

Kantitatif teknikle yapılan değerlendirmede koloni sayısının, PSB ile alınan örneklerde 10^3 , BAL incelemesinde 10^4 ve ETA kültürlerinde 10^5 - 10^6 koloni varlığı anlamlı kabul edilmektedir. Bu değerlerin altındaki üremelerin kolonizasyon olarak kabul edilmesi önerilmektedir (2).

HKP'de tanı için kan kültür örnekleme de yapılmalıdır. VİP tanılı olguların %15'i bakteriyemiktir ve mortalite oranları daha yüksektir (78). Hastada plevral sıvı mevcut ise torasentez yapılarak plevral sıvı örneklerinden rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler çalışılmalıdır.

Solunum patojenlerinin tespiti için moleküler tanı testleri geliştirilmektedir ve HKP nedenlerinin daha hızlı tanımlanması için umut vermektedir. Bu testlerin özgüllüğü ile ilgili sınırlamalar olmasına rağmen (örn. Kolonizasyon veya gerçek patojen), patojenlerin direnç modellerinin daha hızlı tanımlanması için olanak sağlar (S. aureus için metisilin direnci, Enterobacteriaceae için karbapenemaz varlığı) (63,79,80).

C-reaktif protein (CRP), vücutta mevcut olan inflamasyonu gösteren bir belirteçtir. Karaciğerden sentezlenmektedir. CRP enfeksiyon dışında birçok durumda (yanık, malignite ve cerrahi müdahale) yükselebilir. HKP'lerde tanısal değildir, ancak hastalık sırasında art arda CRP ölçülmesi tedaviye yanıtı değerlendirmede değerlidir. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda CRP düzeyindeki belirgin düşmenin tedavi başarısının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (81).

Prokalsitonin de inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak kullanılır. Mikrobiyal enfeksiyon sırasında CALCI geninin ekspresyonunda artış olur ve bu durum tüm parankimal dokular, karaciğer ve mononükleer hücrelerde dahil olmak üzere farklılaşmış hücrelerden PCT salınımına neden olur. Travma, cerrahi, kardiyojenik şok, yanık ve sıcak çarpmasında düzeyi yükselebilmektedir (82,83). Çalışmalar PCT'nin tanıda değil, antibiyotik tedavisine başlama ve sonlandırma aşamasında yardımcı olacağı bildirilmiştir (84–86).

Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 1'in çözünür formunun (sTREM-1) ve prokalsitonin HKP'de tanısal değerinin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (87,88). Ancak sTREM-1'in alveolar konsantrasyonlarının HKP tanısına katkısının değerlendirildiği yedi çalışma, prokalsitoninin HKP tanısı koymak için katkısını araştıran sekiz çalışma incelendi ve yapılan çalışmalarda HKP şüphesinde sTREM-1'in plazma veya alveoler düzeylerinin ve prokalsitonin düzeyinin ölçülmesi önerilmemektedir (35,82,84,87–94). IDSA/ATS 2016 HKP/VİP rehberinde HKP / VİP olduğundan şüphelenilen hastalarda, antibiyotik tedavisinin başlatılıp başlatılmayacağına karar vermek için serum procalsitonin, CRP, BAL'da sTREM-1'e ek olarak klinik kriterler kullanmak yerine tek başına klinik kriterlerin kullanılması önerilmektedir (3). Bu belirteçler kullanılarak yanlış tanı konulan hastaların gereksiz antibiyotik tedavisi aldığı, bunun da istenmeyen yan etkilere ve gereksiz maliyete yol açabildiği belirtilmiştir.

Temel radyolojik görüntüleme akciğer grafisidir. Grafide alveolar ve ana bronşları takip eden opasiteler, mediastinal yapıların veya hemidiyaframın silüetindeki değişiklikler, pnömobronkogram, interlobar fissürlerde gölgeler, kavitasyon görülebilir, yetersiz kaldığı durumlarda bilgisayarlı tomografiden (BT) yararlanılır.

Akciğer ultrasonografisinin pnömonik infiltrasyonların görüntülemesinde kullanılabileceği ve yatak başında, hızlı değerlendirme yapılabileceği için VİP tanısında önemli bir yer alacağı düşünülmektedir (95). Özellikle YBÜ’de atelektazi, mukus tıkaç, kalp yetmezliği ve ARDS gibi ek durumların varlığı akciğer grafisinin pnömoni için tanısal değerini azaltmaktadır (96,97).

HKP/VİP için en sık görülen ayırıcı tanıları Tablo 10’da belirtilmiştir (63).

Tablo 10. HKP/VİP ayırıcı tanıları

Aspirasyon pnömonisi
Pulmoner enfarkt /emboli
ARDS
Pulmoner hemoraji
Akciğer kontüzyonu
İnfiltratif tümör
Radyasyon pnömonisi
İlaç reaksiyonu
Kriptojenik organize pnömoni

2.2.6. Tedavi

2016 IDSA/ATS HKP/VİP rehberinde tüm hastanelerin üreyen mikroorganizmalara uygun lokal antibiyogramlarının düzenli olarak oluşturması ve pnömoni etkenlerinin dağılımına, antibiyotik duyarlılıklarına göre ampirik tedavi başlanması önerilmiştir (3). Erken dönemde ve uygun antibiyotik başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Uygun uygulama yolu ve uygun dozda antibiyotik verilmesi tedavi yanıtı için önemlidir. Ayrıca uygun dozda antibiyotik verilmesi direnç gelişiminin engellenmesinde önemli bir etkidir (2,85). Ampirik antibiyotik tedavisinin erken başlanması, yeterliliği ve uygunluğu sağ kalım ve hastane kalış süresi için önemli bir faktördür (35,75,98,99).

Klinik olarak HKP veya VİP'ten şüphelenildiğinde, kültür örnekleri mümkün olan en kısa sürede alınmalı ve özellikle septik şok veya hızla ilerleyen organ disfonksiyonu olan hastalarda antimikrobiyal tedavi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır (3). Özellikle klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların pnömoninin yanı sıra çok sayıda etiyolojiye bağlı olabileceği yatan hastalar için HKP ve VİP tanısı koymak zor olabilir. Teşhis zorluğu aşırı tedaviye, eşlik eden süperinfeksiyon ve antibiyotik toksisite risklerine yol açabilir (100–103).

Antimikrobiyal direnç paternleri genellikle aynı hastanede belirli bir yoğun bakım ünitesine özgüdür ve tıbbi ve cerrahi yoğun bakım üniteleri arasında değişebilir. ÇİD dünya çapında artmakta ve gelecek nesiller için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Geniş spekturumlu antibiyotik kullanımını daraltmak için hastaların özelliklerinin iyi değerlendirilmesi gerektiği Amerika ve Avrupa kılavuzlarına dahil edilmiştir (65). ÇİD riski ve artmış mortalite (septik şok, organ yetmezliği) için risk faktörleri olmadığında, mekanik ventilasyon uygulanmayan ve bağışıklığı baskılanmamış hastalarda HKP tedavisinde ampirik olarak bir monoterapi önerilmektedir. ÇİD riski olan ve yüksek mortalite riski olan hastalarda, ampirik tedavide kombine antibiyotik tedavileri önerilmektedir (2,3,35,45,104,105). Aarts ve ark. tarafından yapılan meta-analizde kombinasyon tedavisinin mortalite, yan etkiler ve süperinfeksiyon oranlarında monoterapi alanlara herhangi bir üstünlüğü olduğu gösterilmemiştir (106). Başka bir meta-analizde monoterapi ile kombine tedaviyi karşılaştırdılar. Monoterapi ve kombine tedavi arasında mortalite, klinik tedavi, YBÜ kalış süresi veya yan etkiler açısından fark bulunmadı. Ancak meta-analizde analiz edilen çalışmaların metodolojik kalitesi orta (mortalite, YBÜ kalış süresi, yan etkiler) ile çok düşük (klinik tedavi) arasında değişmektedir ve çalışmaların sayısı ve büyüklüğü sınırlıdır (35,107–110).

Hastane kaynaklı pnömonilerde ampirik tedavide *S. aureus*'a etkili tedavi verilmesi önerilir. MRSA riski varsa vankomisin veya linezolid tercih edilmelidir. MRSA veya mortalite riski düşükse MSSA'ya yönelik antibiyotik tedavisi (piperasilin-tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem veya meropenem) önerilir (3). *Pseudomonas aeruginosa* için risk faktörlerine sahip hastalarda kombine ampirik antipseudomonal antibiyotiklerle tedavi önerilir (3,35). *Acinetobacter* türleri doğal olarak antibiyotiklerin büyük bir kısmına dirençlidir, bu da tedavi seçeneğinin

kısıtlanmasına neden olur. Acinetobacter türlerinin etken olduğu HKP’de karbapenem veya ampisilin/sulbaktam tedavisi önerilmektedir. Diğer antibiyotiklere dirençli ve polimiksine duyarlı olan etkenlerde intravenöz polimiksin ile kombine edilmiş tedavi önerilir (kolistin veya polimiksin B) (2,3,85,105). Hastane kaynaklı pnömoni ampirik tedavi önerisi Tablo 11’de verilmiştir. VİP ampirik tedavisi Tablo 12’de gösterilmiştir (3,14,105,109).

Tablo 11. HKP’de ampirik tedavi önerisi

ÇİD için risk faktörleri olmayan olgular	ÇİD riski olan ve/veya yüksek mortalite riski bulunan*,** olgular
Seftazidim	İmipenem***Siprofloksasin
Sefepim	Meropenem***+Levofloksasin
Piperasilin-Tazobaktam	Piperasilin-Tazobaktam
Sefoperazon-Sulbaktam	Sefoperazon-Sulbaktam
İmipenem	
Meropenem	

Tablo 12. VİP ampirik tedavi önerisi

Standart tedavi		
Piperasilin-Tazobaktam		Siprofloksasin veya Levofloksasin
Sefoperazon-Sulbaktam		
İmipenem	+	Aminoglikozit
Meropenem		
Sefepim		Kolistin***
Seftazidim		
A.baumannı sıklığı yüksek ise önerilen standart tedavi		
Sefoperazon-Sulbaktam		Siprofloksasin veya Levofloksasin
İmipenem	+	Aminoglikozit
Meropenem		Sulbaktam
		Kolistin***
*Gram boyalı preparatında stafilokok morfolojisinde gram pozitif kok görülen hastaların tedavi rejimine Linezolid, Teikoplanin veya Vankomisin’den biri eklenmelidir. **Tek bir risk faktörünün olması gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Risk faktörleri sayısının artması çok ilaca direnç olasılığını artırmaktadır. *** Karbapenemlere dirençli gram negatif bakteri sıklığını yüksek olduğu hastanelerde Kolistin içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir.		

Duyarlılığı ve dirençleri belirlenmiş etkenlerin spesifik tedavi önerileri ise Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Duyarlılığı ve dirençleri belirlenmiş etkenlerin spesifik tedavi önerileri

Etken	Tedavi önerisi
Kotrimoksazole duyarlı Acinetobacter türleri	Kotrimaksazolün dahil olduğu kombine tedavi
Sulbaktama duyarlı Acinetobacter türleri	Sulbaktamın dahil olduğu kombine tedavi (Karbapenemler, Aminoglikozitler ve Kolistin ile sinerjistik etkilidir.) (111,112)
Tigesikline duyarlı Acinetobacter türleri	Tigesiklin kullanımı mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. (113,114) FDA tarafından bu konuda bir uyarı yayınlanmıştır. Bu yüzden, ancak başka bir antibiyotik kullanılamıyorsa, bu uyarı göz önünde bulundurularak hastaya göre karar verilmesi uygun olacaktır.
Sadece Kolistine duyarlı Acinetobacter veya Pseudomonas türleri	Kolistinin karbapenem ile kombinasyonu önerilir (karbapenem direnci olsa bile) (115).
Panrezistan Acinetobacter veya Pseudomonas türleri	MİK değerleri daha düşük olan antibiyotikler ile kombinasyon, yüksek doz uygulama, uzun sürekli/sürekli infüzyon uygulamaları yapılabilir. Sulbaktamın tedaviye eklenmesi ile (Karbapenem+Sulbaktam / Sefepim+Sulbaktam) MİK değerlerinde düşme görüleceği ve kırılma noktasının aşılacağı bildirilmektedir. İntravenöz fosfomisin preparatlarının etkin olduğunu ve kombinasyon tedavisine eklenebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (116).
Sadece Kolistine duyarlı Klebsiella türleri	Kolistinin karbapenem ile kombinasyonu önerilir. (karbapenem direnci olsa bile)
Karbapenemaz üreten panrezistan Klebsiella türleri	Meropenem+Ertapenem (çift karbapenem/double Karbapenem) Kolistinin Ertapenem+Meropenem ile kombinasyonunu önerilir (117–119).

HKP tedavisi sırasında semptom, klinik, radyolojik ve laboratuvar tetkiklerinde düzelme olan ve yutma fonksiyonları yerinde olan hastalarda mümkünse parenteral tedaviden oral ajanlar geçiş planlanmalıdır. Bu durum ardışık tedavi olarak adlandırılır ve gereksiz damar yolu kullanımını, uzayan hastane yatışlarını önlemek için önemlidir. Parenteral tedavilerin devamında tercih edilebilecek oral ajanlar Tablo 14’de gösterilmiştir (120–122).

Tablo 14. HKP hastalarında ardışık tedavi seçenekleri

Parenteral Antibiyotik Tedavileri	Ardışık Tedavi Seçenekleri
Seftriakson	2. veya 3. Kuşak Sefalosporin
Sefuroksim	2. veya 3. Kuşak Sefalosporin
Seftazidim	Siprofloksasin
Levofloksasin/Moksifloksasin	Levofloksasin/Moksifloksasin
Ampisilin-Sulbaktam	Amoksisilin-Klavulanat
Piperasilin-Tazobaktam	Levofloksasin ve Klindamisin
Vankomisin, Teikoplanin	Fusidik asid, Linezolid

Non-fermente gram-negatif basiller de dahil olmak üzere mikrobiyolojik dokümantasyondan sonra HKP'nin antibiyotik tedavisi için spektrumun azaltılması ve mümkünse monoterapiye geçilmesi önerilir (35). Kültür sonuçlarına göre spektrumun azaltılması ya da monoterapiye geçilmesi “de-eskalasyon” olarak tanımlanır. Mikrobiyolojik sonuçlar elde edilir edilmez de-eskalasyon mümkündür. Dokuz çalışma ve bir meta-analiz bu konuyu incelemiştir. Mevcut tedaviye devam ve de-eskalasyonun değerlendirdiği çalışmalarda Silva ve ark. de-eskalasyonun güvenliği ve etkinliği konusunda herhangi bir sonuç çıkarmamıştır (123). İki randomize kontrollü çalışmada da genel mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (99,124). 3 prospektif ve 1 retrospektif çalışmada de-eskalasyon grubunda mortalitede azalma saptanmış (125–128). 3 retrospektif çalışmada iki strateji arasında mortalite farkı bulamadı (129–131). Bir randomize çalışmada YBÜ yatış süresi de-eskalasyon yapılan grupta artmış olarak bulunmuştur (124). Aksine, prospektif gözlemsel bir çalışmada, daha kısa YBÜ kalış süresi ile de-eskalasyon arasında bir ilişki bulmuştur (127). Antibiyotik yönetimi stratejisinde, geniş spektrumlu antibiyotiklerden

korunmak ve çok ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi ve hayatta kalma üzerinde kanıtlanmış zararlı etkilerin olmaması durumunda, de-eskalasyon stratejisi uygulanabilir görünmektedir (35).

HKP tedavisinde inhalasyon veya endotrakeal yolla antibiyotik verilmesi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Önceki rehberlerde antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarında etkili olacağı düşünülmekteydi (2,85). 2016 ATS/IDSA rehberinde ise sadece aminoglikozid ve polimiksine duyarlı olan gram-negatif basillerin etken olduğu VİP’de, sistemik ve inhaler antibiyotiklerin birlikte uygulanması önerilmektedir (3). Diğer inhalasyon yoluyla uygulanan antibiyotikler aztreonam, tobramisin ve kolistindir. Mortalite, klinik ve mikrobiyolojik etkinlik değerlendirmesi için yeterli çalışma yoktur (132,133).

Tedavi süresi olarak dirençli olmayan duyarlı etkenlerle enfeksiyon durumunda 7 günlük bir antimikrobiyal tedavi kürü önerilmektedir. İmmün yetmezlik, kistik fibroz, ampiyem, akciğer apsesi, kavitasyon veya nekrotizan pnömoni varlığında tedavi süresi tekrar değerlendirilmelidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan HKP’de, VİP ile aynı süre tedavi önerilmektedir (65). Hastanın tedavi sonrası kliniğinde, radyolojik ve laboratuvar değerlerinde düzelme olup olması tedavi süresinin belirlenmesinde en önemli faktördür. MRSA da tedavi süresi 14 gündür. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas spp.* etken olduğu HKP tanılı hastalarda da tedavi süresi 14 güne kadar arttırılabilir. Abse varlığı ve aspergillus infeksiyonlarında tedavi süresi daha da uzatılabilir (3,35). 8 ve 15 günlük antibiyotik tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* infeksiyonları dışında, mortalite ve pnömoni tekrarlamasında anlamlı fark saptanmamış, *P.aeruginosa* ve *A. Baumannii* infeksiyonlarında veya antibiyoterapiye rağmen klinik düzelme saptanmadığı durumlarda 15 gün veya daha uzun süreli tedavi önerilmiştir (134).

2.2.7. Korunma ve önleme

Yoğun bakım hasta morbiditesini ve mortalitesini azaltmak için standart bir multimodal HKP önleme yaklaşımı kullanılması önerilmektedir, öneriler şunlardır;

- Trakeal entübasyonu önlemek / süresini kısaltmak için nonivaziv mekanik ventilasyonun kullanımını teşvik etmek (esas olarak ameliyat sonrası sindirim cerrahisi hastalarında ve KOAH hastalarında) (35,135–138)
- Sedatize edici ajanların ve analjeziklerin dozunun ve süresinin sınırlanması (35,139,140)
- Enteral beslenmeyi erken başlatmak (yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 48 saat içinde) (35,141–143)
- Endotrakeal tüp kaf basıncının düzenli olarak kontrol edilmesi (35,144–146)
- Uygun endotrakeal tüp kullanarak 6-8 saat arayla subglottik aspirasyon yapılması (35,147,148)
- Sırtüstü pozisyonlama, özellikle enteral nütrisyon alan hastalarda aspirasyona ve HKP gelişimine yatkınlık sağlamaktadır (149). Bu nedenle yatağın başı 30 ila 45° arasında olması (150)
- Gümüş kaplı endotrakeal tüpün biyofilm formasyonu oluşumunu ve dolayısıyla VİP oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (151).
- El temizliği kurallarına uyulması (104)

Çok ilaca dirençli bakteri prevalansının düşük olduğu birimlerde (<% 20), enteral uygulanan topikal bir antiseptik ve maksimum 5 günlük sistemik profilaktik antibiyotik kullanarak rutin seçici sindirim dekontaminasyonu (SDD) sağlanması önerilir (152). Seçici sindirim dekontaminasyonunu (SDD) standart bakımla karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri YBÜ hastalarının mortalitesi, mekanik ventilasyon süresinin uzunlukları ve HKP insidansında önemli bir azalma olduğunu göstermektedir (153). SDD protokollerinde sistemik antibiyotik tedavisinin süresini maksimum 5 günle sınırlandırmak muhtemelen en iyisidir, çünkü uzun süreli antibiyotik tedavisi çok ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. YBÜ hastalarında SDD ile bakteriyel direnç gelişimi arasında bir bağlantı, meta-analizde veya SDD'yi standart bakımla karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmemiştir (35,154). Ancak SDD'nin etkinliğini gösteren büyük çalışmalar, çok dirençli bakteri prevalansının düşük olduğu ortamlarda yapılmıştır (155). Sonuç olarak, çoklu dirençli bakterilerin prevalansının yüksek olduğu birimlerde böyle bir strateji önerilememektedir.

