

**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**UZMANLIK TEZİ**

**Mekanik Ventilatör Bağımlı Yoğun Bakım Hastalarının Alt Solunum  
Yollarından İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç  
Oranları: Beş Yıllık Retrospektif Analiz**

**HAZIRLAYAN:**

**Dr. Naciye BADIR**

**TEZ DANIŞMANI:**

**Prof Dr. Semra KURUTEPE**

**Manisa**

**2020**

## ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Semra KURUTEPE'ye, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sinem AKÇALI'ya, uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaşan, desteklerini heran hissettiğim değerli bölüm hocalarım, Prof. Dr. Süheyła SÜRÜCÜOĞLU, Prof. Dr. Hörü GAZİ, Prof. Dr. Talat ECEMİŞ, Prof. Dr. Kenan DEĞERLİ ve Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK'e emekleri ve özverileri için,

Birlikte öğrenip birlikte uyguladığımız ve beraber mesai harcadığımız tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma ve mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanı arkadaşlarıma,

İyi günümde kötü günümde hep yanımda olan biricik annem, babam ve çok sevgili kardeşime maddi manevi tüm destekleri için,

Saygı ve minnetle çok teşekkür ederim...

## KISALTMALAR

**VİP:** Ventilatör İlişkili Pnömoni

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

**HKE:**Hastane Kökenli Enfeksiyon

**VİO:**Ventilatörle İlişkili Olay

**VİD:**Ventilatör İle İlişkili Durum

**EİVBK:**Enfeksiyona Bağlı Ventilatör İle İlişkili Komplikasyon

**PEEP:**Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

**YOVİP:**Yüksek Olasılıklı VİP

**OVİP:**Olası Ventilatörle İlişkili Pnömoni

**ET:**Endotrakeal

**GİS:**Gastrointestinal Sistem

**GNB:**Gram Negatif Basil

**CDC:**Center for Diseases Control

**KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

**ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome

**APACHE:** Yoğun Bakım Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi

**BAL:**Bronkoalveolar Lavaj

**KFY:**Korunmuş Fırçalama Yöntemi

**ASY:** Alt Solunum Yolu

**CPIS:**Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru

**PKT :**Prokalsitonin

**CRP:**C-Reaktif Protein

**sTREM-1:**Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1

**ETA:**Endotrakeal Aspirat  
**Cfu:** Colony Forming Unit  
**Bİ:** Bakteriyel İndeks  
**BCYE:** Buffered Charcoal Yeast Extract agar  
**DFA:**Direkt Floresan Antikor  
**KNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok  
**MV:** Mekanik Ventilasyon  
**YBÜ:**Yoğun Bakım Ünitesi  
**MRSA:**Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*  
**QS :**Quorum Sensing  
**MDR:**Multidrug-Resistant  
**PR:**Pan-Resistant  
**CRE :**Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae*  
**CRKP :**Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae*  
**GSBL:**Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz  
**ETT:** Endotrakeal Tüp  
**MİK:** Minimum İnhibitör Konsatrasyon  
**DM:**Diyabetes Mellitus  
**EZN :**Ehrlich-Ziehl-Neelsen  
**KOH:**Potasyum Hidroksit  
**VİP:**Ventilatör İlişkili Pnömoni

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1:Streptomisin (Aminoglikozit)

Şekil 2: Sefalosporin (çekirdek yapı)

Şekil 3: Gram Boyama Aşamaları

Şekil 4:Antibiyogram ve Disk Difüzyon Testi

Şekil 5:Gradient Test

Şekil 6:Vitek-2 Kart

Şekil 7:Vitek-2 Cihazı

Tablo 1: Bronkoskopik Yöntemlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

Tablo 2: Yıl = 2015 Etkenler

Tablo 3: Yıl = 2016 Etkenler

Tablo 4:Yıl= 2017 Etkenler

Tablo 5: Yıl = 2018 Etkenler

Tablo 6:Yıl = 2019 Etkenler

Tablo 7:Etkenlerin 5 Yıllık Dağılımı

Tablo 8:Yoğun Bakımların Etken Dağılımı

Tablo 9:*Acinetobacter baumannii* Siprofloksasin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 10:*Acinetobacter baumannii* Levofloksasin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 11:*Acinetobacter baumannii* Gentamisin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 12:*Acinetobacter baumannii* Amikasin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 13: *Acinetobacter baumannii* İmipenem Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 14:*Acinetobacter baumannii* Meropenem Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 15:*Acinetobacter baumannii* Tigesiklin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 16:*Acinetobacter baumannii* Kolistin Duyarlılığı Yıllara Göre

Tablo 17:*Pseudomonas aeruginosa* Antibiyotik Duyarlılıkları

Tablo 18:*Klebsiella pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılıkları

Tablo 19: *Escherichia coli* Antibiyotik Duyarlılıkları

## İÇİNDEKİLER

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1. Özet.....                                                  | 1  |
| 2. Summary.....                                               | 2  |
| 3. Genel Bilgiler.....                                        | 3  |
| 3.1.Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanımı.....                   | 3  |
| 3.2.Ventilatör İlişkili Pnömoni Patogenez.....                | 6  |
| 3.3.Ventilatör İlişkili Pnömoni Epidemiyoloji.....            | 8  |
| 3.4.Ventilatör İlişkili Pnömoni Risk Faktörleri/Etyoloji..... | 9  |
| 3.5.Ventilatör İlişkili Pnömoni Klinik Tanısı.....            | 11 |
| 3.5.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni Mikrobiyolojik Tanısı..... | 15 |
| 3.5.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkenler.....              | 22 |
| 3.6.Ventilatör İlişkili Pnömoni Önleme.....                   | 33 |
| 3.7.Ventilatör İlişkili Pnömoni Tedavi.....                   | 36 |
| 3.7.1. <i>Acinetobacter</i> Tedavi.....                       | 37 |
| 3.7.2. <i>Pseudomonas</i> Tedavi.....                         | 42 |
| 3.7.3. <i>Klebsiella</i> Tedavi.....                          | 46 |
| 4. Gereç ve Yöntem.....                                       | 48 |
| 4.1. Bakterilerin Boyanması.....                              | 52 |
| 4.2. Kültür.....                                              | 52 |
| 4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testi (Antibiyogram).....         | 53 |
| 4.4. Minyatürize Biyokimyasal İdentifikasyon Yöntemleri.....  | 57 |
| 5. Bulgular.....                                              | 59 |
| 6. Tartışma.....                                              | 74 |
| 7. Sonuçlar.....                                              | 81 |
| 8. Kaynakça.....                                              | 83 |

## 1. ÖZET

### **Mekanik Ventilatöre Bağlı Yoğun Bakım Hastalarının Alt Solunum Sisteminden İzole Edilen Gram-Negatif Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Oranları: Beş Yıllık Retrospektif Analiz**

**Amaç:** Çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaç direnci salgınlarını tanımda aktif bir sörveyans programının önemini göstermek, antibiyotik dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemek için antimikrobiyal kullanımın gözden geçirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Vaka seçimi ve veri toplama; Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Laboratuvarı Yoğun bakım ünitelerinde yatan ventilatöre bağımlı hastaların alt solunum yolu örnekleri retrospektif olarak incelendi. İzole gram negatif bakteri türleri çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Solunum örneklerinden 1294 gram negatif bakteri üremesi saptandı. *Acinetobacter baumannii* en yaygın gram negatif bakteridir, ikinci yaygın bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ve üçüncüsü *Klebsiella pneumoniae*'dir. Çalışmamızda Tigesiklin% 12.09 direnç oranına sahip *Acinetobacter baumannii* için etkilidir ve MDR mikroorganizmaları için en iyi seçeneklerden biridir. Çalışmamızda kolistin direnç oranı% 0.84 olarak bulundu. Kolistin, *Acinetobacter baumannii* tedavisinde vazgeçilmez bir ajandır. *Pseudomonas aeruginosa* için kolistin dirençli izolat saptanmadı. Amikasin Düşük direnç oranı (% 18.26) Sefalosporinlerin yüksek etkinliği bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma, yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaç direnci salgınlarının tanınmasında aktif bir sörveyans programının önemini ve antibiyotik dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemek için antimikrobiyal kullanımın gözden geçirilmesinin ve bakım için mevcut terapötik seçeneğin korunmasının önemini göstermektedir. Bu tür enfeksiyonların. MDR bakteriyel enfeksiyonlarına yaklaşım, mevcut sörveyans verileri ışığında düzenlenmelidir. Böylece, hem uygun maliyetli hem de hedefe yönelik tedavi planlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** gram negatif, ventilatöre bağılı pnömoni, direnç

## 2. SUMMARY

### **Gram-Negative Bacteria and Antimicrobial Resistance Rates Isolated from the Lower Respiratory Tract of Intensive Care Patients Depending on Mechanical Ventilator: Five-Year Retrospective Analysis**

**Aim:** The aim of the study is to demonstrate the importance of an active surveillance program in recognizing multiple drug resistance outbreaks in intensive care units, review of antimicrobial use to prevent the emergence of antibiotic resistant strains.

**Materials and Methods:** Selection of cases and collection of data; between January 2015-December 2019 Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Bacteriology Laboratory Lower respiratory tract samples of ventilator dependent patients hospitalized in intensive care units were analyzed retrospectively. Isolated gram negative bacteria species were included in the study.

**Results:** 1294 grams of negative bacteria growth was detected from respiratory samples. *Acinetobacter baumannii* is the most common gram negative bacteria, second common bacteria is *Pseudomonas aeruginosa* and the third one is *Klebsiella pneumoniae*. In our study, Tigesiklin is effective for *Acinetobacter baumannii* with a resistance rate of 12.09% and is one of the best options for MDR microorganisms. The resistance rate of colistin was found to be 0.84% in our study. Colistin has been an indispensable agent in the treatment of *Acinetobacter baumannii*. No colistin resistant isolate detected for *Pseudomonas aeruginosa*. Amikacin Low resistance rate (18.26%) High efficacy of cephalosporins were found.

**Conclusions:** In conclusion, this study demonstrates the importance of an active surveillance program in recognizing multiple drug resistance outbreaks in intensive care units, and the importance of reviewing antimicrobial use to prevent the emergence of antibiotic resistant strains and maintaining the therapeutic option available for the maintenance of such infections. The approach to MDR bacterial infections should be regulated in the light of current surveillance data. Thus, both cost-effective and targeted treatment are planned.

**Key words:** gram negative, ventilator-associated pneumonia, resistance

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANIMI

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteği (Endotrakeal intübasyon ya da trakeostomi tüpü) alan hastalarda endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen hastane kökenli pnömoni olarak tanımlanır (1) VİP, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık görülen HKE (hastane kökenli enfeksiyon) olup hastanede yatış süresinde uzamaya ve ölüm oranında artışlara neden olmaktadır. (1,2).

Hastaneden kazanılan pnömonileri değerlendiren bir sınıflamada VİP ve diğer YBÜ kaynaklı pnömoniler ağır nozokomiyal pnömoniler sınıfında değerlendirilmektedirler. Mortalite oranının %91'e kadar yüksekliği, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki artış diğer nozokomiyal enfeksiyonlardan farklı özelliklerini oluşturmaktadır.

Ventilatör ilişkili pnömoni yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişebilecek en ciddi komplikasyon olarak bilinir. Hastalarda altta yatan hastalığın tipi ve ağırlığı, komorbidite, yoğun bakım florasının mikrobiyolojik özellikleri, tanısal yaklaşımda sorunlar ve uygun tedavinin başlanması faktörleri nedeniyle homojen bir hastalık olarak değerlendirilmesi uygun değildir. Uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltırken, ancak tanıdaki zorluklar nedeniyle uygun tedaviyi planlamak kolay olmamaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinin cerrahi, medikal, koroner ve yenidoğan gibi farklılıklarına karşın, bazı ortak özellikleri vardır. Genel anlamda hastane yataklarının yaklaşık %10'una sahip olmalarına karşın nozokomiyal enfeksiyonların ortalama %25'i yoğun bakım ünitelerinde saptanmaktadır (kaynak).

Yoğun bakım üniteleri antibiyotiklerin en sık uygulandığı hastane birimleri olup, hastaların yaklaşık %80'i en az bir antibiyotik tedavisi altındadır. Bu durum yoğun bakımlarda, hastanenin diğer birimlerine kıyasla antibiyotiklere daha fazla dirençli mikrobiyolojik floranın oluşması ile sonuçlanmaktadır. Antibiyotiklere dirençli etkenlerin daha sık olduğu bu ortamda, hastalara uygulanan çeşitli invaziv girişimler (vasküler

kateter, üriner kateter, entübasyon, trakeostomi ve diyaliz vb.) vital bulguların sağlanması ve idamesi için gerekli olmakla birlikte sistem infeksiyonlarının sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers For Disease Control And Prevention (CDC) Ventilatörle İlişkili Pnömoni Sürveyansı Çalışma Grubu, günümüzde kullanılan ve 2002 yılında CDC tarafından VİP için tanımlanan klinik ve laboratuvar bulgularının, sürveyans için özgül ve duyarlı olmadığı düşüncesinden yola çıkarak olası ve kuvvetle olası VİP için yeni sürveyans kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlerin geliştirilmesindeki amaçlardan biri; ventilatör tedavisinin ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP) dışında sık karşılaşılan ventilatöre bağlı diğer komplikasyonların da gözden kaçırılmaması ve daha objektif yeni bir sürveyans stratejisinin geliştirilmesidir. Bu yeni sürveyans stratejisinde ventilatörle ilişkili olay (VİO) ve bunun üç basamağı aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır. (Kaynak: TÜRK YOĞUN BAKIM DERNEĞİ YOĞUN BAKIM KLAVUZLARI: VENTİLATÖR İLE İLİŞKİLİ OLAYDA (VİO) YENİ ULUSAL SURVEYANS YAKLAŞIMI S:1-4)

Ventilatörle ilişkili olay (VİO)

- A. Ventilatör ile ilişkili durum (VİD)
- B. Enfeksiyona bağlı ventilatör ile ilişkili komplikasyon (EİVBK)
- C. Olası veya Yüksek olasılıklı VİP

### **Ventilatör ile ilişkili durum (VİD)**

VİD, MV yapılan bir hastada iki veya daha fazla gün süren bir stabiliteden sonra veya günlük minimum pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ya da günlük minimum  $\text{FIO}_2$ 'ya düşülmesini takiben günlük minimum PEEP'te iki veya daha uzun gün devam eden  $\geq 3 \text{ cmH}_2\text{O}$  artış veya günlük minimum  $\text{FIO}_2$ 'de  $\geq \%20$  artış gereksinimi olarak tanımlanmıştır.(1)

### **Enfeksiyona bağlı ventilatörle ilişkili komplikasyon (EBVİK)**

VİD'in başlangıcı ile aynı anda olası enfeksiyon göstergelerinin bulunması tablosudur. Dört gün veya daha uzun süre önce başlanan ve halen devam eden bir veya daha fazla antibiyotik kullanımıyla birlikte anormal vücut sıcaklığı ( $>38 \text{ C}^\circ$  veya  $<$

36 C°) veya anormal lökosit sayısı (mm<sup>3</sup>'te 4.000 veya daha az ya da 12.000 veya daha fazla lökosit sayısı) olması ile tanımlanmıştır.(2)

### **Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP)**

- **Olası ventilatörle ilişkili pnömoni (OVİP)**

EBVİK'i olan bir hastada (mekanik ventilatördeki 3.takvim gününde veya sonrasında, oksijenizasyonun bozulmasından önceki ve sonraki 2 gün içinde) aşağıdakilerin bulunması :

a. Akciğer, bronş veya trakeadan alınan bir veya daha fazla örnekte gram boyama kanıtı olan pürülan pulmoner sekresyonlar (solunum sekresyonlarının incelenmesinde her düşük güçlü alanda  $\geq 25$  nötrofil ve  $\leq 10$  yassı epitel hücresi olması) veya buna uyan semikantitatif kültür sonucu

b. Balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, akciğer dokusu veya korunmuş fırça, örneklemede pozitif kültür sonucu (kalitatif, semikantitatif veya kantitatif) şeklinde tanımlanır.

Normal respiratuvar/oral flora, karışık respiratuvar/oral flora veya eşdeğeri, spesifik olmayan kandida ve maya türleri, koagülaz negatif stafilokok türleri ve enterekok türleri dışlanır.