Standart bir multimodal HKP önleme yaklaşımı içerisinde YBÜ hasta morbiditesini ve mortalitesini azaltmak için aşağıdaki yöntemlerin yararı kanıtlanmamıştır;

- Sistematik erken (<7. gün) trakeotomi (spesifik endikasyonlar hariç) (35,156,157)
- Probiyotiklerin ve / veya sinbiyotiklerin uygulanması (35,158–160)
- Nemlendirici filtrenin erken sistematik değişimi (özel üretici önerileri hariç) (161)
- Endotrakeal sekresyonlar için kapalı aspirasyon sistemlerinin kullanılması (162)
- Povidon-iyot ile seçici oro-faringeal dekontaminasyon (163)
- Antiseptikler kullanarak günlük cilt dekontaminasyonu (35,164,165)

Hastanede geçen sürenin artması sistemik inflamatuvar yanıt sendromu geliştirme riski ve sepsis için yaygın olarak kullanılan uyarı skorları için daha yüksek risk ile ilişkilidir (166). Mümkün olduğunda hastanede yatış süresinin en aza indirilmesi, prospektif olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen, hastanın HKP riski altında olduğu süreyi azaltabilir. Ayrıca tüm sağlık personelinin HKP ve önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

2.3. Acinetobacter

2.3.1. Taksonomi

Acinetobacter cinsi mikroorganizmalar ilk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmış. Bugüne gelene kadar 15'ten farklı isim almıştır. En çok bilinenler *Bacterium anitratum*, *Herellea Vaginicola* / *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*'dir. Acinetobacter cinsi bir dönem Neisseriaceae ailesi içinde *A. calcoaceticus* adında incelenmiş. Günümüzde çalışmalar sonucunda Moraxellaceae ailesi içinde değerlendirilmektedir. DNA benzerlikleri değerlendirilerek yapılan incelemelerde 32 genomik tür tanımlanmış, 7 türe özel isim verilmiştir (167). Acinetobacter cinsi; sakkarolitik ve asakkarolitik olarak sınıflandırılır (168).

Sakkarolitik Acinetobacter Türleri:

A. Hemolitik:

- 1.A. alcaligenes
- 2.A. anitratus
- 3.A. haemolyticus

B. Non-hemolitik:

- 1.A. baumannii
- 2.A. calcoaceticus
- 3.A. anitratus
- 4.A. calcoaceticus subsp. anitratus

Asakkarolitik Acinetobacter Türleri:

A.Hemolitik

B.Non-hemolitik:

1. A. calcoaceticus subsp. lwoffii
2. A. johnsonii
3. A. junii
4. A. lwoffii

2.3.2. Epidemiyoloji

Acinetobacter enfeksiyonlarının epidemiyolojisi geniş ve ılıman iklimlerde tropikal ortamlar, savaşlar, doğal afetler ve hastane salgınlarıyla ilişkili enfeksiyonu içerir (169–173). Doğal olarak su ve toprakta yaşar ve diğer olası rezervuarlar arasında evcil hayvanlar, eklembacaklılar ve yiyecek hayvanlar bulunur (171,174–176). İnsanlarda acinetobacter cildi, yaraları, solunum ve gastrointestinal yolları kolonize edebilir (177). Genellikle koltuk altı ve kasık gibi nemli bölgelerde bulunurlar. Sağlıklı kişilerin %25’inde deride kolonize halde bulunduğu düşünülmektedir (167). Deride bulunmaları hastayla temas eden sağlık çalışanının kontamine olmasını ve etkenin sürekli yayılmasını kolaylaştırır (178). Hastane yatışı olan kişilerde ise boğazda %7-18, trakeostomi sürüntülerinde yaklaşık %45 kolonizasyon bildirilmiştir (167,179,180). Kuru ortama dayanıklı olması, farklı ısı ve pH derecelerine

dayanabilmesi hastane ortamında uzun süre yaşayabilmesinin nedenlerindendir. Ayrıca farklı ısı ve pH derecelerinde yaşayabilmesi de dayanıklı olmasının diğer nedenlerini oluşturmaktadır (181). 1970'lerden beri *Acinetobacter* enfeksiyonları ılıman iklimlerde giderek yaygınlaşan bir nozokomiyal problem haline gelmiştir (182). Ortaya çıkmaları büyük olasılıkla hayatta kalma yetenekleri ve büyük antibiyotik sınıflarına karşı hızlı direnç gelişimi ile ilişkilidir (183). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Güney Amerika, Afrika, Asya ve Orta Doğu'da dramatik çoklu hastane salgınları tanımlanmıştır (184–187).

Acinetobacter enfeksiyonu olan hastalarda mortalite için risk faktörleri arasında imipenem direnci, yoğun bakımda kalış süresi, kadın cinsiyeti, yaşlılık, zatürree, diabetes mellitus ve septik şok sayılabilir (188,189).

Toplum kaynaklı enfeksiyonlar, organizmanın faringeal taşınması, agresif pnömoni ve yüksek vaka ölüm oranları ile karakterizedir. Risk faktörleri arasında tütün kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, alkolizm ve kanser bulunmaktadır (169,170,190).

Acinetobacter, askeri personel arasında olan enfeksiyonların ayırıcı tanısına ve tropikal bir ortamda doğal afetlere maruz kaldıktan sonra oluşan enfeksiyonların ayırıcı tanısına dahil edilmelidir. Savaş zamanı *Acinetobacter* enfeksiyonları Kore Savaşı, Vietnam Savaşı ve Irak ve Afganistan'daki savaşlar sırasında bildirilmiştir ve direnç oranları yüksektir (191–194).

2.3.3. Mikrobiyoloji

Acinetobacter cinsi, hareketsiz, aerobik, katalaz pozitif ve oksidaz negatif olan gram negatif kokobasildir (195). 1-1,5 µm eninde ve 1.5-2.5 µm uzunluğundadır. Hareketsizdirler fakat fimbriaları vardır. Çoğunlukla 1-2 mm çapında mukoid, renksiz koloni oluştururlar. *Acinetobacter* standart kültürlerde kolayca izole edilebilir. İndol negatiftir ve glikozu fermente etmez veya nitratı azaltmaz. *Acinetobacter* cinsine ait 30'dan fazla farklı tür tespit edilmiştir (196,197). Bu türlerin çoğu çevresel organizmalardır ve insan hastalıkları ile ilişkilendirilmemiştir (198). *A.baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* klinik literatürde en sık bildirilen türlerdir. *A. Calcoaceticus* - *A. Baumannii* kompleksi (ACB) bazen fenotipik özellikler

temelinde *Acinetobacter* türleri arasında ayırım yapmak zor olduğu için kullanılır (199). *Acinetobacter baumannii* en dirençli olanıdır ve büyük klinik öneme sahiptir (200). Bu patojen en sık izole edilen türdür (*Acinetobacter* spp izolatlarının % 90'ı) ve tipik olarak hastane ortamındaki salgınlarla ilişkilidir. Bu tür organizmaların hızla yayılmasını ve tüm geleneksel antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmesini sağlayan bir özellik olan sert çevre faktörlerine karşı direnci ile karakterizedir (196,201).

2.3.4. Patogenez

Acinetobacter türlerinin virülansı genellikle çok düşüktür. Konak savunması iyi olan kişilerde hastalık oluşturmamakta, fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadır (202–206). *Acinetobacter* türlerinin kişide enfeksiyon oluşturabilmesi için çeşitli virülans faktörleri mevcuttur, en önemli virülans faktör polisakkarit kapsüldür. Virülans faktörleri ve etki mekanizmaları Tablo 15’de gösterilmiştir (207–209).

Tablo 15. *Acinetobacter* cinsinin virülans faktörleri

Virülans faktörü	Etki mekanizması
Polisakkarit kapsül	Kompleman aktivasyonunu geciktirme Bakteri yüzeyini hidrofilik hale getirerek fagositozdan korunma Katater ve trakeal kanül yüzeylerine tutunmayı artırma
Fimbria	Epitel hücrelerine adezyon
Lipopolisakkarit	Endotoksin aktivitesi (Lipid A)
Bakteriosin	
Aerobaktin /Siderofor	Demir tutucu dış membran reseptörleri
Kuru ortamda dayanıklı olma	

Acinetobacter türleri çevresel yüzeylere kolonize olur, pili yoluyla yapışır ve daha sonra biyofilm oluşturur (210). Yüksek düzeyde biyofilm üreten suşlar kuru koşullara daha dayanıklıdır (211). Dış membran protein A (OmpA) da biyofilm

yapmak için gereklidir. Ayrıca epitelyal hücrelere bağıllık için de gereklidir. Hücreye girerek sitokrom c ve apoptozu indükleyen faktörün salınmasını uyararak hücre apoptozunu indükler. OmpA ayrıca alternatif kompleman yolunun inhibitörü olan Faktör H'nin bağlanmasına yardımcı olur (212).

Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte acinetobacter cinsi mikroorganizma dış membran proteinleri ile konakçı hücreye girmektedir. Protein OmpA ile epitelyal hücrelere tutunma sağlanmaktadır. Sonrasında konak hücrenin aktin ve membran proteinleri sayesinde bakteri kuşatılmaktadır (213). Omp38 başka bir dış membran proteindir ve bu protein ile konakçı hücrenin mitokondrisine tutunarak apoptozis sağlanır (214).

Acinetobacter kaynaklı kolonizasyon ve enfeksiyonlarının gelişimi için cerrahi veya invaziv aletlerin kullanımı önemli bir risk faktörüdür. Endotrakeal tüp takılması, intravasküler girişim, ventriküler veya üriner kateter uygulaması benzeri birçok girişim Acinetobacter türlerinin kolonizasyon ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Acinetobacter türlerinin kolonizasyonu ve enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri Tablo 16'da gösterilmiştir (189,215–218).

Tablo 16. Acinetobacter enfeksiyonu gelişimi için belirlenmiş risk faktörleri

Hastaya ait faktörler	İleri yaş Alta yatan hastalıklar (diyabet, böbrek yetmezliği, malignite) Cerrahi öyküsü Hastane kökenli pnömoni Travma ve yanık yaraları Mikroorganizmanın tipi ve virülansı Hastanın kolonizasyonu Antimikrobiyal direnç
Tedaviye ait faktörler	İnvazif işlemler (santral kateterizasyon, mekanik ventilasyon, idrar sondası, trakeostomi, enteral beslenme) Cerrahi işlem Antibiyotik kullanım öyküsü Primer enfeksiyon için uygun olmayan tedavi
Çevresel faktörler	Hastanede veya yoğun bakımda yatış süresi Diğer hastaların kolonizasyonu

2.3.5. Klinik özellikler

Acinetobacter enfeksiyonunun en sık klinik tablosu ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (199). Ek olarak, insanlarda Acinetobacter cildi, yaraları ve solunum ve gastrointestinal yolları kolonize edebilir (177). Özellikle kolonizasyon ortamında birçok enfeksiyon meydana geldiğinden, kolonizasyon ve gerçek enfeksiyon arasında ayırım yapmak zor olabilir.

Acinetobacter birçok fırsatçı enfeksiyona neden olabilmektedir. Septisemi, pnömoni, endokardit, menenjit, cilt ve yara yeri enfeksiyonları ve üriner enfeksiyonlar bunlar arasındadır (219). Solunum sistemi Acinetobacter türleri tarafından en çok tutulan sistemdir. Acinetobacter cinsi solunum sisteminden kolonizasyon, trakeobronşit, toplum kaynaklı ve nozokomiyal pnömoni durumlarında izole edilebilir.

-Hastane kökenli pnömoni: Acinetobacter pnömonisi ağırlıklı olarak mekanik ventilasyon gerektiren ve geç başlangıçlı olarak karakterize olma eğilimi gösteren yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında görülür. Acinetobacter pnömonisinin diğer klinik belirtileri, genel olarak hastaneden edinilmiş pnömoni için bildirilenlere benzerdir. Hastane kökenli Acinetobacter pnömonisi vakalarının çoğu daha önce kolonize olmuş hastalarda görülür. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gerçek Acinetobacter pnömonisi ile havayolu kolonizasyonu ayırt edilmelidir. A.baumannii dokuz farklı Avrupa ülkesinde 27 yoğun bakım ünitesinden prospektif bir gözlemsel çalışmada nozokomiyal pnömoniye neden olan en yaygın patojenler arasındaydı; Yunanistan ve Türkiye'de en yaygın izolat olduğu bildirilmiş (9). Acinetobacter'e sekonder nozokomiyal pnömoni, çoğu hastada eşzamanlı hayatı tehdit eden koşullara sahip olduğundan, atfedilebilir mortaliteyi belirlemek zor olsa da, yüzde 35-70 mortalite oranları ile ilişkilidir (169,220–223).

-Toplum kökenli pnömoni: Toplum kökenli Acinetobacter pnömonisi tipik olarak ani başlayan ve solunum yetmezliği ve hemodinamik instabiliteye hızlı ilerleme gösteren fulminan bir hastalık ile karakterizedir (169,170,172).

-Kan dolaşım enfeksiyonu: Acinetobacter, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının yüzde 1,5 ila 2,4'ünü oluşturur. En sık görülen Acinetobacter bakteriyemi kaynakları vasküler kateterler ve solunum sistemidir. Acinetobacter kan

dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörleri arasında yoğun bakım, mekanik ventilasyon, ameliyat öncesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin önceden kullanımı, immünosupresyon, travma, yanıklar, malignite, santral venöz kateterler, invaziv prosedürler ve hastanede uzun süreli kalış sayılabilir. Septik şok *Acinetobacter* bakteriyemili hastaların üçte birinde gelişir (224–230).

-Endokardit: *Acinetobacter* türleri doğal ve protez kalp kapakçıklarında enfektif endokarditin nadir bir nedenidir. Nozokomiyal bakteriyemiden kaynaklanan protez kalp kapakçığı endokarditi olan 171 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada iki olgu *Acinetobacter*'e atfedilebilir. *Acinetobacter* endokardit tipik olarak agresif seyirli akut başlangıç ile karakterizedir (231–233).

-Menejit: *Acinetobacter*, nozokomiyal menenjitin nadir bir nedenidir. Bir çalışmada kraniyotomi sonrası 95 menenjit vakası arasında ikisi *Acinetobacter* türüne bağlı bulunmuş (234,235). Risk faktörleri arasında nöroşirürji prosedürleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, önceki antibiyotik tedavisi ve intrakraniyal kanama bulunur. Toplum kökenli *Acinetobacter* menenjit nadirdir, *Acinetobacter* merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının diğer klinik belirtileri genel olarak menenjit için bildirilenlere benzerdir.

-Deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonu: *Acinetobacter* cerrahi ve travmatik yaraları kontamine ederek osteomyelitte de ilerleyebilen ciddi yumuşak doku enfeksiyonuna yol açabilir. *Acinetobacter* ile cerrahi yara enfeksiyonları sıklıkla protez materyalin varlığı ile ilişkilidir ve genellikle kapsamlı debridman gerektirir (236). *Acinetobacter* nadiren selülit ve folikülit gibi toplum kökenli veya hastaneden edinilmiş cilt enfeksiyonları ile deri apseleri ve nekrotizan fasiit ile ilişkilendirilmiştir (237–241).

-İdrar yolu enfeksiyonu: Kalıcı üriner kateterler nedeniyle *Acinetobacter* ile kolayca kolonize olabilir; enfeksiyon insidansı düşüktür (227,242). Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu görülebilir, ancak nadirdir (243).

-Diğer enfeksiyonlar: *Acinetobacter* göz kolonizasyonuna veya enfeksiyonuna neden olabilir. Kontakt lens kullananlarda kolonizasyon gözlenmiştir (244). Göz enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu postoperatif olarak, genellikle katarakt cerrahisi veya diğer oküler ameliyatları takiben meydana gelmiştir (245). Periton diyalizi uygulanan hastalarda *acinetobacter* kaynaklı peritonit tanımlanmıştır (246,247).

Acinetobacter kaynaklı enfeksiyonların prognozu ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Mortaliteyi arttırmadığını bildiren çalışmalar olmakla beraber hastanede ciddi hastalık mevcut ise mortalitenin artacağını bildiren çalışmalar da vardır (248). İmipenem direnci varlığı, ileri yaş , YBÜ yatışı, kadın cinsiyet , pnömoni varlığı , septik şok , diabetes mellitus varlığı mortalite için önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (188,189).

2.3.6. Tanı

Acinetobacter enfeksiyonu tanısı, bir hasta örneğinden (örn. balgam, kan, beyin omurilik sıvısı) Acinetobacter üretilmesi ile konulur. Acinetobacter kolonizasyonu yaygın olduğundan ve tedavisi zor ve potansiyel olarak önemli toksisite ile ilişkili olduğundan, kolonizasyon ve enfeksiyon arasındaki ayrım önemlidir. Örnek olarak, mekanik ventilasyon uygulanan bir hastanın balgamından izole edilen Acinetobacter varlığının, ateş, lökositoz, artan solunum sekresyonları, ek solunum desteği ihtiyacı veya göğüs görüntülemeye yeni bir anormallik yokluğunda enfeksiyondan daha fazla kolonizasyonu temsil etme olasılığı daha yüksektir. Pnömoni vakaları için, balgam örnekleri üzerindeki kantitatif veya yarı kantitatif kültürler de enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ayırmda yardımcı olabilir.

2.3.7. Direnç

Acinetobacter, piyasada bulunan tüm antibiyotiklere dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olan çeşitli mekanizmalar yoluyla direnç geliştirme yeteneğine sahiptir (187). 1980'lerden bu yana, dirençli suşlar dünya genelinde hastane enfeksiyonlarının giderek yaygınlaşan nedenleri haline gelmiştir (227,249,250). Dirençli Acinetobacter suşları ile enfeksiyon veya kolonizasyon için bağımsız risk faktörleri şunlardır (189,216,251,252);

- Önceden metisiline dirençli S. aureus (MRSA) ile kolonizasyon
- Önceki beta-laktam kullanımı, özellikle karbapenemler
- Önceden florokinolon kullanımı
- Mevcut veya önceki yoğun bakım ünitesi yatışı

- Santral venöz kateter varlığı
- Son cerrahi operasyon öyküsü
- Mekanik ventilasyon
- Hemodiyaliz
- Malignite
- Diğer bağımsız risk faktörleri (bağışıklık sistemi baskılanmış durum, vazopresör kullanımı, pnömoni ve diabetes mellitus)

Acinetobacter türlerinde birden fazla antibiyotiğe karşı direnç gelişmektedir. Çoklu antibiyotik direnci (ÇİD) en sık A. baumannii / calcoaceticus kompleksi ve A. haemolyticus'da olmaktadır. Direnç mekanizmalarından dolayı bu türlerin enfeksiyonunun tedavisi zorlaşmaktadır, diğer türlerin tedavisinde ciddi sorun görülmemektedir. İlaçların uygunsuz kullanılması direnç oluşumuna katkı sağlamaktadır. Antibiyotiklerin direnç mekanizmaları Tablo 17, Tablo 18 ve Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 17. Antibiyotiği inaktive eden enzimler ile gelişen direnç mekanizmaları

Direnç mekanizması	Genetik yapı	Etkilenen antibiyotikler
Amp C Beta laktamazlar (acinetobacter-kökenli sefalosporinazlar(ADC))	kromozomal	Geniş spektrumlu sefalosporinler (3. Kuşak ve sefamisinler dahil, sefepim ve karbapenemler hariç)
Ambler Sınıf D OXA tipi enzimler	Kromozom ve plazmid	Karbapenemler
Ambler Sınıf B metallo-b-laktamazlar	Mobil genetik elemanlar	Karbapenemler
Ambler Sınıf A ESBL'ler	Plazmid, kromozom ya da diğer mobil genetik elemanlar	Tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç)

Tablo 18. Bakterideki hedefe ulaşmanın azalması ile gelişen direnç

Direnç mekanizması	Genetik yapı	Etkilenen antibiyotikler
Porin kanallarında ve diğer dış membran proteinlerinde değişiklikler	Nokta mutasyonlar	Karbapenemler

Tablo 19. Hedefte veya hücre işlevlerinde değişiklik yapan mutasyonlar

Direnç mekanizması	Genetik yapı	Etkilenen antibiyotikler
DNA topoizomeraaz mutasyonları	gyrA ve parC topoizomeraaz enzimlerinde nokta mutasyonlar	Kinolonlar
Aminoglikozid modifiye edici enzim	Plazmid, transpozonlar	Aminoglikozidler
Dışa atım pompası üretimi	Nokta mutasyonlar	Tigesiklin Aminoglikozidler Kinolonlar Tetrasiklinler
Hücre membranı lipopolisakkaritlerinde modifikasyon	Nokta mutasyon	Kolistin

2.3.8. Tedavi

Doğal ve edinilmiş direnç, *Acinetobacter* için antimikrobiyal seçeneklerin sayısını sınırlar. Çok az sayıda çalışma *Acinetobacter* enfeksiyonları için farklı antimikrobiyal rejimlerin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Bu nedenle, *Acinetobacter* enfeksiyonları için çeşitli antibiyotiklerin kullanılmasına yönelik çoğu destek, in vitro verilere ve gözlem serilerine dayanmaktadır. Kombinasyon antimikrobiyal tedavi, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının, ilaç duyarlılık testi sonuçları bilinmeden önce yeterli ampirik antibiyotik kapsama olasılığını artırmak, direnç riskini azaltmak ve çok ilaca veya yaygın olarak ilaca dirençli enfeksiyonlarda sonuçları iyileştirmek için bir strateji olarak sıklıkla kullanılır. Antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları elde edilmeden önce *Acinetobacter* için ampirik antibiyotik tedavisi, yerel duyarlılık modellerine göre seçilmelidir. Genel olarak, geniş spektrumlu bir sefalosporin, bir kombinasyon beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörü (örn. Sulbaktam içeren bir kombinasyon) veya bir karbapenemden oluşmalıdır. Seçilen antibiyotik sınıfına lokal direnç oranları yüksekse (örn. Yüzde 10 ila 15'ten fazla) ilave bir ajan gerekebilir. Bahsedilen ajanların monoterapi şeklinde kullanılması durumunda

direnç gelişimi bildirilmiştir. Bu nedenle, bu ajanlar bazen antipseudomonal florokinolon veya bir aminoglikozid ile kombinasyon halinde kullanılır (167,253,254). Bununla birlikte, kombinasyon terapisinin tedavi sırasında ortaya çıkan direnç riskini azalttığını ya da *Acinetobacter* enfeksiyonlarında klinik sonuçları iyileştirdiğini gösteren hiçbir klinik veri yoktur. Dirençli etken tedavisinde polimiksin E (kolistin) ve tigesiklin kullanımı akla getirilmelidir.

Beta-laktamaz inhibitörleri *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkiye sahiptir. Özellikle sulbaktam *Acinetobacter* türlerine karşı çok iyi bakterisidal aktiviteye sahiptir (255). Monoterapi ve kombine tedavide kullanılmaktadır. ÇİD *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etkindir. Bir çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter* türlerinde sulbaktamın polimiksinde daha etkin olduğu bildirilmiştir (256).

Polimiksinler, polimiksin A, B, C, D ve E olmak üzere beş ayrı gruptan oluşmaktadır. Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) klinik pratikte kullanılan polimiksin gruplarıdır. Polimiksinler (polimiksin B ve kolistin (polimiksin E)), birinci basamak ajanlara dirençli *Acinetobacter* izolatları için en yaygın kullanılan ajanlardır. Kolistin son zamanlarda panrezistan *Acinetobacter* türünün etken olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır (257). ÇİD gram-negatif bakteri enfeksiyonu olan ve en az 72 saat İV kolistin tedavisi alan 258 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada yüzde 79,1 tam tedavi yanıtı alındığı bildirilmiş (258). Kolistine karşı direnç gelişmemesi için diğer antibiyotiklerle (karbapenem , makrolid, rifampisin) kombine tedavi rejimleri benimsenmiştir (259). Nefrotoksisite, sistemik kolistin ile ilişkili bilinen en kötü yan etkidir ve hastaların yüzde 36'sında rapor edilmiştir (260). Ancak başka bir meta analizde intravenöz kolistin kullanımı, değerlendirilen diğer ajanlara kıyasla aşırı böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmamıştır (261). Nörotoksisite bir diğer önemli yan etkidir, ancak esas olarak parestezilerden oluşur ve nispeten nadirdir. Kolistin dozu mevcut preparatlara bağlıdır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Polimiksin B, kolistinden daha düşük nefrotoksisite oranları ile ilişkilidir ve böbrek fonksiyonu için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karbapenemler, *Acinetobacter*'in duyarlı suşlarına karşı oldukça bakterisittir (255). *Acinetobacter*'e bağlı ventilatöre bağlı pnömoni için imipenem ile klinik tedavi

oranları küçük serilerde yüzde 57 ila 83 arasında değişmektedir (262–264). Tüm dünyada karbapenem direnci giderek yaygınlaşmaktadır. 2007 yılında yayımlanan Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama (MYSTIC) surveyans çalışmasının Türkiye sonuçlarına göre, Acinetobacter türleri üzerine en yüksek etkinliğe sahip antibiyotiklerin, karbapenemler olduğu gözlenmiştir (265).

Aminoglikozidler, Acinetobacter enfeksiyonlarının kombinasyon tedavisinde kullanılırlar. Aminoglikozidler grubunda en az dirençle karşılaşılan ajanın amikasin olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (266). Tobramisin ve netilmisin de Acinetobacter türlerine karşı etkili olan aminoglikozid grubu ilaçlardır. Netilmisin en geniş spektrumlu olanıdır. Karbapenem veya diğer beta laktam antibiyotiklerle kombine kullanımları sıktır ve sinerjistik etki göstermektedir.

Kinolonlar konsantrasyonla ilişkili bakterisidal etki gösterirler. DNA giraz (Topoizomeraz II) ve Topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini önlerler. Siprofloksasin ve ofloksasin Acinetobacter türlerine en etkili kinolonlardır. Yüksek direnç riski nedeniyle kinolonlar yalnızca intravenöz katater ilişkili bakteriyemik Acinetobacter enfeksiyonlarında karbapenemlerle kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (267).

Tigesiklin aerobik gram-pozitif, gram-negatif, anaerob etkenlere karşı etkilidir. Ayrıca çok ilaca dirençli ve genişlemiş antibiyotik direnci olan Acinetobacter türlerine karşı etkinlik gösterir (266). 30S ribozomal altbirimi inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedir ve diğer tetrasiklinlerden daha geniş bir spektruma sahiptir. İtalya'dan yapılan retrospektif bir çalışma, Acinetobacter enfeksiyonları da dahil olmak üzere çok ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonları olan kritik hastalarda (tigesiklinin standart dozdan daha yüksek bir dozda) iyi tolere edildiğini göstermiştir. Daha yüksek dozun, standart dozlardan daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (266). ÇİD Acinetobacter enfeksiyonlarına karşı tigesiklinin in vitro aktivitesinin umut verici sonuçlarına rağmen, direnç olduğu bildirilmiştir (192). Çok ilaca dirençli Acinetobacter enfeksiyonları için tigesiklinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizinde, tüm nedenlere bağlı mortalite ve tigesiklin kullanımı arasında anlamlı bir fark yoktu, ancak tigesiklinin daha düşük bir mikrobiyal eradikasyon oranı ve daha uzun yatışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tigesiklin diğer etkili antibiyotik seçeneklerinin mevcut olduğu durumlarda kullanılmamalıdır (268).

A. baumannii'nin birçok dirençli suşu, intravenöz olarak verilebilen in vitro minosikline karşı hassastır ve sınırlı klinik deneyimler minosiklin kullanımı ile olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. Ventilatöre bağlı, karbapenem dirençli A.baumannii pnömonisi olan hastaların retrospektif bir çalışmasında, minosiklin ile tedavi edilen 19 hasta arasında klinik yanıt oranı yüzde 80'dir (269). Bunların yaklaşık üçte ikisi en az bir başka ajan ile kombinasyon halinde minosiklin almasına rağmen, minosiklin monoterapisi ve kombinasyon tedavisi alanların yanıt oranları benzerdi. Genel olarak hem intravenöz hem de oral minosiklin iyi tolere edilir, ancak tetrasiklin sınıfındaki diğer ajanlar gibi ışığa duyarlılık ve gastrointestinal yan etkilere neden olabilir.

Antimikrobiyal duyarlılık testinin sonuçları beta laktamlara veya karbapenemlere yatkınlığı ortaya çıkarırsa, bu sınıflardan birinden bir ajan monoterapi olarak seçilebilir. En dar aktivite spektrumuna sahip ajanı seçmeyi tercih edilmelidir. Bu ajanların herhangi birinde, tedavi sırasında direnç riski ortaya çıkabilir, ikinci bir ajan eklemenin bu riski sınırladığını gösteren hiçbir veri yoktur ve duyarlı suşları olan hastalarda rutin olarak bu amaçla ikinci bir ajan kullanılmamalıdır. Genellikle yaygın olarak ilaca dirençli Acinetobacter tedavisinde en çok klinik deneyime sahip olan polimiksinleri kullanılır. Direnç olasılığı göz önüne alındığında, bu ajanların duyarlılık testleri de kullanılmadan önce yapılmalıdır.

Genel olarak, dirençli izolatlara sahip ciddi enfeksiyonlar (örn. Bakteriemi, pnömoni, kritik hastalık) için polimiksinlere ek olarak karbapenem, minosiklin, tigesiklin veya rifampin gibi ikinci bir ajan kullanılması önerilir. Terapi sırasında antibiyotiklere karşı acil direnç olasılığı nedeniyle, hastanın sürekli izlenmesi önemlidir. Tedavide ilk iyileşmeyi takiben klinik kötüleşme varsa, dirençli Acinetobacter türlerinin üremesini değerlendirmek için kültürleri tekrarlayın. Tedavi daha sonra yeni duyarlılık testi sonuçlarına göre değiştirilebilir. Dikkat edilecek diğer hususlar arasında, inhalasyon yoluyla alınan antibiyotiklerin olası kullanımı yer almaktadır. İnhal olarak kullanılan kolistinin bazı hastalarda yararlı olabildiği bildirilmiştir (261,270). Ancak yararının gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur (271). İnhal olarak kullanılan kolistinin en önemli yan etkisi bronkokonstriksiyondur (260).

Acinetobacter enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 20'de gösterilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Tablo 20. Acinetobacter enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaçlar	Dozları
Seftazidim	2 g İV, 8 saatte bir
Sefepim	2 g İV, 8 saatte bir
Ampisilin-sulbaktam	3 g İV, 6 saatte bir
İmipenem-silastatin	0,5-1 g İV, 6 saatte bir
Meropenem	1 g İV, 8 saatte bir
Doripenem	0,5 g İV, 8 saatte bir
Gentamisin	1-2,5 mg/kg İV, 8-12 saatte bir
Tobramisin	1-2,5 mg/kg İV, 8-12 saatte bir
Amikasin	15 mg/kg İV, 12 saatte bir
Siprofloksasin	400 mg İV, 8 saatte bir
Kolsitin	2,5-5 mg/kg/gün İV, 2-4 bölünmüş dozda
Tigesiklin	100 mg tek doz İV, takiben 50 mg İV 12 saatte bir

2.3.9. Önleme ve kontrol

Çok ilaca dirençli Acinetobacter'in kontrolü için hedefler erken tanıma, yayılmanın agresif kontrolü ve endemik suşların oluşumunu önlemektir. Enfeksiyon kontrolünün genel prensipleri ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonları önleme stratejileri önemlidir. Çevresel temizlik ile ilgili olarak, Acinetobacter'in cansız yüzeylerde hayatta kalma ve temas eden diğer yüzeyleri kirletme kabiliyeti nedeniyle dezenfeksiyon özellikle önemlidir (272). Sağlık personeli ve çok ilaca dirençli Acinetobacter ile kolonize hastalar arasındaki 199 etkileşimin incelendiği bir çalışmada, kolonizasyonun yüzde 39'u sağlık personelinin eldivenlerinin ve / veya önlüklerinin kontaminasyonu sonucu gerçekleşmiştir (272). Çok ilaca dirençli Acinetobacter, dezenfektanlara ve antiseptiklere büyük ölçüde duyarlıdır. Hidrojen peroksit buharının etkili bir dekontaminasyon yöntemi olduğu bildirilmiştir. İlaça dirençli Acinetobacter'in önlenmesi, erken tanıma, yayılmanın agresif kontrolüne ve endemik suşların oluşumunu önlemeye bağlıdır. İlaça dirençli Acinetobacter türleri de dezenfektanlara ve antiseptiklere karşı büyük ölçüde hassastır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2015-05.03.2019 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan ve balgam, trakeal aspirat veya bronş lavaj kültüründe Acinetobacter üremesi olan 173 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Daha önce Acinetobacter üremesi olan hastalar ve arşivde dosyasına ulaşılamayan 22 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 152 vakanın bilgilerine ulaşıldı. Mortaliteyi etkileyebileceği düşünülen klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Hastalar yatış sürecinde hayatını kaybeden ve taburcu edilen olmak üzere gruplandırılarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, sigara kullanım miktarı, mevcut olan komorbid hastalıkları, hastanede toplam ve YBÜ yatış süreleri, öncesinde dış merkezdeki yatış öyküsü not edildi.

Acinetobacter üremesi saptanmadan önce almış oldukları ampirik antibiyoterapi rejimleri, Acinetobacter üremesinin saptandığı numune örneği (balgam/ trakeal aspirat/ bronş lavaj) not edildi. Mevcut üremesi kolonizasyon kabul edilenler belirlendi. Acinetobacter üremesi yanında ek mikroorganizma üremesi olanlar ve üreme sonrasında hastalara verilen antibiyoterapi rejimleri not edildi.

Tüm hastaların üreme sırasındaki ateş, kalp tepe atımı (KTA), dakika solunum sayısı (SS), kan oksijen saturasyonu (spO₂), sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri yazıldı. Üreme olduğu dönemde bakılan kan gazı değerleri (pH, PaO₂, PaO₂/FiO₂) not alındı. Yine üreme olduğu dönemdeki GKS, SOFA ve PSI skorları hesaplanarak yazıldı.

Hastaların üremesinin olduğu dönemdeki beyaz küre (BK), hematokrit (Hct), nötrofil, hemoglobin (Hgb), üre, kreatinin, bilirubin, potasyum (K), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH) sodyum (Na), albümin değerleri not edildi. Yatış sırasında, üreme olduğu dönemde ve antibiyoterapi sonrası bakılan CRP değerleri not edildi. Antibiyoterapi sonrasındaki üre ve kreatinin değerleri de eklendi. Üreme döneminde Akciğer grafilerinde plevral efüzyonu olanlar, IMV ve NIMV desteği alanlar, trakeostomisi olanlar not edildi.