- **Yüksek olasılıklı VİP (YOVİP)**

EBVİK'i olan bir hastada mekanik ventilatördeki 3.takvim gününde veya sonrasında, oksijenizasyonun bozulmasından önceki ve sonraki 2 gün içinde aşağıdakilerden birinin olması:

- a. Bir veya birkaç örnekte pürülan sekresyonun OVİP gibi olmasına ek olarak :
- Endotrakeal aspiratta pozitif kültür,  $\geq 10^5$  CFU/mL veya eşdeğer semikantitatif sonuç
  - Bronkoalveoler lavajda pozitif kültür,  $\geq 10^4$  CFU/mL veya eşdeğer semikantitatif sonuç
  - Akciğer dokusunda pozitif kültür,  $\geq 10^4$  CFU/mL veya eşdeğer semikantitatif sonuç

- Korunmuş fırça örneklemesinde pozitif kültür,  $\geq 10^3$  CFU/mL veya eşdeğer semikantitatif sonuç olması şeklinde tanımlanır, OVİP için sözü edilen aynı mikroorganizmalar dışlanacak.

b. Pürülan sekresyon olmasına gerek olmadan aşağıdakilerden bir tanesinin varlığı saptanmalıdır:

- Pozitif plöral sıvı kültürü (torasentez veya göğüs tüpünün ilk yerleştirilmesi sırasında alınması gerekli, daha önce takılmış göğüs tüpünden alınmamalı)
- Pozitif akciğer histopatolojisi
- Legionella spp.* için pozitif tanı testi
- İnfluenza Virüsü, Respiratuvar Sinsital Virüs, Adenovirüs, Parainfluenza Virüsü, Rinovirüs, Human Metapnömovirüs ve Koronavirüs için pozitif diagnostik test

### 3.2. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ PATOGENEZİ

Nozokomiyal pnömoninin patogenezi konak ile mikroorganizma arasındaki direkt ilişkilerle bu dinamikleri kolaylaştıran epidemiyolojik değişkenlerin kapsar. Bakteri orofaringeal mikroorganizmaların aspirasyonu, bakteri içeren aerosollerin inhalasyonu ile daha az oranda da farklı bir vücut alanından hematogen yolla solunum yollarına geçer.

Bakteriyel kolonizasyonu olan YBÜ'nde yatan hastada pnömoni 6 kat fazla risk vardır. Bunun dışında GİS'den bakteriyel translokasyonla da enfeksiyon gelişimi söz konusudur. Tüm bunların içerisinde aspirasyonun nozokomiyal pnömoni gelişiminde en önemli yol olduğu düşünülmektedir.

Hastanede yatan hastada kontamine respiratuvar tedaviyle veya anestezi ve solunum ekipmanları ile primer olarak aerosollerin inhalasyonu ile bakteri solunum yollarına geçer. Salgınlar kontamine nebulizatörler, aerosol oluşturan mekanizmalar, nemlendirici araçlar ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

Yoğun bakım hastasında pnömoni gelişimi patogeneğinde başlıca 3 aşama vardır. Patojen mikroorganizma ile kolonizasyon, defans mekanizmalarının bozulması ve virülansı yüksek mikroorganizmaların varlığı olarak söylenebilir.

Etken sıklıkla mikroaspirasyon sonucu akciğer parankimine ulaşmaktadır. Ayrıca inhalasyon, hematojen yol ve kontamine aletlerin de pnömoni gelişiminde rolü bulunmuştur. En önemli risk faktörü reentübasyon ve uzamış mekanik ventilasyon olarak belirlenmiştir.

Entübe hastaların potansiyel patojenler tarafından kolonizasyonu pnömoni gelişiminde önemli bir nedendir. Endotrakeal tüp varlığında subglottik bölgede biriken sekresyon, bakteriyel patojenlerden zengin bir ortam haline gelir. Bu bölgeden trakeaya olan aspirasyon patogenezi açıklar.

Mide ve orofarenkste bakteri kolonizasyonu; Mekanik ventilatördeki hastalarda mide ülserini önlemek için histamin (H<sub>2</sub>) bloker ve proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımı gastrik bakteriyel kolonizasyona yatkınlık oluşturur. Nazogastrik ve nazoenterik beslenme tüpleri özofagus alt uç sfinkterinin koruyucu fonksiyonunu ortadan kaldırır. Orofarengeal patojenlerin mikro veya makro aspirasyonu ET kaf yetersizliği ile etrafındaki bakteri içeren salgıların aşağıya kaçması ile mümkün hale gelir.

Yoğun bakım hastalarında ilk kolonizasyon bölgesi trakeal bölgedir. Bir çalışmada trakeal kolonizasyon %93.5, burun %41.9, orofarenks %41.9, mide kolonizasyonu ise %35.5 olarak saptanmıştır. Sonuçta, trakeal kolonizasyonun en önemli rezervuar olduğu, buna karşın gastrik kolonizasyonunun patogeneindeki yerinin tartışmalı olduğu vurgulanmıştır.

En sık kolonizasyon gram-negatif basiller (GNB) ile olur. GNB ile kolonizasyon oranı hastane dışında %6 iken, hastanede %35, kritik hastalarda ise %73'e yükselir. Yoğun bakım ünitelerinde ilk 4 günde kolonizasyon oranı %40 kadar yüksek oranlara ulaşır. Yoğun bakım ünitelerinde kalış süresi ile kolonizasyon yüzdesi arasında lineer bir ilişki bulunur ve yoğun bakım ünitelerinde ilk 50 gün için kolonizasyon oranı hergün günlük %1 artış gösterir.

Gram negatif basillerle orofarenks veya trakeobronşiyal kolonizasyon mikroorganizmaların konağın epitel hücrelerine adheransı ile oluşur. Adherens

mikroorganizma ile ilişkili birçok faktör tarafından belirlenir. Bunlar pili varlığı, silia, kapsül, elastaz veya müsinaz üretimi ile pH olarak özetlenebilir.

### 3.3. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ EPİDEMİYOLOJİ

Nozokomiyal pnömonilerin önemli bir bölümünü VİP'dir. Bu enfeksiyon yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde en sık tanımlanan enfeksiyon tablosunu oluşturur. Yaklaşık olarak YBÜ için insidans %9-24 olarak bildirilmiştir. Mekanik ventilasyona bağlananlarda pnömoni riski diğerlerinden 6-21 kat yüksek ve VİP gelişme riski her gün %1 artış gösterir. VİP nedeni ile uzamış mekanik ventilasyon, uzamış hastane yatışları, fazla antibiyotik kullanımı ve artmış tıbbi maliyet sorunları ortaya çıkar. Hastanede kalış süresi, maliyet artışı yanında, VİP ciddi bir mortalite ile ilişkilidir ve VİP nedeniyle mortalite %25 oranında iken etken *Pseudomonas aeruginosa* ya da *Acinetobacter* spp. ise oran %50'ye kadar yükselir.

Tüm hastane ilişkili enfeksiyonların% 15'i,tüm YBÜ'nde edinilen enfeksiyonların% 27'si VİP'dir. Birincil risk faktörü mekanik ventilasyon (risk ventilatöre bağlı olmayanlara göre 6 ila 21 kez artmıştır)'dur. İnsidans 1000 ventilatör gününe 5.8-24.1olarak bulunmuştur. Mekanik ventilasyondaki hastaların % 8-28' inde VİP gelişir. Atfedilen mortalite %33-50 arasındadır. (5)

CDC Guideline for Prevention of Healthcare Associated National Nosocomial Infection Surveillance system'e (NNIS) göre hastane enfeksiyonlarının üçte biri pnömoniler olup bu pnömonilerin de %83'ü ventilatör ilişkili pnömonilerdir. CDC (Center for Diseases Control) erişkin yoğun bakım ünitelerinde ortalama pnömoni atak oranını 1000 ventilatör gününde 6-15,3 olarak saptanmıştır. Bu oran medikal yoğun bakım ünitesinde 1000 ventilator gününde 7,3 iken, cerrahi yoğun bakım ünitesinde 13,2 şeklinde ifade edilmiştir.(6)

Ventilatör ilişkili pnömoni mortalitesi yapılan yayınlarda %0 ile %50 arasında değişir . Mortalite oranındaki bu farklılık çalışmaların farklı grup hastalarda yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Kırk sekiz saatten uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %9,1-22,8'inde VİP geliştiği bildirilmiştir.

### 3.4. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ RİSK FAKTÖRLERİ / ETYOLOJİ

VİP gelişmesinde risk faktörlerinin varlığı hastalık gelişmesini kolay hale getirir ve prognoz daha da kötüleşmesine katkı sağlar. Risk faktörleri bilinirse olası nozokomiyal pnömoni olguları önlenabilir. İlave risk faktörleri hastanın bireysel tedavisinde değerlendirilmelidir.

Nozokomiyal pnömoni çoğunlukla çocuklar, 65 yaş üzeri kişiler, beslenme bozukluğu olanlar, altta yatan KOAH ve nöromüsküler hastalıklar, şuur bozukluğu, kardiyopulmoner hastalığı olanlar ile torakoabdominal cerrahi uygulanan hastalarda gözlemlenir. Şuur değişikliği, havayolu refleksinde yetersizlik, aspirasyon, yanık, göğüs ve kafa hasarları, pnömoni riskini artırır.

Bilinen risk faktörleri değerlendirilerek özellikle şuur iyi olmayan, yaşlı ve şiddetli hasarı olan hastalarda sürveyans ve kontrol stratejilerinin belirlenmesi onları havayolu ile alınabilecek enfeksiyondan koruyabilir. Kanseri hastaları, immün yetmezlikli diğer hastalar, kemik iliği, karaciğer, kalp, akciğer transplantlı hastalar, kortikosteroid tedavi alanlar nozokomiyal pnömoni açısından hassastır. İnfluenza ve Adenovirus gibi etkenler de bu hastalarda toplumsal salgınlar sürecinde daha sık meydana gelir.(33)

Bazı tıbbi uygulamaların da riski arttırdığı saptanmış. Kraniotomi veya intrakranial basınç monitorizasyonu buna bir örnektir. Toraks cerrahisi, üst abdomen cerrahisi öksürük ve bakteriyel klerensi engeller. Hastanın yatış şekli de aspirasyon nedeni olabilir .

Ventilatör ilişkili pnömoni mekanik ventilasyonu olan hastada pulmoner parankime bakteriyel invazyonla gelişir. Steril olan alt hava yollarına bakteri inokulasyonu sekresyonların aspirasyonu, sindirim sisteminden kolonizasyon ya da kontamine alet ve ilaç kullanımı sonucunda oluşur. İleri yaş, uzamış entübasyon, enteral beslenme, aspirasyon, parolitik ajan kullanımı ve altta yatan hastalıklar VİP için risk faktörleri arasındadır.

#### Hasta ile İlişkili Risk Faktörleri

- Önceden varolan defans mekanizmalarının bozukluğu,
- Yaşlılık (70 yaş üzeri).
- Altta yatan hastalıklar (şok, birden fazla organ yetersizliği, malnütrisyon, koma ve bilinç bozukluğu, uzun süreli hospitalizasyon, diabetes mellitus, azotemi,

kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immünyanıt baskılanması, yüksek APACHE II skoru).

- KOAH, ARDS, APACHE II skoru > 16, Glasgow koma skoru düşük olması ve altta yatan hastalıklar VIP için başlıca risk faktörleridir.(7)

### **İnfeksiyon Kontrolüne İlişkin Faktörler**

- Etkin infeksiyon kontrol önlemlerinin olmaması (sağlık personelinin el yıkama uyumsuzluğu, eldiven kullanılmaması, kontamine aletler),
- Uygunsuz antibiyotik kullanımı

### **Tedavi ve Girişimlere İlişkin Faktörler**

- a. Uzun süreli ve tekrarlayan antibiyotik kullanımı, Önceden antibiyotik kullanımı (Geç VIP)
- b. Sedatif ve narkotik ilaçların kullanımı, paralitik ajan kullanımı Ciddi sedasyon
- c. Kortikosteroid kullanımı,
- d. Yüksek gastrik pH,
- e. Nazal yolla enteral beslenme, Nazogastrik tüp
- f. Hastanın düz yatırılarak izlenmesi, aspirasyon,
- g. İnvaziv girişimler (trakeostomi, bronkoskopi),
- h. Reentübasyon, Plansız entübasyon
- i. Uzun süreli mekanik ventilasyon, MV>2 gün
- j. Mekanik ventilatör bağlantılarının erken değiştirilmesi, Sık ventilatör değiştirme
- k. Ventilatöre bağlı hastanın transferi. YBÜ dışına hasta transportu
- l. Supin pozisyon
- m. Histamin reseptör blokeri ve/veya antiasit kullanımı
- n. Orofaringeal / gastrik kolonizasyon
- o. Düşük endotrakeal tüp kaf basıncı
- p. Torakoabdominal cerrahi
- q. Aerosol tedavisi

Yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu olan hastanın; yaşı, altta yatan hastalığının tipi ve ağırlığı, defans mekanizmalarında yetersizlik, immün yanıt baskılanması durumu, hastanın aldığı ilaçlar (steroid, kemoterapi vb.), organ yetersizlik bulguları, şok, bilinç bozukluğu veya koma, önceden antibiyotik kullanımı ve uygulanan invaziv girişimler gibi faktörler bazı etkenlere yatkınlığın artmasına ve başta pnömoni olmak üzere çeşitli sistem infeksiyonlarının gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Yukarıda sıralanan faktörlerin bir veya daha fazlasının birlikteliği hastalığın daha ağır seyrine ve mortalite oranının artmasına neden olur. Diğer bir ifadeyle VİP homojen bir hastalık grubudur denemez.

### **3.5. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ KLİNİK TANI**

VİP tanısında bir altın standart olmayışı şu an için uygulanabilir bir tanı algoritması oluşturmayı da zor hale getirir. Şu an için en önemli tartışma konusu hangi tanı yaklaşımı ile en iyi klinik sonuçları almayı sağlayacaktır.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısını koymada klinik kriterler her zaman daha ön planda tutulmalıdır. Mikrobiyolojik tanı için ise değişik invazif ya da non-invazif alt solunum yolu örneklemeleri alınabilir. Tanısal işlemler ampirik antibiyotik tedavisi başladıktan sonra prognozu değerlendirmek ve uygun antibiyotik değişikliği yapabilmek için önemlidir.

Klinik tanı; ateş, pürülan trakeobronşiyal sekresyon, lökositoz ve akciğer filminde yeni ve ilerleyici infiltrasyon bulunması ile konulabilir. Bu kriterlere ek olarak arter kan gazlarında kötüleşmede önemlidir. Bu kriterler her zaman tanı konulmasına yardımcı olmakta yeterlidir denilemez.

Fizik Muayene:

- Ateş
- Trakeobronşiyal sekresyonlarda artma/sekresyonun karakterinde değişme
- Akciğer seslerinin oskültasyonu;
  - Çoğu hastada yaygın ronküs (solunum sekresyonların birikimine bağlı)
  - Solunum seslerinde azalma ve yaş raller şeklindeki fokal bulgular eşlik eder dispne ve takipne sık

- Hastalarda oksijenizasyon bozulabilir, mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç artabilir. Ciddi seyirli hastalarda ek olarak bilinç bozukluğu ya da sepsis kliniği saptanabilir.

Ventilatör ile solunum desteği alan bir hastada ateş ve akciğerlerde infiltrasyon varlığı ciddi bir infeksiyon olabileceği gibi infeksiyon dışı başka nedenler de benzer klinik gösterebilir. Bu olgularda kateter infeksiyonu, üriner infeksiyon, sinüzit sıklıkla belirlenen infeksiyonlar arasındadır.

Pulmoner infiltrasyonların nedeni olarak da akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), atelektazi ve konjestif kalp yetmezliği altta yatan nedenlerdir. Özellikle ARDS ile VİP ayrımı çok zor olabilmekte ve ARDS pnömoninin bir sonucu olabilir.

Radyolojik olarak ayırım kolay olamasa da persiste segmental infiltrasyonlar genelde VİP olarak düşünülebilir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki radyolojik olarak bulgu olmadan da VİP gelişebilmekte, klinik tanı ancak ilerlemiş olgularda mümkün olabilmektedir.

Tüm bu çalışmalar tanıyı sağlamakta yeterli olamamakta, tanı ve etyolojik ayırım için çeşitli yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştirilen tüm tanı metodlarına rağmen tanıda altın standart hala (genelde postmortem uygulanabilen) akciğer doku histolojisi ve kültürler olmaktadır.

İnvaziv yöntemlerin kullanılacağı olgularda hangi yöntemin kullanılacağının seçimi; klinisyenin deneyimi, laboratuvarın olanakları ve deneyimi, maliyet-yarar hesabı ve altta yatan hastalığa göre varyasyon göstermektedir. Alt solunum yolu örneği (Üst solunum yolu ve endotrakeal tüp içindeki bakteriyel kolonizasyon olabilir), kan kültürü (%10 pozitif) , plevral sıvı örnekleri kullanılabilir.

VİP gelişen hastaların %10'undan azında pnömoni etkeni organizmanın kana ya da plevral sıvıya geçişi söz konusudur. Böyle hastalarda 2 kez kültür için örnek alınması tavsiye edilir. Fakat tanı için duyarlılığı ancak %25 bulunmuştur. Çünkü VİP olsa bile üreyen mikrorganizma ekstrapulmoner odak kaynaklı olma ihtimali vardır.

Endotrakeal sekresyonların kantitatif kültürlerinin tanısal amaçlı kullanımı konusunda çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Kantitatif kültürlerin en önemli avantajı invazif girişim gerektirmemesi ve özel eğitime gereksinim duyulmadan sağlık

alışanlarının çoğu tarafından hasta başında alınabilmesidir. Tanı için anlamlı eşik değer  $10^5$  cfu/mL olarak belirlenmiştir. Endotrakeal kültür pozitifliği kolonizasyon / etken ayrımı yapılmasını sağlamaz.