Üreme döneminde ve yatışı süresince dopamin ve noradrenalin infüzyon alanlar not edildi. Yatıştan itibaren Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişenler ve hemodiyaliz ihtiyacı olanlar not edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında Fisher Kesin-Ki kare, Yates Ki-kare ve Pearson Ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenebilmesi için İkili lojistik regresyon analizi yapıldı ve tüm değerlendirmeler için $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 152 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların 107'si erkek (%70.4), 45'i kadındı (%29.6) ve yaş ortancaları 77 (31-96) idi. Hastalardan 93'ünün (%61.1) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Kümülatif sigara maruziyeti (paket-yıl) (py) hesaplandığında ortalama değer 40 (10-150) olarak bulundu. Hastaların %59,2'si (n=90) hastane yatışı sırasında hayatını kaybetti, %40,8'i (n=62) tedavisi tamamlanarak taburcu oldu (n=62). Hayatını kaybeden ve taburcu olan hastalar karşılaştırıldığında hayatını kaybedenlerin ortalama yaşı 77.5 (43-94), taburcu olanların ortalama yaşı ise 75 (31-96) idi. Hayatını kaybedenlerin %28.9'u (n=26) kadın, %71.1'i erkek (n=64); taburcu olanların %30.6'sı (n=19) kadın, %69.4'ü (n=43) erkekti. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.133 ve p=0.958). Sigara kullananlara bakıldığında sigara maruziyetinin ortalama değeri hayatını kaybedenlerde 40 py (10-120), taburcu olanlarda da 40 py (1-150) olduğu görüldü, anlamlı fark saptanmadı (p=366). Hastaların demografik özellikleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların demografik özelliklere göre dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Yaş (yıl)	77.0 (31-96)	77.5 (43-94)	75.0 (31-96)	0.133
Cinsiyet				0.958
Kadın	45 (%29.6)	26 (%28.9)	19 (%30.6)	
Erkek	107 (%70.4)	64 (%71.1)	43 (%69.4)	
Sigara (py)	40.0 (10-150)	40.0 (10-120)	40.0 (1-150)	0.366

(Veriler “ortalama (minimum – maksimum)” ve “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

88 hastanın (%57.9) bilinen Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), 5 hastanın (%3.7) Astım tanısı, 49 hastanın (%32.2) Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) tanısı, 15 hastanın (%9.9) Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) tanısı, 29 hastanın (%19.1) Diabetes Mellitus (DM) tanısı, 17 hastanın (%11.2) Serebrovasküler Hastalık (SVH) öyküsü mevcuttu. Hastaların 69'unun (%45.4) Hipertansiyon (HT) tanısı,

30'unda (%19.7) Koroner Arter Hastalığı (KAH), 19'unda Atrial Fibrilasyon (AF) mevcuttu. 26 hasta (%17.1) hastane yatışı öncesi de immobildi. 40 hastanın (%27.0) malignite tanısı varken bunların 30'u (%19.7) akciğer kanseriydi. Yatışı sırasında 9 hasta (%5.9) da immünsüpresifti. 9 hastanın (%5.9) daha önceden bilinen tüberküloz öyküsü mevcuttu. Hayatını kaybeden ve taburcu olan gruplar arasında KOAH, Astım, KKY, KBY, DM, SVH, HT, KAH, AF, malignite, akciğer kanseri tanısı olanlar bakımından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.284$, $p=0.393$, $p=0.600$, $p=1.000$, $p=0.890$, $p=0.412$, $p=0.477$, $p=1.000$, $p=0.261$, $p=0.471$, $p=0.471$). Benzer şekilde immünsupresyon, immobilité ve geçirilmiş tüberküloz öyküsü olması bakımından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.311$, $p=0.356$, $p=0.736$). (Tablo 22)

Tablo 22. Hastaların komorbid durumlarının dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
KOAH				0.284
Olan	88 (%57.9)	49 (%54.4)	39 (%62.9)	
Olmayan	64 (%42.1)	41 (%45.6)	23 (%37.1)	
Astım				0.393
Olan	5 (%3.7)	4 (%5.1)	1 (%1.7)	
Olmayan	131 (%96.3)	74 (%94.9)	57 (%98.3)	
KKY				0.600
Olan	49 (%32.2)	31 (%34.4)	18 (%29.0)	
Olmayan	103 (%67.8)	59 (%65.6)	44 (%71.0)	
KBY				1.000
Olan	15 (%9.9)	9 (%10.0)	6 (%9.7)	
Olmayan	137 (%90.1)	81 (%90.0)	56 (%90.3)	
DM				0.890
Olan	29 (%19.1)	18 (%20.0)	11 (%17.7)	
Olmayan	123 (%80.9)	72 (%80.0)	51 (%82.3)	
SVH				0.412
Olan	17 (%11.2)	8 (%8.9)	9 (%14.5)	
Olmayan	135 (%88.8)	82 (%91.1)	53 (%85.5)	
HT				0.477
Olan	69 (%45.4)	43 (%47.8)	26 (%41.9)	
Olmayan	83 (%54.6)	47 (%52.2)	36 (%58.1)	
KAH				1.000
Olan	30 (%19.7)	18 (%20.0)	12 (%19.4)	
Olmayan	122 (%80.3)	72 (%80.0)	50 (%80.6)	
AF				0.261
Olan	19 (%12.5)	14 (%15.6)	5 (%8.1)	
Olmayan	133 (%87.5)	76 (%84.4)	57 (%91.9)	
İmmobilite				0.356
Olan	26 (%17.1)	18 (%20.0)	8 (%12.9)	
Olmayan	126 (%82.9)	72 (%80.0)	54 (%87.1)	
Malignite				0.471
Olan	41 (%27.0)	26 (%28.9)	15 (%24.2)	
Olmayan	111 (%73.0)	64 (%71.1)	47 (%75.8)	
Akciğer kanseri				0.471
Olan	30 (%19.7)	20 (%22.2)	10 (%16.1)	
Olmayan	122 (%80.3)	70 (%77.8)	52 (%83.9)	
İmmobilite				0.356
Olan	26 (%17.1)	18 (%20.0)	8 (%12.9)	
Olmayan	126 (%82.9)	72 (%80.0)	54 (%87.1)	
Tüberküloz öyküsü				0.739
Olan	9 (%5.9)	6 (%6.7)	3 (%4.8)	
Olmayan	143 (%94.1)	84 (%93.3)	59 (%95.2)	

(Veriler “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Tüm hastaların kliniğimizde yatış gününün ortanca değeri 24 gün (2-223) iken yoğun bakım yatış günü ortanca değeri 22 (2-223)'ydi. Hayatını kaybeden ve taburcu olan gruplar arasında toplam yatış günü ve yoğun bakım yatış günü açısından anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.133$ ve $p=0.433$). 50 hastanın (%32.9) servisimize yatış öncesi başka bir merkezde yatışı olmuştur. Hayatını kaybedenlerin 30'unun (%33.3), taburcu olanların 20'sinin (32.3) başka bir merkezde yatışı olmuş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Hastaların 30'una (%19.7) meropenem, 27'sine (%17.8) moksifloksasin, 23'üne (%15.1) piperasilin-tazobactam, 18'ine (%11.8) ampisilin-sulbactam (sam) ve siprofloksasin, 15'ine (%9.9) meropenem-teikoplanin ve 27'sine diğer antibiyotikler ampirik olarak başlanmış. 12 hastaya (%7.9) ise ampirik antibiyotik başlanmamış. Grupların ampirik antibiyotik kullanımları arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0.494$).

Acinetobacter üremesi hastaların %40,8'inde balgam kültüründe ($n=62$), %52,6'sında trakeal aspirat kültüründe($n=80$), %6,6'sında ise bronkoskopik örneklemede ($n=10$) belirlendi. Acinetobacter etken üremesi hayatını kaybedenlerin %27.8'inde ($n=25$) balgam kültüründe, %66.7'sinde ($n=60$) trakeal aspirat kültüründe ve %5.6'sında ($n=5$) bronkoskopik örneklemede belirlendi. Taburcu olanların %59.7'sinde ($n=37$) balgam kültüründe, %32.3'ünde ($n=20$) trakeal aspirat kültüründe ve %8.1'inde ($n=5$) bronkoskopik örneklemede etken üremesi belirlendi. Üreme yeri bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Farklılığın gruplar arasındaki balgam ve trakeal aspirat kültürlerinden kaynaklandığı saptandı. 37 hastada (%24.3) üreme kolonizasyon olarak değerlendirildi. Hayatını kaybeden hastaların 8'inde (%8.9), taburcu olanların 29'unda (%46.8) Acinetobacter üremesi kolonizasyon olarak değerlendirildi. Gruplar arasında kolonizasyon açısından anlamlı fark görüldü ($p<0.001$). (Tablo 23)

Tablo 23. Acinetobacter üremesi olan yöntemlerin ve kolonizasyonun dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Üreme yeri				<0.001
Balgam	62 (%40.8)	25 (%27.8)	37 (%59.7)	
Trakeal aspirat	80 (%52.6)	60 (%66.7)	20 (%32.3)	
Bronş lavaj	10 (%6.6)	5 (%5.6)	5 (%8.1)	
Kolonizasyon				<0.001
Görülen	37 (%24.3)	8 (%8.9)	29 (%46.8)	
Görülmeyen	115 (%75.7)	82 (%91.1)	33 (%53.2)	

(Veriler “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Tüm hastaların %81.6’sında (n=124) Acinetobacter üremesine ek bir mikroorganizma üremesi olmadı. Acinetobacter üremesine ek olarak 6 kişide Pseudomonas aeruginosa, 5 kişide Escherichia coli, 4 kişide Klebsiella pneumoniae, 3 kişide Staphylococcus aureus, 3 kişide Corynebacterium, 2 kişide Streptococcus pneumoniae, 1 kişide Stenotrophomonas maltophilia, 1 kişide Mycobacterium tuberculosis, 1 kişide Proteus mirabilis, 1 kişide Escherichia coli ve Streptococcus pneumoniae, 1 kişide Klebsiella pneumoniae ve Corynebacterium üremesi olmuştur.

Hastanemize yatıştan itibaren hastaların üremelerin olduğu ortalanca gün değeri 9 gün (1-51)’dü. Hayatını kaybedenlerde ortalanca 10.günde (1-51), taburcu edilenlerde ortalanca 8.günde (2-31) Acinetobacter üremesi olduğu görülmüştür ve gruplar arasında fark izlenmedi (p=0.091).

74 hastaya (%48.7) meropenem ve kolistin kombinasyon tedavisi uygulandı, 78 hastaya (%51.3) ise diğer antibiyotik rejimleri uygulandı. Hayatını kaybedenlerin %56.7’unda (n=51) meropenem ve kolistin kombinasyonu, %43.3’ünde (n=39) diğer antibiyotik rejimleri uygulandı. Taburcu olanların %37.1’inde (n=23) meropenem ve kolistin kombinasyonu, %62.9’unda diğer antibiyotik rejimleri uygulandı ve antibiyotik seçimi açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0.018). Tüm hastaların %62.5’inde (n=95) kolistin tedavisi uygulandı. Hayatını kaybedenlerin %68.9’u (n=62), taburcuların %53.2’sinde (n=33) kolistin uygulanmış olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0.050). (Tablo 24)

Tablo 24. Tedavide uygulanan antibiyoterapi dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Antibiyotik Seçimi				0.018
Meropenem+Kolistin	74 (%48.7)	51 (%56.7)	23 (%37.1)	
Diğer	78 (%51.3)	39 (%43.3)	39 (%62.9)	
Kolistin				0.050
Alan	95 (%62.5)	62 (%68.9)	33 (%53.2)	
Almayan	57 (%37.5)	28 (%31.1)	29 (%46.8)	

(Veriler “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Tüm hastaların üreme anındaki ortalama ateş değeri 36.6 (36.1-38.6), dakika kalp tepe atımı (KTA) değeri 99 (60-182), dakika solunum sayısı (SS) değeri 21 (12-50), kan oksijen saturasyonu (spO₂) %95 (%60-%99) olarak bulunmuştur. Sistolik tansiyon ortalama değeri 114.7 ± 18.3 iken diyastolik tansiyon ortalama değeri 64.0 (31-110). Gruplar arasında üreme olduğu dönemdeki ateş, dakika solunum sayısı, spO₂, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon açısından anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p=0.413, p=0.091, p=0.164, p=0.097 ve p=0.039). Hayatını kaybeden grubun ortalama KTA değeri 104.0 (65-182), taburcu olan grubun ortalama KTA değeri 93.5 (60-123) olduğu görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.002). Hayatını kaybedenlerin KTA, taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (Tablo 25)

Tablo 25. Hastaların üreme olduğu sıradaki vital değerleri

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Ateş	36.6 (36.1-38.6)	36.6 (36.1-38.5)	36.6 (36.1-38.6)	0.413
KTA	99.0 (60-182)	104.0 (65-182)	93.5 (60-123)	0.002
Ss	21.0 (12-50)	22.0 (12-50)	20.5 (12-34)	0.091
spO₂	95.0 (60-99)	95.0 (60-99)	96.0 (88-99)	0.164
Sistolik TA	114.7 ± 18.3	112.6 ± 17.9	117.6 ± 18.7	0.097
Diyastolik TA	64.0 (31-110)	62.0 (31-110)	68.5 (47-91)	0.039

(Veriler “ortalama (minimum – maksimum)” ve “ortalama ± standart sapma” şeklinde yazılmıştır.)

Hastaların üreme olduğu dönemde arteriyel kan gazı değerlerine bakıldığında ortalama pH değeri 7.44 (6.95-7.56), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) 84.0 mmHg (41.2-168.0) ve PaO₂/FiO₂ oranının 212.0 (46.0-480.0) olduğu görüldü. Kan gazı değerlerine bakıldığında pH ve PaO₂ değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0.098 ve p=0.861). Hayatını kaybeden grupta ortalama PaO₂/FiO₂ oranı 176.0 (46.0-457.1) iken taburcu olan grupta 266.6 (82.4-480.0)'dır. Gruplar arasında anlamlı fark bulundu, hayatını kaybedenlerin değeri taburcu olanlara göre anlamlı derecede düşüktü (<0.001). (Tablo 26)

Tablo 26. Hastaların üreme olduğu sıradaki arteriyel kan gazı değerleri

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
PaO₂ (mmHg)	84.0 (41.2-168.0)	84.0 (42.0-163.0)	85.0 (41.2-168.0)	0.861
pH	7.44 (6.95-7.56)	7.43 (6.95-7.56)	7.46 (7.29-7.55)	0.098
PaO₂/FiO₂	212.0 (46.0-480.0)	176.0 (46.0-457.1)	266.6 (82.4-480.0)	<0.001

(Veriler “ortalama (minimum – maksimum)” şeklinde yazılmıştır.)

Acinetobacter üremesi olduğu dönemde hastaların Glasgow Koma Skoru (GKS) ortalama değeri 10'du (3-15). Hayatını kaybedenlerin ortalama GKS'unun 10 (3-15), taburcu olanların ortalama GKS'unun ise 15 (3-15) olduğu görüldü. Hayatını kaybedenlerin ortalama GKS taburcu olanlara göre daha düşüktü (p<0.001). Tüm hastaların PSI ortalaması 138.1 ± 37.2, hayatını kaybedenlerde 152.9 ± 34.7, taburcu olanlarda 116.6 ± 29.6'ydı. Hayatını kaybedenlerin ortalama skoru taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001). SOFA skoru ortalama değeri 5 (1-14) olarak hesaplandı. Hayatını kaybedenlerin ortalama SOFA skoru 6 (1-14), taburcu olanların 4 (1-8) idi ve gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). (Tablo 27)

Tablo 27. Üreme olduğu dönemde skorlar

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
GKS	10 (3-15)	10 (3-15)	15 (3-15)	<0.001
PSI	138.1 ± 37.2	152.9 ± 34.7	116.6 ± 29.6	<0.001
SOFA	5 (1-14)	6 (1-14)	4 (1-8)	<0.001

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)” ve “ortalama ± standart sapma” şeklinde yazılmıştır.)

Hastaların üremesinin olduğu dönemdeki tam kan sayımı tetkiklerine bakıldığında, ortanca beyaz küre (BK) değeri 12000/mm³ (3000-50500), hematokrit (Hct) değeri %33.1 (13.3-50.8), nötrofil değeri 10650 (2500-37300) ve hemoglobin (Hgb) ortalaması 10.85 ± 1.93 g/dL idi. Biyokimyasal tetkiklerinde ortanca üre değeri 60.5 mg/dL (15.0-273.0), kreatin değeri 0.8 mg/dl (0.1-6.5), bilirubin değeri 0.65 mg/dl (0.17-12.42), potasyum (K) değeri 4.2 mmol/L (1.9-6.0), Alanin aminotransferaz (ALT) 19.0 U/L (1.0-2276.0), Aspartat Aminotransferaz (AST) 21.5 U/L (8.0-4425.0), Laktat dehidrogenaz (LDH) 315.0 U/L (119.0-5575.0) idi. Sodyum (Na) ortalama değeri 138.4 ± 6.1 mmol/L olarak bulundu. Tüm hastaların yatışı sırasında bakılan albümin değerlerinin ortalaması 2.90 ± 0.58 g/dL iken üreme olduğu sırada bakılan albümin değerinin ortalamasının 2.58 ± 0.52 g/dL olduğu görüldü. Yine yatış sırasında bakılan CRP ortanca değeri 102.5 mg/L (2.6-480.0), üreme olduğu dönemde bakılan CRP ortanca değeri 102.5 mg/L (2.6-480.0), antibiyoterapi sonrası bakılan CRP ortanca değeri 93.4 mg/L (1.86-435.0) olduğu görüldü. Üreme olduğu dönemde bakılan ortanca kreatinin değeri 0.8 mg/dl (0.1-6.5) iken tedavi sonrası 1.0 mg/dl (0.1-5.5)'dir. Üreme olduğu dönemde ortanca üre değeri 60.5 mg/dL (15.0-273.0), tedavi sonrası ise 82.5 mg/dL (5.0-358.0) 'dir. Üreme sırasında bakılan kan tetkiklerinden BK, nötrofil, kreatinin, bilirubin, potasyum, sodyum, ALT açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0.158, p=0.056, p=0.162, p=0.682, p=0.489, p=0.215, p=0.101). Hct, Hgb bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.009, p=0,017). Hayatını kaybedenlerin değerleri taburcu olanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Hayatını kaybedenlerin üre, AST ve LDH değerleri taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.002, p=0.001). Yatış sırasındaki albümin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmezken (p=0.105), üreme olduğu sırada bakılan albümin

değerlerinde gruplar arasında fark izlendi ($p=0.001$). Hayatını kaybedenlerin ortalama albümin değeri taburcu olanlardan daha düşüktü. Yatışta ve üreme olduğu dönemde bakılan CRP değerleri bakımından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.069$, $p=0.069$). Ancak tedavi sonrası CRP değerleri karşılaştırıldığında hayatını kaybedenlerin değeri taburcu olanların değerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Tedavi sonrası bakılan hayatını kaybedenlerin ortalama kreatinin ve üre değerleri, taburcu olanların ortalama değerlerinden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). (Tablo 28)

Tablo 28. Hastaların laboratuvar sonuçları

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Üreme sırasında				
BK	12000(3000-50500)	12750 (3000-50500)	12350 (5100-26000)	0.158
Nötrofil	10650 (2500-37300)	10750 (2500-37300)	10400 (3000-23700)	0.056
Hgb (g/dL)	10.85 ± 1.93	10.52 ± 1.73	11.32 ± 2.12	0.017
Hct (%)	33.1 (13.3-50.8)	31.9 (21.1-50.8)	35.2 (13.3-47.4)	0.009
Bilirubin (mg/dl)	0.65 (0.17-12.42)	0.62 (0.17-12.42)	0.68 (0.22-2.57)	0.682
K (mmol/L)	4.2 (1.9-6.0)	4.1 (2.9-6.0)	4.2 (1.9-5.8)	0.489
Na (mmol/L)	138.4 ± 6.1	138.9 ± 7.0	137.7 ± 4.6	0.215
ALT (U/L)	19.0 (1.0-2276.0)	22.5 (1.0-2276.0)	18.0 (5.0-84.0)	0.101
AST (U/L)	21.5 (8.0-4425.0)	22.5 (9.0-4425.0)	19.0 (8.0-77.0)	0.002
LDH (U/L)	315 (119-5575)	334.0 (136.0-5575.0)	277.5 (119-604)	0.001
Sedim (mm/h)	56.0 (2-150)	58.0 (4-150)	52.0 (2-109)	0.376
Üre (mg/dL)				
Üreme sırasında	60.5 (15.0-273.0)	69.5 (15.0-273.0)	50.0 (15.0-268)	0.001
Tedavi sonrası	82.5 (5.0-358.0)	119.0 (29.0-358.0)	42.0 (5.0-190.0)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)				
Üreme sırasında	0.8 (0.1-6.5)	0.8 (0.1-4.4)	0.8 (0.1-6.5)	0.162
Tedavi sonrası	1.0 (0.1-5.5)	1.30 (0.3-5.5)	0.6 (0.1-4.4)	<0.001
Albumin (g/dL)				
Yatış sırasında	2.90 ± 0.58	2.84 ± 0.58	2.99 ± 0.57	0.105
Üreme sırasında	2.58 ± 0.52	2.46 ± 0.48	2.74 ± 0.53	0.001
CRP (mg/L)				
Yatış sırasında	102.5 (2.6-480.0)	117.2 (5.0-372.8)	80.0 (2.6-480.0)	0.069
Üreme sırasında	102.5 (2.6-480.0)	117.2 (5.0-372.8)	80.0 (2.6-480.0)	0.069
Tedavi sonrası	93.4 (1.86-435.0)	120.5 (3.0-386.0)	63.5 (1.8-435.0)	0.001

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)” ve “ortalama ± standart sapma” şeklinde yazılmıştır.)