VİP tanısı için st hava yollarında kolonize olan mikroorganizmaların kontaminasyonu olmaksızın invazif bronkoskopik yöntemlerle alınan örnekler kullanılabilir. Teknik zor olmamakla birlikte belirli bir eğitim ve deneyimli personel ile alınabilir. Bu amaçla korunmuş fırçalama yöntemi (KFY) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yöntemleriyle alınan örnekler uygundur. Bu yöntemlerde tanı için anlamlı eşik değer KFY için  $10^3$  cfu/mL, BAL için  $10^4$  cfu/mL olarak tanımlanmıştır. KFY'nin özgünlüğü %50-100, duyarlılığı %33-100 iken BAL'ın özgünlüğü %45-100 duyarlılığı %42-93 arasındadır.(32)

Bronkoskopik yöntemlerle ilgili komplikasyonları ve maliyeti azaltmak için mini BAL ve kr KFY gibi yöntemler uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda trakeal aspirat, BAL ve KFY kültürlerinden benzer sonuçlar elde edilmiş olup hangi yöntemin uygulanacağı hastaya, kliniğin deneyimine, işlemin riskine ve maliyete göre seçilir . Bu işlemlerdeki yalancı negatiflik oranını minimize edebilmek için işlemden 24-72 saat öncesinde antibiyotik değişikliği yapılmamış olmalıdır.

VİP mikrobiyolojik tanısında başvurulması gereken en son ve en invazif yöntem açık akciğer biyopsisidir . Nadiren uygulanır. Başta pnömoni olmak üzere eşlik eden önemli patolojiler nedeniyle mortalite ve morbidite riski vardır. Komplikasyon oranı %4-19 arasındadır ve en sık komplikasyon olarak pnömotoraks gelişir. Steril teknikler kullanılmalı, alınan örneklerden steril koşullarla hem mikrobiyolojik hem de patolojik inceleme yapılmalıdır .

Tanısal yaklaşım; VİP düşünülen hastalarda ilk adım; akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normalse VİP tanısından uzaklaşmalı, enfeksiyon dışı nedenlere yönelmelidir. Kuvvetle VİP düşünülen hastalarda film yenilenmelidir.Akciğer grafisinde alveolar infiltrasyon, hava bronkogramı vb varsa; başta ASY rnekleri olmak üzere en kısa sürede mikrobiyolojik araştırmalar için örnek alınmalıdır. Akciğer filmi hastalığın ciddiyeti konusunda da yol gösterebilir (tek/multilober tutulum, kavitasyon, plevral efüzyon vb)

Kültürleri alınan ve VİP düşünülen hastada ampirik antibiyotik tedavisi hemen başlanır. Tanıda klinik ve radyolojik bulgular, mikrobiyolojik verilerle korele olmalıdır. VİP'de radyolojik, mikrobiyolojik ve klinik bulguları puanlayan skorlama sistemi ile tanıya katkı sağlar

### **Klinik pulmoner enfeksiyon skoru (CPIS)**

- Tanıda kullanılan majör kriterleri özetler ve onların rölatif ağırlıklarını belirler.
- Tanı için katkı sağlar
- Total skorun  $>6$  olması pnömoniyi destekler,  $\leq 6$  ise pnömoni olasılığı düşüktür denebilir.
- Tanı koydurucu değildir, tedavinin değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi aşamasında önemlidir.
- Duyarlılığı ve özgüllüğü %60 civarındadır.

Akciğer biyopsisi nadiren kullanılan bir yöntemdir. Zor, invaziv ve histolojik VİP tanı kriterleri için standardize edilmemiştir. İnvaziv MV uygulanan hastalarda pnömotoraks riski nedeniyle transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinden kaçınmak gerekir.

VİP tanısındaki zorluklar ve kültürün zaman alıyor olması nedeniyle erken ve kolay tanı için arayışlar vardır. Biyolojik markerlar(biyobelirteçler) kullanımı tanı da alternatif olabilir. VİP tanısında en çok araştırılan biomarkerlar; prokalsitonin (PKT) , C-reaktif protein (CRP), miyeloid hücrelerde eksprese edilen çözünebilir tetikleyici reseptör-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)'dir.

Prokalsitonin(Kalsitonin hormonunun öncül molekülü), sağlıklı erişkinlerde oldukça düşük düzeydedir. Genel görüş, serum PCT düzeyi VİP tanılı hastalarda 2 durumda faydalı olabilir; antibiyotik tedavisinin kesilip kesilmeme kararı alınırken ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesi aşamasında (ağır seyirli hastalarda PCT düzeyi yüksek) önemlidir.

Son yıllarda PCT klavuzluğu eşliğinde VİP tedavisinin yönlendirilmesi gündemde, bu yaklaşımla standart yöntemlere kıyasla antibiyotik tedavi süresinin daha kısa olacağı hesaplanmıştır.

sTREM-1, immünglobulin G süper ailesi içindeki bir glikoprotein türüdür. Bakteri ve fungus enfeksiyonu sırasında fagositik hücrelerden (alveolar makrofaj) ekspresyonunda artış olur. sTREM-1, proinflamatuvar mediyatörlerin sekresyonunu ve inflamatuvar cevabı düzeler. Normal koşullarda saptanamayacak düzeyde olan molekülün, enfeksiyon sırasında vücut sıvılarında salınımında artış gerçekleşir.

Non-enfeksiyöz durumların sebep olduğu inflamasyonda da arttığını son zamanlarda kanıtlanmıştır. Serum düzeyi; VİP tanısında yararlı bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda VİP hastalarında, VİP olmayanlara göre; BAL, expiryum devresi tüpünde biriken koleksiyonda (exhaled breath condensate ) sTREM düzeyinde artış bulunmuş.

İnflamasyonda CRP; interlökin-6, İL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarılan karaciğerden salınan non-spesifik biyomarker olarak bilinmektedir. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı inflamasyonda hızla sentezlenir, stimölüs kalktığında hızla düzeyi düşer. Genel görüş; yüksek serum CRP düzeyi (>100 mg/L) var ise enfeksiyon bakteriyel kaynaklı olma ihtimalinin arttığıdır. Az sayıdaki çalışmada BAL'da CRP düzeyinin VİP tanısında yararlı olup olmadığı sorgulanmış, sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Serum CRP düzeyi; VİP'de antibiyotik tedavisine yanıtı izlemede yararı gösterilmiştir. Başlangıç CRP'sinin 4. günde %40'dan daha fazla azalması iyi prognostik kriterler arasında değerlendirilmiştir.

Endotoksin; Gram (-) bakterilere bağlı VİP tanısını koymada, BAL örneklerinde endotoksin düzeyinin belirlenmesinin yararlı olabileceği düşünülmüş. BAL sıvısındaki gram (-) bakteri miktarıyla endotoksin düzeyi ilişkili bulunmuştur. BAL endotoksin düzeyinin  $\geq 6$  endotoksin units/ml olmasının gram (-) pnömoniye, kolonize hastalardan ve gram (+) kok pnömoniden ayırabildiği gösterilmiştir.

Copeptin, Adrenomedullinin öncül molekülü (midregional proadrenomedullin), Pentraxin-3 gibi moleküller VİP tanısında araştırma aşamasındadır.(9)

### **3.5.1. Ventilatör ilişkili Pnömoni Mikrobiyolojik Tanı**

Mikrobiyolojik tanı için uygun örnekler, alt solunum yollarından alınan örnekler olmalıdır. Örnekler alınırken unutulmaması gereken birkaç nokta tanıyı etkileyebileceğinden önemlidir.

- Mümkünse rnekler antibiyotik kullanmadan önce alınmış olmalıdır. Son 24-48 saatte antibiyotik kullanan bir hastada pnömoninin varlığı ve etyolojisi açısından yapılacak mikrobiyolojik incelemeler yararlı bulunmamaktadır.
- Hemokültür mutlaka alınmalıdır; varsa plevra sıvısı kültürü de alınmalısı önerilir.
- Özel incelemelerle tanısı mümkün olan etkenler düşünülüyorsa (*Legionella*, CMV, *Pneumocystis carinii* gibi) mutlaka laboratuvara bildirilm yapılmalıdır.(10)

VİP tanısında kullanılan solunum yolu örnekleri birkaç yolla alınmaktadırlar:

#### **Non-bronkoskopik rnekler**

- Endotrakeal aspirat (ETA);ucuz, kolay, non invaziv; Tanıda duyarlılığı yüksek ancak spesifikliği düşük
- Mini BAL

**Bronkoskopik rnekler;** Pnömoninin erken döneminde, antibiyotik alan hastalarda tercih edilir

- Bronkoalveoler lavaj (BAL): PSB'ye kıyasla daha geniş sahaları görüntüler, daha ucuzdur, tercih edilir
- Korunmuş fırça tekniği (KFY-Protected specimen brush, PSB); Etkilenen lobdan alınmaması hata olasılığını artırır.

VİP tanısında bronkoskopik örnek olarak, alt solunum yolu örneğinde kontaminasyon riski azaltılır. Mortalite, hastanede ya da mekanik ventilatörde kalma süresi azaltmaz. Uygulaması daha zor, deneyim gerekir, her hastaya uygun olmayabilir.