Hastaların %18.2'sine (n=27) üreme olduğu dönemde dopamin infüzyon desteği, %7.9'una (n=12) noradrenalin infüzyon desteği verildi. Tüm yatışı boyunca hastaların %28.9'una (n=44) dopamin desteği verildi. Üreme sırasında noradrenalin infüzyonu alanlar ve tüm yatışı boyunca dopamin infüzyonu alan hastalar bakımından gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0.002, p<0.001) (Tablo 29). Dopamin alan ve almayanların; noradrenalin alan ve almayanların mortalite riski Odds oranı ile değerlendirildi. Dopamin alanlarda, almayanlara göre mortalite riskinin 8.71 kat (%95 Güven aralığı 3.191-23.810) arttığı bulundu. Noradrenalin alanlarda almayanlara göre mortalite riskinin 19.90 kat arttığı (%95 Güven aralığı 1.155-342.803) saptandı.

Tablo 29. Pozitif inotrop desteği alan hastaların dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Noradrenalin				
Alan	12 (%7.9)	12 (%13.3)	0 (%0)	0.002
Almayan	140 (%91.1)	78 (%86.7)	62 (%100)	
Dopamin				
Alan	44 (%28.9)	39 (%43.3)	5 (%8.1)	<0.001
Almayan	108 (%71.1)	51 (%56.7)	57 (%91.9)	

(Veriler “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Yatışı süresi boyunca 49 hastada (%32.2) akut böbrek yetmezliği gelişti ve 23 hastaya (15.1) hemodiyaliz uygulandı. Hayatını kaybedenlerin %46.7'sinde (n=42) ABY gelişirken, taburcu olanların %11.3'ünde (n=7) yatış süresince ABY gelişti. Hayatını kaybedenlerin %20.0'nın (n=18), taburcu olanların ise %8.1'inin (n=5) yatışı süresince hemodiyaliz ihtiyacı oldu. ABY gelişmesi bakımından gruplar arasında anlamlı fark mevcutken (p<0.001), hemodiyaliz uygulanması bakımından ise fark yoktu (p=0.074).

Üreme olduğu dönemde hastaların akciğer grafileri değerlendirildiğinde %53.3'ünün (n=81) plevral effüzyonu olduğu görüldü, plevral effüzyon olması bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.500).

Üremenin belirlendiği dönemde hastaların %9.2'si (n=14) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği, %64.5'u da (n=98) invaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği almakta idi. Üreme olduğu sırada IMV ve NIMV desteği alması bakımından hayatını kaybedenler ve taburcu olanlar arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.031$). Hastaların %12.5'ine (n=19) yatışı sırasında trakeostomi açılmıştı, gruplar arasında fark yoktu (0.105). Yatışı sırasında IMV desteği verilen hastaların IMV desteği verildiği günün ortalama değeri 16 gün (1-550), NIMV desteği verilen hastaların NIMV desteği verildiği günün ortalama değeri 9 gün (1-55)' dir. Yatışı boyunca IMV ve NIMV desteği aldığı gün sayısı bakımından da gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.836$, $p=0.229$). (Tablo 30)

Tablo 30. Hastaların solunum desteği ihtiyaç dağılımı

	Toplam n=152	Hayatını kaybeden n=90 (%59.2)	Taburcu edilen n=62 (%40.8)	p
Üreme anında IMV desteği				<0.001
Olan	98 (%64.5)	77 (%85.6)	21 (%33.9)	
Olmayan	54 (%35.5)	13 (%14.4)	41 (%66.1)	
Üreme anında NIMV desteği				0.031
Olan	14 (%9.2)	4 (%4.4)	10 (%16.1)	
Olmayan	138 (%90.8)	86 (%95.6)	52 (%83.9)	
Yatışında trakeostomi				0.105
Olan	19 (%12.5)	15 (%16.7)	4 (%6.5)	
Olmayan	133 (%87.5)	75 (%83.3)	58 (%93.5)	
IMV kullanım süresi (gün)	16.0 (1-550)	16.0 (1-550)	17.0 (2-154)	0.836
NIMV Kullanım Süresi (gün)	9.0 (1-55)	9.0 (1-25)	12.5 (3-55)	0.229

(Veriler “ortalama (minimum – maksimum)” ve “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Tüm hastaların tedavi planları göz önüne alındığında, 95 hastanın (%62.5) tedavi protokolünde kolistin mevcuttu, 57 hasta (%37.5) ise hiç kolistin tedavisi almadı.

Öncesinde kullanılan ampirik tedavi bakımından ve öncesinde olan dış merkez yatışı bakımından kolistin alan ve almayan gruplar arasında fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.730$, $p=0.789$). Laboratuvar değerlerine bakıldığında üreme sırasında Htc, Hgb, sedimentasyon, K, Na, bakımından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0.326$, $p=0.787$, $p=0.376$, $p=0.206$, $p=0.257$). Yatış BK, üreme sırasındaki BK, tedavi sonrası

BK değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.876$, $p=0.652$, $p=0.756$). Yatış, üreme sırasında ve tedavi sonrası bakılan CRP değerleri bakımından da gruplar benzerdi (sırasıyla $p=0.830$, $p=0.830$, $p=0.052$).

Kolistin tedavisi alanların ortalama yatış süresi 29 gün (4-223) iken kolistin almayanların 12 gün (2-84) idi. Kolistin alanların ortalama YBÜ yatış süresi 25.5 gün (4-223), kolistin almayanlarda ise 10 gündü (2-84). Toplam yatış süresi ve YBÜ yatış süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).

Acinetobacter üremesi olduğu sırada bakılan ortalama üre değeri bakımından gruplar benzer izlenmişken ($p=0.081$), antibiyotik tedavi sonrası bakılan ortalama değeri bakımından kolistin alanların ortalama üre değeri kolistin almayanların ortalama üre değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.014$). Yine yatışı sırasında ABY gelişmesi bakımından kolistin alan ve almayan gruplar arasında anlamlı derecede fark vardı ($p<0.001$). Yatışı sırasında hemodiyaliz uygulanması bakımından ise gruplar arasında fark yoktu ($p=0.599$). (Tablo 31)

Tüm hastaların %48.7'si ($n=74$) meropenem ve kolistin kombinasyon tedavisi aldı. Meropenem ve kolistin kombinasyon tedavisi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında toplam yatış süresi, YBÜ yatış süresi ve yatış süresince ABY gelişmesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). (Tablo 32)

Tablo 31. Kolistin alan ve almayan grupların karşılaştırılması

	Kolistin alan n:95 (%62.5)	Kolistin almayan n:57 (%37.5)	p
Yatış süresi (gün)	29.0 (4-223)	12.0 (2-84)	<0.001
Yoğun bakım yatış süresi(gün)	25.5 (4-223)	10.0 (2-84)	<0.001
Ampirik antibiyotik seçimi			0.730
Meropenem	17 (%17.9)	13 (%22.8)	
Moksifloksasin	18 (%18.9)	9 (%15.8)	
Piperasilin-tazobactam	14 (%14.7)	9 (%15.8)	
Sam-siprofloksasin	12 (%12.6)	6 (%10.5)	
Meropenem-teikoplanin	8 (%8.4)	7 (%12.3)	
Diğer	16 (%16.8)	11 (%19.3)	
Antibiyotik almamış	10 (%10.5)	2 (%3.5)	
Hematokrit	32.3 (22.3-45.6)	34.5 (13.3-50.8)	0.326
Kreatinin	0.8 (0.1-4.4)	0.9 (0.1-6.5)	0.117
Tedavi sonrası kreatinin	1.0 (0.1-5.5)	0.8 (0.3-2.1)	0.176
PSI	138.5 ± 34.7	136.5 ± 41.8	0.768
Hemoglobin	10.8 ± 1.7	10.9 ± 2.2	0.787
Yatış BK	12700 (1100-55400)	13300 (1800-50300)	0.876
Üreme anında BK	12700 (3000-47200)	12300 (4500-50500)	0.652
Tedavi sonrası BK	11200 (200-86600)	10200 (5400-32100)	0.756
Sedimentasyon	58.0 (4-150)	51.0 (2.116)	0.376
Üreme anında üre	59.0 (15.0-236.0)	73.0 (20.0-273.0)	0.081
Tedavi sonrası üre	89.0 (5.0-358.0)	36.0 (26.0-226.0)	0.014
Potasyum	4.0 ± 0.7	4.2 ± 0.7	0.206
Sodyum	139.0 (119.0-160.0)	140.0 (126.0-153.0)	0.257
Yatış CRP	99.0 (2.6-480.0)	118.5 (11.0-409.0)	0.830
Üreme anında CRP	99.0 (2.6-480.0)	118.5 (11.0-409.0)	0.830
Tedavi sonrası CRP	106.8 (2.6-435.0)	76.1 (1.86-369.0)	0.052
Yatış süresince ABY			<0.001
Gelişen	41 (%43.2)	8 (%14.0)	
Gelişmeyen	54 (%56.8)	49 (%86.0)	
Hemodiyaliz			0.599
Alan	16 (%16.8)	7 (%12.3)	
Almayan	79 (%83.2)	50 (%87.7)	
Öncesinde dış merkez yatış			0.789
Olan	30 (%31.6)	20 (%35.1)	
Olmayan	65 (%68.4)	37 (%64.9)	

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)”, “değer (toplamın yüzdesi)” ve “ortalama ± standart sapma” şeklinde yazılmıştır.)

Tablo 32. Meropenem + kolistin kombinasyon tedavisi alan ve almayanlar grupların karşılaştırılması

	Meropenem+kolistin alan n:74 (%48.7)	Diğer antibiyotik alan n:78 (%51.3)	p
Yatış süresi (gün)	30.5 (5-154)	15.5 (2-223)	<0.001
Yoğun bakım yatış süresi(gün)	29.0 (5-154)	12.5 (2-223)	<0.001
Ampirik antibiyotik seçimi			0.951
Meropenem	14 (%18.)	16 (%20.5)	
Moksifloksasin	15 (%20.3)	12 (%15.4)	
Piperasisiln-tazobactam	12 (%16.2)	11 (%14.1)	
Sam+ siprofloksasin	8 (%10.8)	10 (%12.8)	
Meropenem+teikoplanin	15 (%9.9)	7 (%9.0)	
Diğer	11 (%14.9)	16 (%20.5)	
Antibiyotik almamış	6 (8.1)	6 (7.7)	
Hematokrit	33.1 ± 4.9	34.1 ± 7.2	0.322
Kreatinin	0.8 (0.1-4.4)	0.8 (0.1-6.5)	0.359
Tedavi sonrası kreatinin	1.0 (0.1- 5.5)	0.9 (0.3-3.5)	0.433
PSI	139.5 ± 36.0	136.1 ± 38.4	0.598
Hemoglobin	10.8 ± 1.5	10.8 ± 2.2	0.804
Yatış BK	12750 (1100-55400)	12400 (1800-50300)	0.514
Üreme anında BK	12700 (3000-47200)	12350 (3500-50500)	0.508
Tedavi sonrası BK	11050 (200-86600)	11100 (5400-32100)	0.363
Sedimentasyon	58.8 (4-150)	51.0 (2-116)	0.231
Üreme anında üre	58.0 (15.0-236.0)	65.0 (15.0-273.0)	0.144
Tedavi sonrası üre	93.5 (5.0-358.0)	64.0 (13.0-226.0)	0.067
Potasyum	4.0 ± 0.6	4.2 ± 0.8	0.122
Sodyum	139.0 (119.0-160.0)	139.0 (119.0-154.0)	0.938
Yatış CRP	102.0 (2.6-480.0)	107.4 (5.5-408.0)	0.743
Üreme anında CRP	102.0 (2.6-480.0)	107.4 (5.5-408.0)	0.743
Tedavi sonrası CRP	110.7 (12.6-435.0)	83.4 (1.8-369.9)	0.061
Yatışta süresince ABY			<0.001
Gelişen	35 (%47.3)	14 (%17.9)	
Gelişmeyen	39 (%52.7)	64 (%82.1)	
Hemodiyaliz			0.135
Alan	15 (%20.3)	8 (%10.3)	
Almayan	59 (%79.7)	70 (%89.7)	
Öncesinde dış merkez yatış			0.326
Olan	21 (%28.4)	29 (%37.2)	
Olmayan	53 (%71.6)	49 (%62.8)	
Antibiyotik aldığı gün	13.5 (1-24)	10.5 (1-22)	0.379

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)”, “değer (toplamın yüzdesi)” ve “ortalama ± standart sapma” şeklinde yazılmıştır.)

İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark olan kolistin kullanımı, kolonizasyon, GKS, PSI, SOFA, hematokrit, hemoglobin, üreme olduğu dönemde IMV ve NIMV kullanımı, tedavi sonrasında üre ve kreatinin, üreme sırasında albümin, yatış döneminde ABY gelişmesi, CRP ve PaO₂/FiO₂ mortalite için risk faktörü olması açısından değerlendirildi. Belirtilen tüm değişkenler modele katılarak yapılan lojistik regresyon analizinde tedavi sonrası üre ve üreme anında IMV desteği alması anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası ürenin artışının, mortalite riskini 1.019 kat artırdığı (p=0.003) ve entübe olanların mortalite riskinin olmayanlara göre 7.252 kat fazla olduğu (p=0.003) bulunmuştur. Diğer değişkenler anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır. (Tablo 33)

Tablo 33. Klinik değişkenlerin mortaliteye etkilerinin öngörülmesi için yapılan lojistik regresyon analiz sonuçları

	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı	p
Tedavi sonrası üre	1.019	1.006-1.031	0.003
Üreme anında IMV desteği	7.252	1.933-27.213	0.003

5. TARTIŞMA

Acinetobacter türleri son zamanlara kadar düşük virülanslı ve daha çok kolonizasyon şeklinde izlenen mikroorganizma olarak bilinmekteydi. Günümüzde ise tüm dünyada özellikle hastane kökenli enfeksiyonlarında etken olarak sıklığının arttığı görülmektedir (273). Mortalitesi ve morbiditesi giderek artan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olarak tedavi maliyetleri arttırarak ciddi ekonomik ve sağlık sorunlarına neden olmaktadır (199). YBÜ’lerde diğer hastane birimlerine göre daha sık görülmektedir (274). En sık izole edilen Acinetobacter türü A. Baumannii’dir ve ciddi enfeksiyonlara, sepsis şoka, ölümlere neden olmaktadır (181). Acinetobacter türlerinin hızla artışının nedenleri dış ortam koşullarına ve birçok antibiyotiğe direnç geliştirmiş olmasıdır (211,275). Özellikle solunum desteği gerektiren, invaziv mekanik ventilatöre bağlı, bağışıklığı düşük, uzun süre ve çoklu antibiyotik tedavisi alan, cerrahi müdahale uygulanan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Günümüzde toplumdan gelen bağışıklığı sağlam kişilerde de etken olarak bildirildiği yayınlar vardır (172,276–278). YBÜ’lerinde endotrakeal tüp, normal konakta mukosiliyer aktiviteyi azaltır, epitelde hasar oluşturur ve mukus salınımını bozarak enfeksiyon oluşumunu kolaylaştıran ortam oluşturmaktadır (3). Hastanelerde kullanılan cihazlar (aspiratörler, ventilatörler, ventilatör devresi, resüsitasyon aletleri), yatak, yastık, çarşaf gibi tüm hastane malzemelerde ve yüzeylerde mikroorganizmanın kontaminasyonu görülebilmektedir (206,275). En sık neden olduğu enfeksiyon pnömonidir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada da Acinetobacter türlerinin sırasıyla pnömoni (%35-54), kan dolaşım yolu enfeksiyonu (%15-27), yara yeri enfeksiyonu (%9-20), üriner sistem enfeksiyonu (%3-9) ve kateter enfeksiyonuna (%3-7) neden olduğu görülmektedir (279,280). Biz de çalışmamızda alt solunum yolu örneklerinde acinetobacter etkeninin izole edildiği hastaları hayatını kaybedenler ve taburcu olanlar olarak gruplandırarak inceledik.

Çalışmamıza 107’si erkek (%70.4), 45’i kadın (%29.6) olmak üzere toplamda 152 hasta dahil edildi ve gruplar arasında fark yoktu. Literatürdeki benzer çalışmalardaki erkek sayıları da 97 (63.4%) ve 233 (65.4 %) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında fark izlenmemiş (281,282). Bizim çalışmamıza katılan hastaların yaş ortancaları 77 (31-69)’ydi ve gruplar arasında fark izlenmemişti. Aygencel G ve ark.

yaptığı çalışmada da yaş ortalaması 63.05 ($\pm$ 17.28) bulunmuş ve hayatını kaybedenlerin yaş ortalaması yaşayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş (283).

Hastaların 93'ünün (%61.1) sigara kullanım öyküsü mevcuttu ve %59.2'si (n=90) hastane yatışı sırasında hayatını kaybetti, %40,8'i (n=62) tedavisi tamamlanarak taburcu oldu. Hastada var olan komorbid hastalıkların pnömoninin prognozunu kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Serebrovasküler hastalık, akut ya da kronik böbrek yetmezliği, pulmoner hastalık, kardiyovasküler sistem hastalığı, diyabetes mellitus ve akciğer hastalığının pnömoni için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (284). Luna ve ark. çalışmalarında KOAH, kronik karaciğer hastalığı, malignite, SVH ve KKY'nin pnömoninin mortalitesiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (285). Bizim çalışmamızda 88 hastanın (%57.9) bilinen KOAH, 5 hastanın (%3.7) Astım, 49 hastanın (%32.2) KKY, 15 hastanın (%9.9) KBY, 29 hastanın (%19.1) DM, 17 hastanın (%11.2) SVH öyküsü mevcuttu. Hastaların 69'unun (%45.4) HT, 30'unun (%19.7) KAH, 19'unda Atrial Fibrilasyon mevcuttu. 40 hastanın (%27.0) malignite tanısı, 30'u (%19.7) akciğer kanseri tanısı vardı. Çalışmamızda altta yatan hiçbir hastalığın hayatını kaybeden ve taburcu olanlarda farklı olduğu görülmedi. Literatürde başka bir çalışmada ise altta yatan hastalık varlığının ölen hastalarda daha fazla olduğu bulunmuş (285). YBÜ'lerde A. baumannii enfeksiyonu ile komorbid hastalıkların değerlendirildiği mortalite çalışmalarının bazılarında SVH, kalp yetmezliği, diyabet ve KOAH, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır (286–288).

Çalışmamızda hastaların toplam yatış süresi ortancası 24 gün (2-223), Silveria ark. çalışmasında benzer olarak ortalama 20.6 ± 18.6 gün olduğu görüldü (281).