Non-bronkoskopik örneklerin kantitatif kültürleri, bronkoskopik örneklerin kantitatif kültürlerine kıyasla; Daha düşük bir spesifikliğe sahip fakat duyarlılığının yüksek olmasıyla bu durum VİP tanısını koyma anlamında destekleyicidir. Karar hasta bazında verilmelidir.

Yarı- kantitatif kültür; üreme; az, orta, çok yoğun olduğunda denenebilir. Orta ve çok yoğun olanlar VİP açısından anlamlı olabilir ama kesin veri yok. VİP hastalarını orofarengeal kolonizasyonlu hastalardan ayırmakta sıkıntı yaşanır, yalancı pozitiflikleri

daha fazla görülür. Kantitatif kültürde; alınan örneğe göre belirlenmiş eşik değerler mevcuttur.

Tablo1’de yöntemlerin duyarlılık özgüllük oranları verilmiştir. Duyarlılık ve özgüllük oranlarının geniş aralıklarda olmasının sebepleri

1. Referans yöntemlerin farklılığı
2. İnceleme öncesi antibiyotik alımı
3. Teknik

Tablo 20: Bronkoskopik Yöntemlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

| Yöntem    | Koloni sayısı(eşik değer-cfu/ml) | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|-----------|----------------------------------|----------------|--------------|
| ETA       | $10^5$ - $10^6$                  | 38-100         | 14-100       |
| BAL       | $10^4$                           | 42-93          | 45-100       |
| PSB (KFY) | $10^3$                           | 33-95          | 50-100       |

### Endotrakeal Aspirat

Bu yöntem yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan kolay, çabuk, ucuz bir yöntemdir ve günün her saatinde uygulanması mümkündür. Önemli dezavantajları tanı değerinin sınırlı olması ve tekniğin standartlarının belirlenmemiş olmasıdır. Uygulama sırasında kolonize olmuş bakterileri ekarte etmek söz konusu değildir.

Örneğin uygun olup olmadığı balgam gibi (küçük büyütme alanında 25'ten çok lökosit, 10'dan az yassı epitel hücresi) incelenir. Büyük büyütme alanında 10'dan çok yassı epitel hücresi görülüyor ve bakteri saptanmıyorsa bu örnekten kültür yapılmaması ekonomik ve pratik bir yaklaşım olmuştur.

Histolojik tanı ve kültürle kıyaslanarak yapılan çalışmalarda ETA örneklerinin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişik oranlarda saptanmıştır. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü genelde klinik olarak yapılan değerlendirmelerde yüksek belirlenmiştir. ETA örnekleri KFY'ye göre daha duyarlı ve daha az özgüldür.

Antibiyotik kullanmamış bir hastada ETA örneğinden yapılan gram preparatında bakteri bulunmaması durumunda VİP olasılığı çok düşük hale gelir. Bu şekilde VİP olasılığı dışlanabilirken asıl problem klinik ve ETA birlikte değerlendirildiğinde ARDS olgularında yalancı VİP tanısı konmasına sebep olmasıdır.

### **Bronkoalveoler Lavaj (BAL)**

BAL işleminde, bronkoskop distal hava yollarına ilerletilir ve 20 mL'lik porsiyonlar halinde, toplam 100-150 mL steril serum fizyolojik ile yıkama uygulanır. Örneklemeye yapılacak alan olarak, radyolojik görüntülemelerde konsolidasyonun yoğun olduğu bölge tercih edilir. Olabildiğinde fazla miktarda (ideali en az %40-60) geriye aspire edilen materyal, kantitatif kültür için laboratuvara yollanır .

Bir fiberoptik bronkoskop ile ulaşılan subsegment alanı (yaklaşık 1 milyon alveol) steril serum fizyolojikle (20-160 mL) yıkanır ve yıkama suyu geri alınarak örnek toplanır. Bu yöntemden daha az serum fizyolojik kullanarak (20 mL) mini BAL veya yıkama sıvısının proksimale kaçarak kontamine olmasını engelleyen balon sistemleri kullanarak (korunmuş BAL) yapılan uygulamalar da mevcuttur. Çok geniş bir alanı tarayabilme imkanı sunması ve hızlı tanı koyma şansını yaratabilmesi avantajı vardır. Kontaminasyon riskinin giderilememesi, maliyeti ve uygulamadaki teknik zorluklar nedeniyle geniş kullanım imkanı yoktur. Fakat asıl sorun klinik olarak sorunlu hasta grubunda uygulanma zorluklarıdır.

Genelde materyal olarak 100 mL kadar yıkama suyu toplanır. Bu örnek laboratuvarda homojen hale getirilir. Bunun için 30-60 sn vortekslemek gereklidir. Buradan 0.01 mL besiyerine ekilir. %5 koyun kanlı agar, çukolata agar ve Mc Conkey agara ekim uygulanır. Üreme değerlendirilirken çukolatamsı agar besiyerinde üreyen 100 bakteri kolonisi  $10^5$  cfu/mL anlamına gelir ve anlamlı üreme olarak bildirilir. Anaerop kültür isteniyorsa, BAL anaerop çalışmalar için ideal bir örnek olmaz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşiyolit, trakeobronşit olgularında BAL ile yanlış pozitif sonuç verebilir, bu olgularda korunmuş fırça yöntemi daha uygun dur. Antibiyotik kullanımı BAL sonuçlarını da olumsuz etkiler fakat özellikle son 48 saatte başlanan antibiyotiklerin sonuçları etkilediği daha uzun süredir kullanılan antibiyotiklerin etkisinin az olduğu saptanmıştır. Çoğu kez ampirik antibiyotik

başlanmasının ve BAL örneklerinin özellikle antibiyotik tedavisinin modifikasyonunda yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bakteriyel indeks (Bİ) VİP tanısında hızlı ve güvenilir sonuç veren bir metottur. Tüm BAL örneği santrifüjlenir (2500 rpm, 2 dak) ve sediment yayılıp kurutularak boyama yapılır. Örnekte silialı epitel hücrelerinin %1'den fazla olmamasına dikkat edilir. Gram, acridin orange ya da May-Grünwald-Giemsa ile boyanabilirse de May-Grünwald-Giemsa yöntemi daha iyi sonuç vermektedir.

Yaklaşık 100-300 hücre (nötrofil, alveoler makrofaj) sayılarak hücre içi bakteri varlığı saptanır. Ortalama hücrelerin %5'inden fazlasında belirlenen bakteri varlığı VİP tanısı konulmasını sağlar. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek (> %90) saptanmıştır. Elastin fibrillerin bulunması duyarlılığı arttırabilir; fakat fibrillerin görülmeyebileceği ve ARDS olgularında da elastin fibril görülebileceği unutulmamalıdır.

Yanlış sonuçlar varlığına rağmen örneklerde sayılan hücrelerden %50'den azı nötrofil ise ve örneklerde üreme olmuyorsa bu verilerin VİP olasılığını dışlamada çok faydalı olduğu bulunmuştur.

BAL, alınması zor klinik bir örnek olduğu bilinmelidir. Bu örnek VİP dışı bir akciğer enfeksiyonu ya da tanısı zor etkenlerle oluşan bir VİP düşündürüyorsa (*Legionella pneumophila*, diğer atipik etkenler, virüsler gibi) mutlaka laboratuvar uyarılmalı ve santrifüjlenen örnek (3750 rpm, 20 dak) uygun şekilde ekilmelidir.

### **Korunmuş Fırça Yöntemi (KFY)**

Korunmuş fırçalama yönteminde (KFY) daha önceden planlanmış segment ağzına getirilen bronkoskop içinden, çift lümenli (içiçe geçen iki kateter) ve ucunda bir tıkaç bulunan kateter ilerletilmekte, segment içine görerek ilerletilen kateterden fırça çıkarılıp, fırçalama işlemi yapılmakta bundan sonra trakea, entübasyon tüpü veya diğer olası kontamine alanlara hiç temas etmemiş olan fırça tekrar kateter içine geri alınmaktadır.

Bronkoskop ile inflamasyon alanına ulaşılır ve bir fırça yardımıyla yaklaşık 0.01-0.001 mL kadar örneklerle beraber fırça dışarı çekilir. Bu örnek 1 mL dilüent içine alınarak vortekslenir ve bu süspansiyondan kültür yapılır. Buradan yapılan ekimde 10 ve üzerindeki bakteri kolonisi ( $\geq 10^3$  kob/mL) anlamlıdır.

Kontaminasyon riski oldukça düşük bir örnektir. Çok küçük bir akciğer alanından çok az örnekle yapıldığından bazı sakıncaları vardır ve değerlendirme kriterleri yeterince açıklanmamıştır. Teknik uygulamada fiberoptik bronkoskop kullanımı gerekli olduğundan buna ait kısıtlamalar vardır.