Çalışmamızda Acinetobacter etkeni hastaların %40,8'inde balgam kültüründe (n=62), %52,6'sında trakeal aspirat kültüründe (n=80), %6,6'sında ise bronkoskopik örneklemede (n=10) izole edildi. Hayatını kaybedenlerin %27.8'inde (n=25) balgamda, %66.7'sinde (n=60) trakeal aspirat kültüründe; taburcu olanların ise %59.7'sinde (n=37) balgamda, %32.3'ünde (n=20) trakeal aspirat kültüründe üreme olmuştur. Üreme yeri bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Gruplar arasındaki fark hayatını kaybedenlerin genel klinik durumu daha

kötü ve sıklıkla entübe olan hastalardan olması ve bu nedenle hastalardan tarakeal aspirat kültürü alınmış olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca sonrasında taburcu edilen hastaların klinik durumunun daha iyi olup balgam kültür verebilecek durumda olmalarından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hayatını kaybedenlerin %8.9'unda (n=8), taburcu olanların ise %46.8'inde (n=20) Acinetobacter türünün izole edilmesi enfeksiyon açısından anlamlı bulunmadı, kolonizasyon olarak değerlendirildi. Gruplar arasında görülen anlamlı farkın taburcu edilebilen hasta grubunun kliniğinin genel olarak daha iyi olması, pnömoni kliniği göstermeyen hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın aksine Silveira ve ark. çalışmasında ölen hastaların %14.9'unda (n=15), yaşayanların %17.3'ünde (n=9) kolonizasyon tespit edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (281).

Hastanede gelişen Acinetobacter enfeksiyonlarında, mikroorganizmaların hasta solunum yollarına kolonize olması yaklaşık olarak yatışın ilk 2 haftasında gerçekleşmektedir (289). Bizim çalışmamızda yatıştan itibaren üreme olana kadar geçen sürenin ortanca değeri 9 gün (1-51) olarak bulunmuştur. Taşova ve ark. çalışmasında ise bu süre ortalama 14 ± 8.8 gün olarak saptanmıştır (290). Michel ve ark.'ın çalışmasında ortalama 11 gün (291), Ramirez ve ark.'ın çalışmasında ise ortalama 7 gün olarak saptanmıştır (292). Bizim verilerimiz de literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda Acinetobacter üremesi saptandıktan sonra enfeksiyon düşünülen hastalara çeşitli antibiyotik rejimleri uygulanmıştır. Hastanemiz florası ve direnç durumuna göre de belirlenen ve en sık kullanılan antibiyotik rejimi meropenem ve kolistin kombinasyonudur (%48.7). Hayatını kaybedenlerin %56.7'unda (n=51), taburcu olanların %37.1'inde (n=23) meropenem ve kolistin kombinasyonu kullanılmıştır. Tüm hastaların %62.5'inde (n=95) monoterapi ya da kombinasyon tedavisi içinde kolistin tedavisi uygulandı. Hayatını kaybedenlerin %68.9'u (n=62), taburcuların %53.2'sinde (n=33) kolistin uygulandı. Bu farkın hayatını kaybedenlerde genel kliniğin daha kötü seyretmesi, öncesinde daha fazla antibiyotik kullanılması ve diğer antibiyotiklere daha fazla direnç olması sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Silveria ve ark. 153 hastada yaptığı çalışmada monoterapide en sık kolistin (n=35) ve ikili antibiyotik rejiminde en sık kolistin ve meropenem kombinasyonu (n=25) kullanılmıştır (281).

Çalışmamızda hastaların ortanca kalp tepe atımı (KTA) değeri 99 (60-182), hayatını kaybeden grubun 104.0 (65-182), taburcu olan grubun ise 93.5 (60-123) olduğu görüldü. Hayatını kaybeden grubun KTA'nın taburcu olanlarınkinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Hayatını kaybeden grupta ciddi enfeksiyon, sepsis ve septik şok tablosunun daha sık görülmesinden ve bunun da KTA'nı arttırmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Benzer şekilde hayatını kaybeden gruptakilerin daha çok solunum sıkıntı yaşaması ve daha çok ventilasyon desteğine ihtiyaç duyması nedeni Acinetobacter üremesi olduğu dönemde hesaplanan PaO₂/FiO₂ oranı, hayatını kaybedenlerin grubunda taburcu edilen gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştu. Acinetobacter üremesi olduğu dönemde hesaplanan GKS hayatını kaybeden grupta beklenildiği gibi daha düşük seyretmişken, pnömoni ciddiyetini ve hastalık ağırlığını hesapladığımız PSI ve SOFA skorları taburcu olan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Çiginskienė ve ark. yaptığı 60 ilaca dirençli A.baumannii üremesinin olduğu VIP tanıli hastanın incelendiğini çalışmada mortal seyreden grubun SOFA değeri anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada ölen ve ölmeyen gruplar arasında GKS bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (293). Karakuzu ve ark. 167 VIP tanıli hastayla yaptığı çalışmada ölen ve ölmeyen gruplar karşılaştırılmışır. Bizim çalışmamızla benzer olarak SOFA skoru ölen grupta daha yüksek, PaO₂/FiO₂ oranı ölen grupta daha düşük saptanmıştır (293).

Çalışmamızda Acinetobacter üremesi saptandığı dönemde hastaların Hct ve Hgb bakıldığında hayatını kaybedenlerin değerleri taburcu olanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Hayatını kaybedenlerin üre, AST ve LDH değerleri taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Yatış sırasındaki albümin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ancak üreme olduğu sırada bakılan hayatını kaybeden grubun albümin değerleri daha düşük olduğu görüldü. Yatışta ve üreme olduğu dönemde bakılan CRP değerlerinin hayatını kaybedenlerde daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak tedavi sonrası CRP değerleri karşılaştırıldığında hayatını kaybedenlerin değeri daha yüksek olduğu

izlendi. Hayatını kaybeden grupta enfeksiyonun antibiyotiklere yanıtının daha kötü olması ve CRP düzeyinin bu yüzden düşmediği düşünülmektedir. Tedavi sonrası bakılan hayatını kaybedenlerin ortanca kreatinin ve üre değerleri, taburcu olanların ortanca değerlerinden anlamlı derecede yüksekti. Hayatını kaybeden grupta sepsis ve enfeksiyona bağlı ABY tablosunun daha sık görülmesi ayrıca hayatını kaybeden grupta anlamlı şekilde nefrotoksik etkisi olduğu bilinen kolistinin daha çok kullanılması bunu açıklamaktadır. Yine benzer sebeplerden ve kolsitin hayatını kaybedenlerde daha sık kullanılması nedeni hayatını kaybeden grupta yatış süresi boyunca daha çok ABY gelişmiştir. Hemodiyaliz uygulanması bakımından ise fark izlenmedi. Acinetobacter bakteriyemisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada mortal seyredenlerin hemoglobin, trombosit ve albümin sayıları düşük; CRP, üre ve kreatinin değerlerinin yüksek saptandığı bildirilmiştir (218). Yapılan çalışmalarda CRP'nin duyarlılığının %35- 100 arası, özgüllüğünün ise %0-100 arasında olduğu bildirilmiştir.

Hayatını kaybeden grupta enfeksiyonun daha ağır seyretmesi, sepsisin daha sık görülmesi nedeniyle yatışı boyunca dopamin ve noradrenalin infüzyon alanların sayısı taburcu olanlardan fazla izlendi. Dopamin alanlarda, almayanlara göre mortalite riskinin 8.71 kat (%95 Güven aralığı 3.191-23.810) arttığı, noradrenalin alanlarda almayanlara göre mortalite riskinin 19.90 kat arttığı (%95 Güven aralığı 1.155-342.803) saptandı.

Üremenin belirlendiği dönemde hastaların %9,2'si (n=14) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği, %64,5'u da (n=98) invaziv mekanik ventilasyon (IMV) desteği almakta idi. Hayatını kaybeden grupta IMV kullanımı daha fazla iken, taburcu olan grupta NIMV kullanımı daha fazlaydı. Taburcu edilen grubun solunum yetmezliği tablosuna daha az girmesi ile açıklanabilmektedir. Hastaların bir kısmı IMV desteğine ihtiyaç duymadan solunum sıkıntısı olduğu dönemi NIMV ile atlatabilmekteydi. IMV öncesi son basamak solunum desteği yöntemi olan NIMV'dir. IMV'den daha az komplikasyon riski vardır. Uygun hastalarda mutlaka IMV'den öncesinde denenmesi tavsiye edilir. NIMV'ün birçok çalışmada gaz değişimini düzenlediği, dispneyi azalttığı gösterilmiştir. Entübasyon oranını azalttığı, mortaliteyi azalttığı ve yoğun bakımda yatış süresini azalttığı da gösterilmiştir (294). Ayrıca

Türkiye, Japonya ve Amerika'dan yapılan bazı çalışmalarda entübasyon ve mekanik ventilatör kullanımının da acinetobacter enfeksiyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir (226).

Tüm hastaların tedavi planları göz önüne alındığında, 95 hastanın (%62.5) tedavi protokolünde kolistin mevcuttu, 57 hasta (%37.5) ise hiç kolistin tedavisi almadı. Hayatını kaybeden grupta kolistin kullanımı daha fazlaydı. Silveria ve ark. yaptığı çalışmada ise 105 (68.6%) kişiye kolistin tedavisi verildi. Hayatını kaybeden ve kaybetmeyen gruplar arasında anlamlı fark yoktu (281).

Hayatını kaybeden, kliniği daha kötü ve antibiyotik direnci daha fazla olan hastalarda kolistin kullanımı daha fazla olduğundan bizim çalışmamızda kolistin tedavisi alanların ortalanca yatış süresi 29 gün (4-223) iken kolistin almayanların 12 gün (2-84) idi. Kolistin alanların ortalanca YBÜ yatış süresi 25.5 gün (4-223), kolistin almayanlarda ise 10 gündü (2-84). Toplam yatış süresi ve YBÜ yatış süresi bakımından gruplar arasında fark vardı.

Kolistin tedavisinin en önemli yan etkilerinden biri nefrotoksisitedir. Literatürde nefrotoksisite oranı % 9-50 olarak bildirilmiştir (256,295). Nefrotoksisite etki mekanizması tam bilinmemektedir. İlacın konsantrasyonu, tedavi süresi ve birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçların da etkisiyle böbrek tübul hasar oluşturduğu düşünülmektedir (296)(297). VİP tanılı hastaların takip edildiği bir çalışmada kolistin tedavisi uygulananlarda %39.6 nefrotoksisite geliştiği gösterilmiştir (295). Başka bir çalışmada bu oran %45 olarak bulunmuştur, ayrıca bu etkinin kolistinin kümülatif dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (298). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak Acinetobacter üremesi olduğu sırada bakılan ortalanca üre değeri bakımından gruplar benzer izlenmişken ($p=0.081$), antibiyotik tedavi sonrası bakılan ortalanca değeri bakımından kolistin alanların ortalanca üre değeri kolistin almayanların ortalanca üre değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kolistin alanların %43.2'sinde ABY gelişirken, almayanların %14.0'ünde ABY geliştiği görüldü. Yatış boyunca Hemodiyaliz uygulanması bakımından ise fark görülmedi.

İstatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark olan kolistin kullanımı, kolonizasyon, GKS, PSI, SOFA, hematokrit, hemoglobin, üreme olduğu dönemde

IMV ve NIMV kullanımı, tedavi sonrasında üre ve kreatinin, üreme sırasında albümin, yatış döneminde ABY gelişmesi, CRP ve PaO₂/FiO₂ mortalite için risk faktörü olması açısından değerlendirildi.

Yapılan lojistik regresyon analizinde tedavi sonrası üre artışının mortalite riskini 1.019 kat arttırdığı görüldü. Chang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada acinetobacter etkeni ile gelişen VİP hastalarında kan üre azotu, kreatinin ve CRP seviyelerinin yüksekliğinin mortalite ile ilişki olduğu bildirilmiştir (299). Üçgun ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde, HKP nedenli mortal seyreden hastalarda üre ve kreatinin değerlerini anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak lojistik regresyon analizinde sadece üre yüksekliğinin mortalite riskini arttırdığı görülmüştür (300). Ürün ve ark. ortanca kreatinin değerinin acinetobakter enfeksiyonlarında mortalite üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir (301). Bizim çalışmamızda kreatinin yüksekliği mortalite için anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızda üreme sırasında IMV desteği alanların mortalite riskinin IMV desteği almayanlara göre 7.252 kat fazla olduğu bulundu. Karabay ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada entübasyon ve IMV desteğinin mortalite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (302).

Acinetobacter bakteriyemisi olan hastaların retrospektif incelendiği birkaç çalışmada immunsupresyonun mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (224). Sheng ve ark. yaptığı bir çalışmada tek değişken analizinde DM ve ABY olmasının mortaliteyi arttırdığı görüldü. Çok değişkenli analizde sadece ABY mortaliteyi 6,7 kat arttırmaktaydı (303). Luna ve ark. çalışmalarında KOAH, kronik karaciğer hastalığı, malignite, SVH ve KKY'nin pnömoninin mortalitesiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (285). Benzer çalışmalarda da böbrek yetmezliği ve DM varlığının Acinetobacter etkenli enfeksiyonu olan hastalarda mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (299,304). Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da hematolojik malignitenin, DM'nin ve renal hastalığın mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (188). Bizim çalışmamızda hastaların var olan komorbid durumların hayatını kaybeden ve taburcu

olan gruplar arasında fark göstermemesi nedeniyle oluşturulan regresyon analiz modelinde yer verilmemiştir.

Routsis ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada yüksek SOFA skorunun mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (273). Acinetobacter etkeni nedeni VİP tanılı hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada da yüksek SOFA skoru mortalite için risk faktörü olarak belirlenmiştir (223). Inchai ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada yüksek SOFA skoru mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (305). Bizim çalışmamızda SOFA skoru açısından mortal seyreden ve mortal seyretmeyen grup arasında anlamlı fark izlenmişken ($p<0.001$), yapılan lojistik regresyon analizinde mortalite için anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Reade ve ark. pnömoni tanılı hastalarda düşük hemoglobin düzeylerinin mortaliteyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (306). Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.017$) ancak düşük hemoglobin değerinin mortaliteyle ilişkisi bulunmamıştır. Yine hematokrit bakımından da gruplar arasında fark görülmüşken ($p=0.009$), mortalite ilişkisi bulunmamıştır.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite için laboratuvar bulgularından risk faktörü olarak hastada hipoalbuminemi olmasını belirlemişlerdir (307). Bizim çalışmamızda mortal seyreden grupta albümin değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştu ancak düşük albümin değeri mortalite için anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Mortal seyreden ve mortal seyretmeyen gruplar arasında kolonizasyon, PaO₂/Fio₂, GKS bakımından anlamlı fark izlenmişken regresyon analizinde mortalite ilişkisi saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

- 1- Solunum yollarında Acinetobacter etkeni üremesi saptanan hastaların dosyalarını tarayarak yaptığımız retrospektif çalışmada hayatını kaybeden ve taburcu olan grupları karşılaştırdık.
- 2- Çalışmamızda cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, komorbid hastalıklar açısından gruplar arasında fark izlenmedi.
- 3- Taburcu olanlarda etkenin kolonizasyon olarak değerlendirilmesi, hayatını kaybedenlerden anlamlı oranda fazlaydı.
- 4- Çalışmamızda hasta yatışından itibaren Acinetobacter etkeninin üreme olmasına kadar geçen sürenin ortanca değeri 9 gün (1-51) olarak bulundu.
- 5- Hastanemiz florası ve direnç durumu göz önüne alınarak hastaların %48.7'sinde (n=74) meropenem ve kolistin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Hayatını kaybedenlerde bu kombinasyon tedavisinin kullanımı taburcu olanlara göre anlamlı düzeyde fazlaydı.
- 6- Hayatını kaybeden gruptakilerin daha çok solunum sıkıntı yaşamaları ve daha çok ventilasyon desteğine ihtiyaç duymaları nedeni Acinetobacter üremesi olduğu dönemde hesaplanan PaO₂/FiO₂ oranı, taburcu edilen gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştu. Acinetobacter üremesi olduğu dönemde hesaplanan GKS hayatını kaybeden grupta beklenildiği gibi daha düşük seyretmişken, pnömoni ciddiyetini ve hastalık ağırlığını hesapladığımız PSI ve SOFA skorları taburcu olan gruptan daha yüksek bulundu.
- 7- Üreme olduğu dönemde bakılan Hct, Hgb ve albümin düzeylerinin mortal seyreden grupta anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı.
- 8- Tedavi sonrası bakılan hayatını kaybedenlerin ortanca kreatinin ve üre değerleri, taburcu olanların ortanca değerlerinden anlamlı derecede yüksekti. Hayatını kaybeden grupta sepsis ve enfeksiyona bağlı ABY tablosunun daha sık görülmesi ayrıca hayatını kaybeden grupta anlamlı şekilde nefrotoksik etkisi olduğu bilinen kolistinin daha çok kullanılması bunu açıklamaktadır.
- 9- Dopamin alanlarda, almayanlara göre mortalite riskinin 8.71 kat, noradrenalin alanlarda almayanlara göre mortalite riskinin 19.90 kat arttığı saptandı.