Tekniğin zor, pahalı ve tecrübeli kişilere gereksinimi olması gibi sakıncaları da vardır ve mikroskopik incelemeye imkan verememesi, antibiyotik kullanımından çok etkilenmesi diğer sakıncaları olarak sıralanabilir.

Bakteriyel indeks ile korunmuş fırça yöntemini birlikte kullanarak tanı ve tedavi planlamasını öneren çalışmalar da yapılmıştır. Klinik olarak VİP düşünülen hastalarda KFY ile yapılan incelemede 100 cfu/mL bakteri saptanması üzerine uygulama 72 saat sonra tekrarlanmış ve  $\geq 1000$  cfu/mL olduğu görülmüştür. Bu yüzden koloni sayımları ile değerlendirirken dikkatli olmak önemlidir. Klinik olarak VİP düşünülen bir kişide KFY ile alınan örnek negatif ise erken dönem infeksiyon, yanlış teknik uygulama ile yanlış segmentten alınmış örnek ve antibiyotik kullanımının etkisi olabileceği hatırlanmalıdır.

Antibiyotik kullanımı KFY ile alınan örneklerle tanı konulma olasılığını düşürür. Antibiyotik kullanımında duyarlılık yaklaşık %13 seviyesinde azaltmaktadır. Ayrıca kullanılan antibiyotikler alt solunum yollarındaki dirençli bakterilerin artışı ve yanlış pozitif sonuç olasılığını da yükseltir.

### **Diğer Yöntemler**

Mini bronkoalveolar lavaj (BAL) ve KFY bronkoskop olmaksızında uygulanabilir. Bu amaçla entübasyon tüpünün içinden körlemesine örnek almak için tasarlanmış özel kateterler tasarlanmıştır. Kullanımı kolaylığı sağlar. Maliyet sorunu haricinde güvenli bir kullanımı vardır.

Bronkoscopsuz koruyucu fırça ve bronkoscopsuz bronş lavajı uygulamaları özel kateterler kullanarak radyolojik metodlarla desteklenip uygun bölgeden örnek almayasayacak yöntemlerdir.(31)

Bu hastalarda bazen nadir patojenler de araştırılmalıdır. *L. pneumophila* düşünülen bir olguda etken klasik yöntemlerle gösterilemez. Bu yöntemler çoğu bakterileri türü için kullanılırken *Legionella pneumofilia* için özel besi yeri ya da idrar antijeni bakılmalıdır. Mutlaka laboratuvara bu konuda haber verilmelidir. Özel besiyerlerine (BCYE agar vb.) ekim yapılabilir fakat daha hızlı sonuç

veren klinik örneklerde direkt floresan antikor yöntemiyle (DFA) etkenin gösterilmesi, idrarda antijen tayini yararlıdır.

Özel hasta gruplarında *Pneumocystis carinii*, CMV gibi etkenleri de hatırlamak tanıya fayda sağlar. *P. carinii* için DFA ve özel boyalarla boyama, CMV için BAL örneğinde moleküler biyolojik yöntemlerle (PCR) CMV-DNA tayini ya da periferik kanda antijen tayini kullanılabilecek yöntemlerdir.

### **Histopatolojik Metodlar**

Genelde altın standart kabul edilir. Postmortem, hızlı hatta mümkünse yatağında otopsi uygundur. Dokudan yapılan kantitatif kültürde  $\geq 10^4$  cfu/ml bakteri saptanması enfeksiyonu kanıtlar. Otopsi gecikirse değerlendirme zor hale gelir. Uygun hasta grubunda klinik lezyondan yapılan biyopsiler de tanı olanağı sunar.

Histopatolojik görünümle tanı koymak ARDS, KOAH olgularında zor olmaktadır. Daha iyi tanımlanan histolojik tanı kriterlerine ihtiyaç vardır.

Ayrıca BAL örneklerinde endotoksin varlığının araştırılması çabuk bir şekilde gram-negatif pnömoni tanısı koymayı sağlayabilir. Sistemik ya da bronkoalveoler lavaj örneklerinde inflamatuvar yanıt (interlökinler, özellikle IL-6 ve IL-8 ölçümü) ile tanı mümkün olmamaktayken sistemik yanıt prognoz için yönlendiricidir.

Sonuç olarak, VİP tanısını kesin olarak koyabilmek ve etyolojiyi saptayabilmek kolay olmamaktadır. Aşağıdaki öneriler en uygun yaklaşımı sağlar:

Temel bir yaklaşım olarak her VİP şüpheli hastada önce diğer olasılıklar akılda bulundurularak inceleme yapmak daha doğrudur.

Solunum yolu örneklerinin yanında hemokültür ve plevral sıvı kültürü almak ayrıca mümkünse antibiyotik tedavisini solunum salgılarının gram boyama sonucuna göre seçmek en doğru seçenektir.

Solunum yolu örneklerini hastalara göre seçmek başarı ihtimalini yükseltir. Özel konakta (nötropenik, immünsüprese ilaç kullananlar, antibiyotik kullananlar vb.) BAL; KOAH ve ARDS kliniği üzerine eklenen olgularda KFY ile örnekleri almak tanıya katkı sağlar.

Diğer olgularda ve bu tekniklerin uygulanamadığı durumlarda ucuz, kolay ve her an uygulanabilir olması nedeniyle ETA örneği alınabilir. Örnek değerlendirirken homojenizasyon, koloni sayımı, gram preparatı ve elastin fibrillerin varlığı

incelenmelidir. Gram preparatı sonucu mümkünse hemen bildirilmeli ve ampirik tedavi boyama sonucuna göre planlanmalıdır. Anlamlı koloni sayısı ETA için  $10^5$ - $10^6$  cfu/mL olarak belirlenebilir. Gram preparatında her alanda 1 ve üzerinde bakteri varlığı ve elastin fibrillerin saptanması hep birlikte varsa tanıya yardımcı olur ve üreyen bakteri etken kabul edilerek tedavi belirlenir.

Antibiyotik öncesi alınan örnekler özellikle VİP olasılığını ekarte etmek için faydalıdır; ETA örneğinde gram preparatında bakteri yoksa VİP olasılığı çok azalır ve BAL örneğinde hücrelerden %50'den azı nötrofil ise ve kültürde üreme olmaz ise VİP dışlanabilir.

Antibiyotik kullanımı kültür incelemelerinin değerini çok düşürür. Antibiyotik tedavisi sürerken gelişen bir infiltrasyondan alınan örnekler etkeni göstermekte destekleyicidir fakat son 24-48 saat içinde başlanan bir antibiyotik tedavisini takiben alınan kültürlerin tanı değeri çok azalır, belki BAL örneğinden yapılacak kantitatif kültür ve bakteriyel indeks anlamlı olabilir.

Özellikle stabil olmayan hastalarda hemokültür ve ETA örneklerini alarak hızla ampirik tedavi başlanması gerekmektedir. Bu tedavi o merkezin etken dağılımına göre olmalı, gram preparatı ile desteklenmeli ve aksi yönde kanıt yoksa mutlaka *P. aeruginosa*'yı içermelidir.

### 3.5.2. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ ETKENLER

Akciğer dokusu veya plevral sıvı kültürlerinden izole edilen herhangi bir mikroorganizma 'Olası veya Yüksek Olası VİP' olarak raporlanabilir (Candida türleri, KNS ve enterokoklar dahil)

Balgam, ETA, BAL veya korunmuş fırça örneğinde Candida türleri veya mayalar; KNS ve *Enterokok Spp* izole edildiğinde 'normal solunum yolu florası', 'normal oral flora', 'miks solunum yolu florası', 'miks oral flora', 'değişmiş oral flora' olarak raporlanır. Candida türleri veya mayalar; KNS ve *Enterokok Spp* 'Olası ve Yüksek Olası VİP' tanımları için uygun etkenler değildir.

VİP'de etkenler pnömonin başlangıç zamanına göre sınıflandırılmakta; ilk dört günde oluşan pnömoniler erken dönem VİP, dört günden sonra oluşan pnömoniler geç

dönem VİP olarak gruplandırılmaktadır. Erken ve geç dönem arasında etken patojen, klinik seyir ve prognoz en önemli farklardır.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, yatışın ilk dört günü içinde gelişen pnömonilerde *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi bakteriler etken, prognoz ve antibiyotik duyarlılığı açısından daha iyi bir hastalık tablosu sergiler. Dördüncü günden sonra oluşan VİP'lerde %60-80 hastada genellikle antibiyotiklere dirençli gram negatif bakteriler etkindir. En sık *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli* etken olarak saptanır.

Gram pozitif bakteriler içinde *S. aureus* en sık etkindir. VİP'ten sorumlu mikroorganizmalar erken başlangıçlı tipte (MV uygulanmasında 96 saat içerisinde gelişen) genellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* iken, geç başlangıçlı tipte (MV uygulanmasında 96 saatten sonra gelişen) ise *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella spp* ve *Acinetobacter baumannii* etken olarak saptanır.