- 10-** Yapılan lojistik regresyon analizinde tedavi sonrası üre artışının mortalite riskini 1.019 kat arttırdığı görüldü.
- 11-** Çalışmamızda üreme sırasında IMV desteği alanların mortalite riskinin IMV desteği almayanlara göre 7.252 kat fazla olduğu bulundu.
- 12-** Çalışmamızda hastalığın kötü seyrinin göstergesi olarak da kabul edilebilecek, antibiyoterapiye yanıtsızlık, septik tabloya ilerleme, solunum yetmezliği gelişmesi ve buna bağlı entübasyon, pozitif inotrop desteği verilmesi ve tüm bu mevcut duruma ek olarak nefrotoksik ilaçların kullanımına bağlı üre yüksekliğinin gelişmesi mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.
- 13-** Acinetobacter türleri tüm dünyada özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan ve görülme sıklığı artan mikroorganizmalardır. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek ve geliştirdiği direnç sayesinde tedavisi zorlaşmaktadır. Aynı zamanda hastane yatış sürelerinin uzamasına ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır.
- 14-** Acinetobacter enfeksiyonları için YBÜ yatışı olan, mekanik ventilatör desteği alan ve komorbid hastalığı olan hastalar özellikle risk altındadır.
- 15-** Acinetobacter etkeni hastanede cihazlarda, yüzeylerde ve hastane personelinin kıyafet ve ellerinde kolonize olmaktadır. Risk altındaki hastalara bulaştığında ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle hastane koşullarında hijyen ve temas kurallarına uyarak Acinetobacter etkeninin kolonizasyonu en aza indirilmeye çalışılmalıdır.
- 16-** Dosyaların retrospektif taranması ve dosyalarda eksikler olması nedeniyle bakılması planlanan bazı parametrelere bakılamamıştır.
- 17-** Çalışmamızın kısıtlı olduğu durumların ortadan kaldırılması ve daha güçlü sonuçlara ulaşmak için; kısıtlılıkları da içererek hazırlanacak daha geniş serilerde yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Yezli S. Hydrogen peroxide vapor decontamination of an intensive care unit to remove environmental reservoirs of multidrug-resistant gram-negative rods during an outbreak. *Am J Infect Control* [Internet]. 2010 [cited 2020 Apr 25];38:754–6. Available from: www.ajicjournal.org
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Vol. 171, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. p. 388–416.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Vol. 63, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e61–111.
4. Kılınç O, Ece T. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı raporu. *Türk Toraks Derg*. 2009;10(1 supplement 6):3–24.
5. Di Pasquale M, Aliberti S, Mantero M, Bianchini S, Blasi F. Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Feb 25 [cited 2020 Feb 9];17(3):287. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927074>
6. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, microbiology, and treatment. Vol. 119, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2001. p. 373S-384S.
7. Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi: Türkiye Deneyimi. 2011.
8. Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: Epidemiology and prevention in 1996. Vol. 11, *Seminars in Respiratory Infections*. 1996. p. 32–53.
9. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study [Internet]. Vol. 36, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Feb 9]. p. 1999–2006. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287765>

10. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2020 Feb 9];13(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403704>
11. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2014. 2015.
12. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2015. 2016.
13. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *Am J Infect Control* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Feb 9];42(1):38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24199911>
14. ÖNER EYÜBOĞLU F, BACAĞOĞLU F. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Derg.* 2018;1–19.
15. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Feb 9];13(8):665–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622939>
16. Taşbakan MS. Ventilator İlişkili Pnömoniler. In: ŞEN N, ÖZHAN MH, editors. *Pnömoni*. 2016. p. 143–56.
17. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: A review. Vol. 21, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2010. p. 360–8.
18. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet C, Marie O, Rouveau M, Popoff N, et

- al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1647–55.
19. Scheld WM. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. In: *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1991. p. 42–53.
 20. Jaillette E, Girault C, Brunin G, Zerimech F, Behal H, Chiche A, 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 Med*. 2017 Nov 1;43(11):1562–71.
 21. Öncül O. Ventilatörle ilişkili pnömonilerin tedavisi. *Türk Yoğun Bakım Derg*. 2017;49–53.
 22. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Montón C, Fàbregas N, Hernández C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: Association with ventilator-associated pneumonia [Internet]. Vol. 9, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 1996 [cited 2020 Feb 22]. p. 1729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8866601>
 23. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, De La Bellacasa JP, Cobos A, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2020 Feb 22];116(7):540–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543307>
 24. Bonten MJM, Gaillard CA, Van der Geest S, Van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HGW, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients: A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Dec [cited 2020 Feb 22];152(6 I):1825–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520743>
 25. Huang H Bin, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: A systematic review

- and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2018 Jan 28 [cited 2020 Feb 22];22(1):20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374489>
26. Zhang Z, Duan J. Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: Incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Feb 22];91(2):153–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227440>
 27. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: Incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002 Dec 1;20(6):1483–9.
 28. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100(2):439–44.
 29. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Vol. 141, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2004. p. 305–13.
 30. Lewis SC, Li L, Murphy M V., Klompas M. Risk factors for ventilator-associated events: A case-control multivariable analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1839–48.
 31. Nakaviraj S, Cherdrungsi R, Chaiwat O. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Feb 22];97 Suppl 1:S61-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855844>
 32. Galal YS, Youssef MRL, Ibrahim SK. Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors and Outcome in Paediatric Intensive Care Units at Cairo University Hospital. *J Clin DIAGNOSTIC Res*. 2016;10(6):SC06.
 33. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig De La Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Jul [cited 2020 Feb 22];152(1):137–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7599812>
 34. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret

- MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Apr 14 [cited 2020 Feb 22];157(4 PART I):1165–72. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.157.4.9708057>
35. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb 1;37(1):83–98.
 36. File TM. Risk factors and prevention of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. *UpToDate* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 4];1–10. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-prevention-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults>
 37. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988;93(2):318–24.
 38. Ranjan N, Chaudhary U, Chaudhry D, Ranjan KP. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Feb 22];18(4):200–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872648>
 39. Chastre J, Fagon J. State of the Art Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(23):867–903.
 40. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: Incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Jun [cited 2020 Feb 22];161(6):1942–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852771>
 41. Wałaszek M, Kosiarska A, Gniadek A, Kołpa M, Wolak Z, Dobroś W, et al. The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przegląd Epidemiol*. 2016;70(1).
 42. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, Craven DE, Fein AM, Fink MP, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of

- severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies: A consensus statement. Vol. 153, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 1996. p. 1711–25.
43. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Clin Infect Dis [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2020 Mar 4];51(S1):S81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597676>
 44. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, 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. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Nov 1;37(11):1288–301.
 45. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Mar 4];62(1):5–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445577>
 46. Akça O, Koltka K, Uzel S, Çakar N, Pembeci K, Sayan MA, et al. Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: Selected multiresistant versus nonresistant bacteria. Anesthesiology [Internet]. 2000 Sep [cited 2020 Mar 5];93(3):638–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969295>
 47. Adem E, Özkan M DU. Ventilatöre bağlı pnömonilerden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç paternleri. Flora Derg. 2000;5:189–94.
 48. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Mar 5];28(7):825–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564985>
 49. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections:

- Incidence, Morbidity, and Mortality in Pediatric and Adult Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jan 1;4(1).
50. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2017 Jan 1;122:76–80.
 51. Vaideeswar P, Bavdekar SB, Biswas P, Sarangarajan R, Bhosale A. Viral ventilator-associated pneumonia: Uncovering tip of the iceberg. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Mar 5];54(2):339–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623086>
 52. Micek ST, Chew B, Hampton N, Kollef MH. A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Mar 5];150(5):1008–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102181>
 53. Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia. Vol. 160, *Archives of Internal Medicine*. American Medical Association; 2000. p. 1926–36.
 54. Marik PE, Carcan P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: A prospective study. *Chest* [Internet]. 1999 Jan [cited 2020 Mar 5];115(1):178–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925081>
 55. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Recent advances in epidemiology and management [Internet]. Vol. 19, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013 [cited 2020 Mar 5]. p. 216–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524477>
 56. Chumillas S, Ponce JL, Delgado F, Viciano V, Mateu M. Prevention of postoperative pulmonary complications through respiratory rehabilitation: A controlled clinical study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(1):5–9.
 57. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science [Internet]. Vol. 34, *American Journal of Infection Control*. 2006 [cited 2020 Mar 5]. p. 84–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490612>
 58. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in

- intensive care units: Results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2020 Mar 5];9(9):980–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616692>
59. Paterson DL. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Mar 5];43(Supplement_2):S43–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894514>
 60. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, De la Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54(10):867–73.
 61. Liapikou A, Valencia M, Torres A. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. In: *Respiratory System and Artificial Ventilation*. Springer Milan; 2008. p. 167–88.
 62. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. In: *Respiratory Care*. 2005. p. 725–39.
 63. File TM. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. *UpToDate* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 6];1–7. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults/print>
 64. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. Vol. 41, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2015. p. 34–48.
 65. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe [Internet]. Vol. 24, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Mar 6]. p. 347–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063491>
 66. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis

- of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5 I):1121–9.
67. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, Brunkhorst F, Marco VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A systematic review of the literature. *Crit Care* [Internet]. 2008 Apr 21 [cited 2020 Mar 6];12(2):R56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426596>
 68. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2020 Mar 6];51(S1):S131–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597663>
 69. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Respir Care* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Mar 6];56(8):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310117>
 70. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, treatment, and prevention [Internet]. Vol. 19, *Clinical Microbiology Reviews*. 2006 [cited 2020 Mar 6]. p. 637–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041138>
 71. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia [Internet]. Vol. 20, *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Elsevier Doyma; 2014 [cited 2020 Mar 6]. p. 152–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674617>
 72. Tasbakan MS, Gurgun A, Basoglu OK, Ekren PK, Pullukcu H, Bacakoglu F. Comparison of bronchoalveolar lavage and mini-bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia in immunocompromised patients. *Respiration* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Mar 6];81(3):229–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358222>
 73. Flanagan PG, Barnes RA, Magee JT, Findlay GP, Smithies M, Ionescu A. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 Jan [cited 2020 Mar 6];26(1):20–30. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10663276>

74. Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, De Batlle J, Castro A, et al. Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2020 Mar 6];123(2):518–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576375>
75. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Vol. 165, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2002. p. 867–903.
76. Labenne M, Poyart C, Rambaud C, Goldfarb B, Pron B, Jouvét P, et al. Blind protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in ventilated children. *Crit Care Med*. 1999;27(11):2537–43.
77. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: A comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):258–66.
78. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Mar 6];35(9):2064–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581489>
79. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van Der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. Vol. 48, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2016. p. 1764–78.
80. Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, Nonhoff C, Bogaerts P, Hites M, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Mar 6];37(1):109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951981>

81. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJZ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Mar 6];36(1):166–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007271>
82. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Mar 10];53(4):379–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810753>
83. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL CA. New diagnostic and prognostic markers of ventilator associated pneumonia. In: *Current Opinion in Critical Care*. 2006. p. 446–51.
84. Kollef MH. Will procalcitonin reduce antibiotic use in intensive care? [Internet]. Vol. 375, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2010 [cited 2020 Mar 10]. p. 435–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097416>
85. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective [Internet]. Vol. 35, *Intensive Care Medicine*. 2009 [cited 2020 Mar 10]. p. 9–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18989656>
86. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent JL, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: A multicenter observational study. *Crit Care* [Internet]. 2011 Mar 7 [cited 2020 Mar 10];15(2):R88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385367>
87. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: Diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 2002;96(1):74–9.
88. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jan 29 [cited 2020 Mar 10];350(5):451–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749453>

89. Ramirez P, Kot P, Marti V, Gomez MD, Martinez R, Saiz V, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases: A preliminary observational study. *Crit Care* [Internet]. 2011 Feb 4 [cited 2020 Mar 10];15(1):R50. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294874>
90. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Mar 10];135(3):641–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849395>
91. Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA, Singarajah CU, Umar A, Pattengill J, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: A preliminary report. *Chest*. 2007 Jul 1;132(1):58–63.
92. Determann RM, Millo JL, Gibot S, Korevaar JC, Vroom MB, Van Der Poll T, et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Mar 10];31(11):1495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195904>
93. Gibot S, Cravoisy A, Dupays R, Barraud D, Nace L, Levy B, et al. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited 2020 Mar 10];39(6–7):604–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577825>
94. Palazzo SJ, Simpson TA, Simmons JM, Schnapp LM. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Mar 10];57(12):2052–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613763>
95. Wang G, Ji X, Xu Y, Xiang X. Lung ultrasound: A promising tool to monitor

- ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Vol. 20, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2016.
96. Carraro E, Cook C, Evans D, Stawicki S, Postoev A, Olcese V, et al. Lack of Added Predictive Value of Portable Chest Radiography in Diagnosing Ventilator-Associated Pulmonary Infection. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Mar 10];15(6):739–44. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2013.239>
 97. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia: Thinking Outside the Box. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2020 Mar 10];51(S1):S59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597674>
 98. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2020 Mar 11];37(6):1332–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847075>
 99. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: A randomized clinical trial. *Crit Care* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2020 Mar 11];16(1):1–38. Available from: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=252c771e-2cbb-4bba-8c97-5622d66fc9c8%40sessionmgr102>
 100. Kuti 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. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):91–100.
 101. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: An important determinant of outcome. *J Crit Care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Mar 11];27(3):322.e7-322.e14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137378>
 102. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic

- review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Vol. 54, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. p. 4851–63.
103. Swanson JM, Wells DL. Empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. Vol. 2, *Antibiotics*. MDPI AG; 2013. p. 339–51.
 104. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(1):19–53.
 105. Guillaumet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia the importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Med (United States)* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Mar 10];95(35):e4708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583907>
 106. Aarts MAW, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Mar 10];36(1):108–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007262>
 107. Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, et al. Combination therapy versus monotherapy: A randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care* [Internet]. 2006 Mar 28 [cited 2020 Mar 11];10(2):R52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569261>
 108. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Mar 11];36(3):737–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091545>
 109. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia [Internet]. Vol. 2016, *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016 [cited 2020 Mar 11]. p. CD004267. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763732>
110. Alvarez Lerma F. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* [Internet]. 2001 Feb [cited 2020 Mar 11];13(1):70–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11233804>
 111. Ko W-C, Lee H-C, Chiang S-R, Yan J-J, Wu J-J, Lu C-L, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Mar 12];53(2):393–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729739>
 112. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Mar 12];17(4):389–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602463>
 113. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Mar 12];32(9):1211–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553594>
 114. Tasbakan MS, Pullukcu H, Sipahf OR, Tasbakan MI, Aydemir S, Bacakoglu F. Is tigecycline a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *J Chemother* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Mar 12];23(6):345–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233818>
 115. Tasbakan MS, Pullukcu H, Ekren PK, Oz AT, Midilli M, Aydemir S, et al. [Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyol Bul*. 2009 Jan;43(1):61–70.
 116. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: Current and emerging therapeutic approaches

- [Internet]. Vol. 15, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Informa Healthcare; 2014 [cited 2020 Mar 12]. p. 1351–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766095>
117. Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Mar 12];22(2):147–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409059>
118. Oliva A, Scorzolini L, Castaldi D, Gizzi F, De Angelis M, Storto M, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) [Internet]. Vol. 74, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2017 [cited 2020 Mar 12]. p. 103–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793662>
119. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Mar 12];60(1):669–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552970>
120. Abdul-Hussein M, Tutuian R, Castell DO, Uni M, Nishimura N, Yamano Y. Efficacy of early switch from intravenous to oral antimicrobials in aspiration pneumonia: A prospective observational study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;53(5):225–31.
121. Lee RWW, Lindstrom ST. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2007 Jan;12(1):111–6.
122. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: A multicenter, prospective study in Japan. Vol. 56, *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008. p. 577–9.
123. Silva BNG, Andriolo RB, Atallah ÁN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock

- [Internet]. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013 [cited 2020 Mar 12]. p. CD007934. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543557>
124. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2020 Mar 12];40(10):1399–408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091790>
 125. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper K V., Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Mar 12];129(5):1210–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16685011>
 126. Joung MK, Lee JA, Moon S youn, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2011 Mar 2 [cited 2020 Mar 12];15(2):R79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366903>
 127. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Mar 12];33(9):1533–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549458>
 128. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Mar 12];40(1):32–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026297>
 129. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010 Dec 17;14(6).

130. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator- associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically III surgical patients? *J Trauma - Inj Infect Crit Care* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Mar 12];66(5):1343–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19430237>
131. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: A multicenter observational study. *J Crit Care* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Mar 12];23(1):82–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359425>
132. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2020 Mar 12];19(1):150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887226>
133. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016 Nov 1;10(6):731–9.
134. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2003 Nov 19 [cited 2020 Mar 12];290(19):2588–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625336>
135. Cabrini L, Beretta L, Nobile L, Zangrillo A, Pasin L, Landoni G, et al. Noninvasive Ventilation and Survival in Acute Care Settings. *Crit Care Med*. 2015;43(4):880–8.
136. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Apr 5;315(13):1345–53.
137. Burns KEA, Meade MO, Premji A, Adhikari NKJ. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory

- failure: a Cochrane systematic review. *Can Med Assoc J*. 2014 Feb 18;186(3):E112–22.
138. Peng L, Ren PW, Liu XT, Zhang C, Zuo HX, Kang DY, et al. Use of noninvasive ventilation at the pulmonary infection control window for acute respiratory failure in AECOPD patients A systematic review and meta-analysis based on GRADE approach [Internet]. Vol. 95, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2020 Mar 12]. p. e3880. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310978>
 139. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2031–6.
 140. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade J-C, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Mar 12];33(1):120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644658>
 141. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017. p. 380–98.
 142. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials [Internet]. Vol. 35, *Intensive Care Medicine*. 2009 [cited 2020 Mar 12]. p. 2018–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777207>
 143. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. Vol. 29, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 2264–70.
 144. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2020 Mar 12];184(9):1041–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836137>
145. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: A randomized trial. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Mar 12];35(6):1543–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452937>
 146. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Lorenzo L, Roca I, Cabrera J, et al. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014 Apr 21;18(2):R77.
 147. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 39, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011 [cited 2020 Mar 12]. p. 1985–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478738>
 148. Caroff DA, Li L, Muscedere J, Klompas M. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Mar 12];44(4):830–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646454>
 149. A.B. C, F.A. B, F.R. M, J.I.F. S, V.P. C, P. V, et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 12];315(14):1480–90. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L609992800>
 150. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Aug;35(8):915–36.
 151. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated

- pneumonia: The NASCENT randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2008 Aug 20 [cited 2020 Mar 12];300(7):805–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714060>
152. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Mar 13];60(1):64–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252684>
 153. Liberati A, D’Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009 [cited 2020 Mar 13]. p. CD000022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821262>
 154. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Mar 13];13(4):328–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352693>
 155. De Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, Van Der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Mar 13];360(1):20–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118302>
 156. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: The TracMan randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(20):2121–9.
 157. Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT, Choi AMK. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Mar 13];3(2):150–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680911>
 158. Wang J, Liu K, Ariani F, Tao L, Zhang J, Qu J-M. Probiotics for Preventing

- Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of High-Quality Randomized Controlled Trials. Salluh JJ, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2020 Mar 13];8(12):e83934. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0083934>
159. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia [Internet]. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2020 Mar 13]. p. CD009066. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344083>
 160. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: A systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2016 Aug 19 [cited 2020 Mar 13];20(1):262. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538711>
 161. Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Nunes AA. Effectiveness of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: A meta-analysis. BMC Anesthesiol [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2020 Mar 13];14(1):115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844065>
 162. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. Br J Anaesth [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Mar 13];100(3):299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250225>
 163. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of Oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: A multicenter, randomized controlled trial. Crit Care Med [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Mar 13];42(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105456>
 164. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, Pham VP, Shirkey BA, Blackshear JE, et al. Effect of Chlorhexidine Bathing Every Other Day on Prevention of Hospital-Acquired Infections in the Surgical ICU: A Single-Center, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Mar 13];44(10):1822–32. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428384>

165. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015 Jan 27;313(4):369–78.
166. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906–11.
167. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Vol. 9, *Clinical Microbiology Reviews*. 1996. p. 148–65.
168. Forbes B.A., Sahm D.F. WAS. *Acinetobacter*, *Chryseomonas*, *Flaviomonas* and *Stenotrophomonas*. In: *Diagnostic Microbiology-Bailey and Scott's*. 2002. p. 378–83.
169. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Mar 16];129(1):102–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424419>
170. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):685–6.
171. Houang ETS, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2020 Mar 16];39(1):228–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136776>
172. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* [Internet]. 2001 Oct [cited 2020 Mar 16];120(4):1072–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591541>

173. Berg DE, Hershow RC, Ramirez CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in guatemala city. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):588–93.
174. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhoriès H, Joly-Guillou ML. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections [Internet]. Vol. 17, *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 [cited 2020 Mar 16]. p. e802-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23672981>
175. Gundi VAKB, Dijkshoorn L, Burignat S, Raoult D, La Scola B. Validation of partial *rpoB* gene sequence analysis for the identification of clinically important and emerging *Acinetobacter* species. *Microbiology* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Mar 16];155(7):2333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389786>
176. Ash RJ, Mauck B, Morgan M. Antibiotic resistance of gram-negative bacteria in rivers, United States. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(7):713–6.
177. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, et al. Impact of *Acinetobacter* Infection on the Mortality of Burn Patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Mar 16];203(4):546–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000400>
178. Kaul R, Burt JA, Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C, et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* [Internet]. 1996 Dec [cited 2020 Mar 17];174(6):1279–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8940219>
179. Patil JR, Chopade BA. Distribution and in vitro antimicrobial susceptibility of *acinetobacter* species on the skin of healthy humans. *Natl Med J India*. 2001 Jul;14(4):204–8.
180. Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Jul;14(7):569–76.
181. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of

- Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: Comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol*. 1998 Jul;36(7):1938–41.
182. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy [Internet]. Vol. 73, *Journal of Hospital Infection*. 2009 [cited 2020 Mar 16]. p. 355–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700220>
 183. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Vol. 46, *Journal of Medical Microbiology*. Microbiology Society; 1997. p. 721–46.
 184. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*. 2006 Oct;44(10):3623–7.
 185. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, et al. VEB-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1214–22.
 186. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Species in Brooklyn, New York: Citywide Prevalence, Interinstitutional Spread, and Relation to Antibiotic Usage. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2020 Mar 16];31(1):101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913404>
 187. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Sep;50(9):2941–5.
 188. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep 1;20(5):540–4.
 189. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Mar 17];42(10):741–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500117>
 190. Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM. Community-acquired *Acinetobacter*

- pneumonia in the Northern Territory of Australia. Clin Infect Dis [Internet]. 1992 Jan [cited 2020 Mar 17];14(1):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1571467>
191. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenthal DR, et al. Susceptibility of Acinetobacter strains isolated from deployed U.S. military personnel. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2007 Jan [cited 2020 Mar 17];51(1):376–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043112>
 192. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenthal DR, Tong MJ. Acinetobacter Infection: What Was the True Impact during the Vietnam Conflict? . Clin Infect Dis. 2006 Aug;43(3):383–4.
 193. R.B. L, Th.F. W, J.D. M, A. N, J.G. S, LINDBERG RB, et al. The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement. (A study of the Korean battle casualty). Ann Surg [Internet]. 1955 [cited 2020 Mar 17];141(3):369–74. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emcl1&NEWS=N&AN=280776166>
 194. Scott P, Deye G, Srinivasan A, Murray C, Moran K, Hulten E, et al. An Outbreak of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex Infection in the US Military Health Care System Associated with Military Operations in Iraq. Clin Infect Dis [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2020 Mar 17];44(12):1577–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516401>
 195. Juni E. Interspecies transformation of Acinetobacter: genetic evidence for a ubiquitous genus. J Bacteriol [Internet]. 1972 Nov [cited 2020 Mar 17];112(2):917–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4563985>
 196. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: Epidemiology and management [Internet]. Vol. 23, Current Opinion in Infectious Diseases. 2010 [cited 2020 Mar 17]. p. 332–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581674>
 197. Dijkshoorn L, van der Toorn J. Acinetobacter species: which do we mean?

- Clin Infect Dis [Internet]. 1992 Oct [cited 2020 Mar 17];15(4):748–9.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1420704>
198. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance [Internet]. Vol. 35, International Journal of Antimicrobial Agents. 2010 [cited 2020 Mar 17]. p. 219–26.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047818>
 199. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. Vol. 358, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2008. p. 1271.
 200. Chuang Y-C, Sheng W-H, Li S-Y, Lin Y-C, Wang J-T, Chen Y-C, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *acinetobacter* bacteremia. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2020 Mar 17];52(3):352–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193494>
 201. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. Zentralbl Bakteriologie [Internet]. 1993 Nov [cited 2020 Mar 17];279(4):544–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305812>
 202. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting [Internet]. Vol. 18, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2005 [cited 2020 Mar 17]. p. 306–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985826>
 203. Shih MJ, Lee NY, Lee HC, Chang CM, Wu CJ, Chen PL, et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: A case-control study. J Microbiol Immunol Infect. 2008 Apr;41(2):118–23.
 204. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia [Internet]. Vol. 12, Respiriology. 2007 [cited 2020 Mar 17]. p. 787–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986104>
 205. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. J Antimicrob Chemother

- [Internet]. 2006 Jun [cited 2020 Mar 17];57(6):1251–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627593>
206. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):692–9.
 207. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Vol. 21, *Clinical Microbiology Reviews*. 2008. p. 538–82.
 208. Aşık G. [Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 17];45(2):371–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21644082>
 209. Bahar İ EN. *Acinetobacter* Türleri ve Diğer Gram Negatif Nonfermentatif Basiller. In: Topçu A, Söyletir G DM, editor. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2008. p. 2195–201.
 210. Juni E. Genetics and Physiology of *Acinetobacter*. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1978 Oct [cited 2020 Mar 17];32(1):349–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/360969>
 211. Greene C, Vadlamudi G, Newton D, Foxman B, Xi C. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016 May 2 [cited 2020 Mar 17];44(5):e65–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851196>
 212. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Mar 17];30(1):2–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25052812>
 213. Choi CH, Lee JS, Lee YC, Park TI, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2020 Mar 20];8:216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19068136>
 214. Choi CH, Lee EY, Lee YC, Park TI, Kim HJ, Hyun SH, et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the

- mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2020 Mar 20];7(8):1127–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16008580>
215. D’Agata EMC, Thayer V, Schaffner W. An Outbreak of *Acinetobacter baumannii*: The Importance of Cross-Transmission . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Sep;21(9):588–91.
 216. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, Manno D, Spanu T, Cambieri A, et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Mar 17];62(5):1130–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635519>
 217. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Mar 17];73(2):143–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716203>
 218. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature [Internet]. Vol. 64, *Journal of Hospital Infection*. 2006 [cited 2020 Mar 17]. p. 7–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822583>
 219. Joly-Guillou ML, Bergogne-Bérézin E. In-vitro activity of sparfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin and temafloxacin against clinical isolates of *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1992 Apr [cited 2020 Mar 18];29(4):466–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318878>
 220. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1996 Sep [cited 2020 Mar 18];23(3):538–42. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879777>

221. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003 May;36(9):1111–8.
222. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94(3):281–8.
223. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Mar 18];31(5):649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15785929>
224. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 18];38(2):127–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843858>
225. Cisneros JM, Rodriguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment [Internet]. Vol. 8, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd.; 2002 [cited 2020 Mar 18]. p. 687–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445005>
226. 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. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2020 Mar 18];31(3):690–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017817>
227. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2020 Mar 20];41(6):848–54. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107985>

228. Gómez J, Simarro E, Baños V, Requena L, Ruiz J, García F, et al. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1999 May [cited 2020 Mar 18];18(5):358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421044>
229. García-Garmendia JL, Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Gili-Miner M. Risk factors for *acinetobacter baumannii* (AB) nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. *Crit Care Med*. 1999;27(1 SUPPL.).
230. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *acinetobacter baumannii*: Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Med (United States)* [Internet]. 1995 Nov [cited 2020 Mar 18];74(6):340–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500897>
231. Rizos I, Tsiodras S, Papathanasiou S, Rigopoulos A, Barbetseas J, Stefanadis C. Prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter* spp: A rare case and literature review. *Am J Med Sci* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Mar 18];333(3):197–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496743>
232. Valero C, Fariñas MC, García Palomo D, Mazarrasa JC, González Macías J. Endocarditis due to *Acinetobacter lwoffii* on native mitral valve. *Int J Cardiol* [Internet]. 1999 Apr 30 [cited 2020 Mar 18];69(1):97–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362380>
233. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1992 May [cited 2020 Mar 18];14(5):1145–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600019>
234. Chen S-F, Chang W-N, Lu C-H, Chuang Y-C, Tsai H-H, Tsai N-W, et al. Adult *Acinetobacter* meningitis and its comparison with non-*Acinetobacter* gram-negative bacterial meningitis. *Acta Neurol Taiwan* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2020 Mar 18];14(3):131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16252615>

235. Korinek A-M, Baugnon T, Golmard J-L, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. RISK FACTORS FOR ADULT NOSOCOMIAL MENINGITIS AFTER CRANIOTOMY. *Neurosurgery* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2020 Mar 18];62(suppl_2):126–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596451>
236. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1218–24.
237. Adler BL, Krausz A, Friedman AJ. *Acinetobacter baumannii* emerging as a multidrug-resistant skin and soft-tissue pathogen: Parallels to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Vol. 150, *JAMA Dermatology*. American Medical Association; 2014. p. 905–6.
238. Ng G, Sharma BK, Fox GF. *Acinetobacter* skin abscess in a neonate. *J Perinatol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Mar 20];24(8):526–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282616>
239. Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaitre P, Blum L. *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Mar 20];30(3):256–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807684>
240. Glew RH, Moellering RC, Kunz LJ. Infections with *acinetobacter calcoaceticus* (*herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. *Med (United States)*. 1977;56(2):79–97.
241. Chiang W-C, Su C-P, Hsu C-Y, Chen S-Y, Chen Y-C, Chang S-C, et al. Community-acquired bacteremic cellulitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2003 Sep [cited 2020 Mar 20];102(9):650–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625612>
242. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2002 Jul [cited 2020 Mar 20];20(1):10–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127706>
243. Hoffmann S, Mabeck CE, Vejlsgaard R. Bacteriuria caused by *Acinetobacter calcoaceticus* biovars in a normal population and general practice. *J Clin Microbiol.* 1982;16(3):443–51.
 244. Corrigan KM, Harmis NY, Willcox MDP. Association of *Acinetobacter* species with contact lens - Induced adverse responses. *Cornea.* 2001;20(5):463–6.
 245. Mahajan VM. Postoperative ocular infections: an analysis of laboratory data on 750 cases. *Ann Ophthalmol* [Internet]. 1984 Sep [cited 2020 Mar 20];16(9):847–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439098>
 246. Galvao C, Swartz R, Rocher L, Reynolds J, Starmann B, Wilson D. *Acinetobacter* Peritonitis During Chronic Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(2):101–4.
 247. Dandecha P, Sangthawan P. Peritonitis in acute peritoneal dialysis in a university hospital. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2002 Apr [cited 2020 Mar 20];85(4):477–81. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118495>
 248. Eberle BM, Schnüriger B, Putty B, Barmparas G, Kobayashi L, Inaba K, et al. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: A matched cohort study. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 20];38(11):2133–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802326>
 249. Logan LK, Gandra S, Trett A, Weinstein RA, Laxminarayan R. *Acinetobacter baumannii* Resistance Trends in Children in the United States, 1999–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):136–42.
 250. Zhu X, Tong A, Wang D, Sun H, Chen L, Dong M. Antibiotic resistance patterns of Gram-negative and Gram-positive strains isolated from inpatients with nosocomial infections in a tertiary hospital in Beijing, China from 2011 to 2014. *J Chemother* [Internet]. 2017 Sep 3 [cited 2020 Mar 20];29(5):317–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347770>
 251. Vitkauskienė A, Dambrauskienė A, Cerniauskienė K, Rimdeika R,

- Sakalauskas R. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Mar 20];45(3):213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113773>
252. Kim T, Lee EJ, Park SY, Yu SN, Lee YM, Park KH, et al. Natural prognosis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients who did not receive appropriate antibiotic treatment: A retrospective multicenter study in Korea. *Med (United States)* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Mar 20];97(43):e12984. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30412128>
 253. Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2020 Mar 20];27(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964402>
 254. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* Infection with Discordant Carbapenem Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):758–9.
 255. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections . *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2020 Apr 21];51(1):79–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504234>
 256. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Apr 21];61(6):1369–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367459>
 257. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2020 Apr 21];40(9):1333–41. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/429323>
 258. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK,

- Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 Feb [cited 2020 Apr 21];35(2):194–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006471>
259. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006 Apr 21;5:10.
 260. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. Vol. 10, *Critical Care*. 2006.
 261. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Apr 21];54(5):670–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322268>
 262. Superti SV, Martins DDS, Caierão J, Soares FDS, Prochnow T, Zavascki AP. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009 Mar;51(2):111–3.
 263. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3628–34.
 264. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):2065–9.
 265. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey - A report from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) program. *J Chemother*. 2007;19(6):650–7.
 266. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB, Ghole VS. Multidrug resistant

- Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *J Infect Chemother*. 2003;9(2):187–90.
267. Chambers HF, Gilbert DN, Eliopoulos GM MR. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 2013.
 268. Bauer G, Berens C, ... SP-J of A, 2004 undefined. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2020 Apr 25]; Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/53/4/592/782386>
 269. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Nov 13 [cited 2020 Apr 25];25(6):343–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837632>
 270. Kwa ALH, Loh C, Low JGH, Kurup A, Tam VH. Nebulized Colistin in the Treatment of Pneumonia Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):754–7.
 271. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Feb 24;15(1).
 272. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ru"den H, Ru"den R. Survival of *Acinetobacter baumannii* on Dry Surfaces Downloaded from [Internet]. Vol. 35, *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. 1997 [cited 2020 Apr 25]. Available from: <http://jcm.asm.org/>
 273. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: Risk factors, clinical features and outcomes. *Infection*. 2010 Jun;38(3):173–80.
 274. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University Hospital. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(5):297–302.
 275. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000 . *Infect*

- Control Hosp Epidemiol. 2003 Apr;24(4):284–95.
276. Hachimi MA, Rafik R, Elkartouti A, Louzi L, Hanafi SM, Mahmoudi A. Fasciite nécrosante communautaire à *Acinetobacter baumannii*. Vol. 140, Annales de Dermatologie et de Venereologie. Ann Dermatol Venereol; 2013. p. 468–70.
277. Moreira Silva G, Morais L, Marques L, Senra V. Pneumonia adquirida na comunidade por *Acinetobacter* numa criança saudável. Rev Port Pneumol (English Ed. 2012 Mar 1;18(2):96–8.
278. Iwasawa Y, Hosokawa N, Harada M, Hayano S, Shimizu A, Suzuki D, et al. Severe Community-acquired Pneumonia Caused by *Acinetobacter baumannii* Successfully Treated with the Initial Administration of Meropenem Based on the Sputum Gram Staining Findings. Intern Med [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2020 Jun 3];58(2):301–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30210104>
279. Dinc U, Bayramoglu G, Buruk K, ... HU-S medical, 2010 undefined. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* complex isolated from clinical specimens at an intensive care unit. cabdirect.org [Internet]. [cited 2020 Jun 3]; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113122194>
280. Yöneticisi P, Tekeli A. BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE Proje No: 12B3330006.
281. da Silveira F, Nedel WL, Cassol R, Pereira PR, Deutschendorf C, Lisboa T. *Acinetobacter* etiology respiratory tract infections associated with mechanical ventilation: what impacts on the prognosis? A retrospective cohort study. J Crit Care. 2019 Feb 1;49:124–8.
282. Özvatan T, Akalin H, Sinirtaş M, Ocakolu G, Yilmaz E, Heper Y, et al. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. Respirology. 2016 Feb 1;21(2):363–9.
283. Dahili Yoğun Bakım Ünitesindeki *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonlarının Mortalite Risk Faktörleri B, Bir Çalışma Gülbin AYGENCEL Y, Dizbay M, Türkoğlu M. KLİNİK ÇALIŞMA / RESEARCH ARTICLE f1

- o r a f l o r a Mortality Risk Factors of *Acinetobacter baumannii* Infections in a Medical Intensive Care Unit: A 2-Year Survey. Vol. 16, FLORA. 2011.
284. Cheng VCC, Chen JHK, So SYC, Wong SCY, Yan MK, Chau PH, et al. Use of fluoroquinolones is the single most important risk factor for the high bacterial load in patients with nasal and gastrointestinal colonization by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Dec 1;34(12):2359–66.
285. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL, et al. The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Jun 3];13(9):1519–26. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201512-848OC>
286. Şengül A, Şengül E, Argun Barış S, Hayırlıoğlu N, Darıca Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği K, Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği K, et al. Ventilatörle İlişkili Çok İlaç Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Pnömonisinde Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi Assesment Of The Factors Associated With Mortality In Ventilator Associated Pneumonia Of Multidrug Resistance *Acinetobacter Baumannii*.
287. Ulu-Kiliç A, Ergönül Ö, Kocagül-Çelikbaş A, Dokuzoğuz B. *Acinetobacter baumannii* bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörleri. *Klimik Derg*. 2011 Dec;24(3):162–6.
288. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect*. 2007 Mar;65(3):204–11.
289. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med*. 1998 Aug 1;129(3):182–9.
290. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Flora OK-, 1999 undefined. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları.
291. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al.

- Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: A role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005;127(2):589–97.
292. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):356–62.
 293. 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. *Med*. 2019 Feb 1;55(2).
 294. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Benefit from Noninvasive Positive-Pressure Ventilation? A Systematic Review of the Literature. Vol. 138, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2003.
 295. Betrosian A, Frantzeskaki F, Infection AX-J of, 2008 undefined. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jun 3]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445308001497>
 296. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Dec 1;12(12):1227–30.
 297. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, ... RM-C infectious, 2012 undefined. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2020 Jun 3]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/54/12/1720/452572>
 298. Falagas M, Fragoulis K, ... SK-... journal of antimicrobial, 2005 undefined. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jun 3]; Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857905002682>

299. Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC, et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2011 Sep;110(9):564–71.
300. Uçgun rfan, Metintafl M, Moral H, Alatafl F, Bektafl Y, Yldrm H, et al. Malign Patolojisi Olmayan Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Hızı ve Yüksek Riskli Hastanın Belirlenmesi To Identify Mortality Rate and High Risk Patients in Non-malignant Respiratory Intensive Care Unit Patients [Internet]. Vol. 4, *turkthoracj.org*. 2003 [cited 2020 Jun 9]. Available from: https://turkthoracj.org/content/files/sayilar/151/buyuk/pdf_Toraksder_322.pdf
301. Ürün H. Yoğun bakım ünitelerinde *acinetobacter baumannii* enfeksiyonları: epidemiyolojik, klinik ve mortaliteyi etkileyen özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi; 2013.
302. Karabay O, Yahyaoğlu M, Öğütlü A, Eğitim ve Araştırma Hastanesi S, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E. Yoğun Bakım Hastalarında Gelişen *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonunda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler Factors Associated with Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infected Intensive Care Unit Patients. Vol. 46, • Kabul Ediliş Tarihi. 2011.
303. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep;14(9).
304. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci.* 2012 Aug;27(8):939–47.
305. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: Epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):181–6.
306. Reade MC, Weissfeld L, Angus DC, Kellum JA, Milbrandt EB. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2010 Mar 16;10.

307. Elmaslar-Mert H. Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları ve risk faktörlerinin belirlenmesi,. Trakya Üniversitesi,; 2013.



8. EKLER



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 03/04/2019
TOPLANTI NO : 2019/05

KARARLAR :

- 11- Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-52-03/04 Protokol no'lu "Acinetobacter Kolonizasyonu ve Enfeksiyonunun Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Yatan Hastaların Prognozu ve Hastane İçi Mortalitesi Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