Etyolojik ajanlar arasında *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler daha önce antibiyotik kullanımıyla ilişkili ve mortalitesi yüksek etkenler olarak bulunmuşlardır. Bunlardan başka özellikle gram-negatif enteric basiller, *Staphylococcus aureus*, enterekoklar olmak üzere merkezlerde sıklıkları değişen pek çok bakterinin etken olma ihtimali vardır. Erken dönemde etken olabilen pnömokok, diğer streptokoklar ve *Haemophilus influenzae* geç dönemde etken olarak karşımıza çok nadir gelebilir.

Mantarlar, virüsler ve *Legionella spp.* infeksiyonları özel hasta gruplarında önemli etkenler olarak akılda tutulmalıdır. VİP olgularının yaklaşık %50 kadarı polimikrobiyal olabilir. Çoğunlukla baskın bir mikroorganizma mevcuttur ve bu mikroorganizmanın koloni sayımı ile ileri incelemelerigereklidir. Tüm mikroorganizmalar eşit sayıda ise koloni sayımı toplam sayı olarak hesaplanır. Özellikle koagülaz negatif stafilokokların ve difteroid çomakların etyolojik rolünü belirlemekte güçlük yaşanabilir.

*Candida spp.* nötropenik olmayan ve HIV infeksiyonu bulunmayan olgularda sıklıkla kolonizedir ama pnömoni yapma olasılıkları azdır. Bir çalışmada %40 kolonizasyon saptanmış ancak %8 pnömoni varlığı gösterilmiştir.

Anaerob bakterilerin VİP etyolojisindeki roller azdır. Seçilmiş olgularda bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş fırça yöntemi (KFY) ile alınan örneklerin anaerob kültürleri yapılabilir.

Ülkemizdeki merkezlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı YBÜ'leri kapsayan çalışmalarında en sık iki etkeni *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olarak bulunmuşlardır.

Yoğun bakım üniteleri; invaziv işlemlerin daha sık uygulanması, uzun yatış süreleri, yatan hastaların sıklıkla immünsüpresif, yaşlı, yenidoğan veya operasyon geçirmiş hastalar olması nedeniyle hastane enfeksiyonları ve dirençli mikroorganizmalar ile en sık karşılaşılan hastane alanlarıdır.

*Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonu etkeni olarak en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bu bakteriler dış ortam şartlarına dayanıklı olmaları nedeniyle hastane ortamında uzun süre canlı kalabilirler. Ayrıca birçok antibiyotiğe doğal dirençli olmaları ve kısa sürede kazanılmış direnç geliştirebilmeleri, neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyalleri dikkatle seçmek gerekir.

Yoğun bakımda yatan hastaların klinik durumları göz önüne alındığında bu hastalarda gelişen enfeksiyonlarda tedavi güçlüğü, artan mortalite oranları ve maliyet önemli bir sorundur. Bu nedenle özellikle yoğun bakım ünitelerindeki mikroorganizmaların direnç durumları tespit ve takip etmek mecburidir. Bu mikroorganizmaların direnç durumları hastaneden hastaneye ve yıllar içerisinde farklılık gösterir. Bu nedenle her hastanenin kendi direnç durumunu belirlemesi anlamlı hale gelir.

### ***ACINETOBACTER BAUMANNII***

*Acinetobacter baumannii* özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve immün sistemi baskılanmış hastalarda olmak üzere ciddi hastane enfeksiyonlarına nedenidir. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, antibiyotik kullanımı ve mekanik ventilatöre bağlı kalma, damar içi kateterizasyon, idrar sondası, endotrakeal tüp, trakeostomi, enteral beslenme ve birimde infekte veya kolonize hasta yoğunluğunun fazla olması enfeksiyon riskini artırır. Ventilatörle ilişkili pnömoni, bakteriyemi/sepsis, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, nozokomiyal menenjit, peritonit, osteomyelit, sinovit ve konjunktivit gibi birçok enfeksiyon nedeni olabilirler.

*A.baumannii* türleri hem antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirebilme hem de hastane ortamında uzun süre canlı kalabilme özellikleri nedeniyle hastaları

kolaylıkla kolonize eder ve hastane personeli aracılığıyla ve solunum cihazları gibi ekipmanlarla diğer hastalara yayılarak epidemilere neden olur. Antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı klinikleri arasında bile farklı olabilir. Bu nedenle her hastanede *A.baumannii* suşlarının duyarlılık paternleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda yeni veriler elde edilmelidir.

En önemli nozokomiyal patojen olarak kabul edilen *Acinetobacter baumannii*, çoklu ilaç direnci nedeniyle son yıllarda yeniden önem kazanan enfeksiyon etkenleri arasındadır. Hastane ortamında yaygın olarak bulunan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olan *A.baumannii*, giderek artan ilaç direnci nedeniyle tedavi açısından ciddi sorunlara sebep olur. Toplum kökenli enfeksiyonlarda da karşımıza çıkabilen bu gram-negatif, non-fermenter kokobasiller, sıklıkla hastanede yatan ağır/düşkün hastalarda pnömoni, yara yeri enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, bakteremi ve menenjit gibi enfeksiyonlarda saptanır.

Klinik *A.baumannii* izolatlarının epidemiyolojik özellikleri ve antibiyotik direnç paternleri ile ilgili yeterince bilgi birikimi olmasına rağmen, bakterinin virülans faktörleri ve çevresel fizyolojisi ile ilgili bilgiler görece olarak daha azdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyonun patogenezinde rol oynayabilecek bakteriyel virülans faktörlerinden bazıları tanımlanmıştır. Bugün için kabul edilen virülans faktörleri arasında;

- a. Epitel hücrelerine tutunmada rol alan adezyon molekülleri (fimbria ve AbOmpA)
- b. K1 tipi kapsül yapısı
- c. Lipolitik ve sitotoksik aktivite gösteren ekstraselüler enzimlerin varlığı
- d. Epitel hücreleri üzerinde apoptotik etki gösteren dış membran proteini (AbOmpA)
- e. tip-I pililer ve AbOmpA proteininin katkıda bulunduğu biyofilm oluşumu
- f. siderofor aracılı (acinetobactin) ve/veya hemin sistemlerinin etkili olduğu demir kazanım mekanizmaları
- g. N-açıl homoserin lakton yapısındaki sinyal moleküllerinin rol oynadığı “quorum sensing” (QS) sistemi

h. Abiyotik yüzeylerde uygun olmayan çevresel koşullarda (kuruluk, düşük ısı, sınırlı besin miktarı) uzun süre yaşayabilmesine olanak sağlayan hücresel komponentlerinin varlığı söylenebilir.

Gram-negatif, non-fermentatif, sporsuz, aerobik basiller olan *Acinetobacter* türleri son yıllarda özellikle hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri olarak ortaya çıkan, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeni fırsatçı patojenlerin başında gelir. Diğer gram-negatif bakterilere göre dezenfektanlara ve kuruluğa daha dirençlidirler. Kuru yüzeylerde, tıbbi atıklarda ve çöplerde yaklaşık olarak 10 gün canlılıklarını koruyabilirler. Sağlıklı insanların deri florasında olabilir, boğaz ve diğer vücut bölgelerinde saptanabilir. Günümüzde 33 *Acinetobacter* türü tanımlanmış ve 18'i adlandırılmıştır. *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, tür 3 ve 13 *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* olarak isimlendirilir ve bu grup hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonlarının yaklaşık olarak %80'inde saptanır. *A. baumannii* klinik örneklerden en sık izole edilen *Acinetobacter*'dir.

*Acinetobacter* türlerinin hastane ortamlarında yaygın olarak bulunmaları hastaların hızla kolonize olmasına sebep olur. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatan hastaların ilk haftada kolonize olma oranı yaklaşık olarak %70'leri bulur. Kolonize veya infekte hastalar bu bakteriler için önemli bir rezervuardır ve infeksiyon gelişme oranı kolonize hastalarda (%26) kolonize olmayanlara (%5) göre daha fazladır. Bakteri personelin elleriyle hastadan hastaya veya çevreden hastaya geçerek epidemilere neden olabilir.

*Acinetobacter* türleri hastaneye yatırılan hastalarda başta pnömoni, bakteremi, menenjit, üriner sistem infeksiyonu ve selülit gibi infeksiyon kliniğine yol açar. Özellikle yoğun bakım hastalarında altta yatan ağır sistemik hastalıklar, ileri yaş, önceden antibiyotik, steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler infeksiyon gelişmesine katkı sağlar.

*Acinetobacter* türleri ampicilin, amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere doğal dirençlidir, bununla birlikte mutasyon ve genetik materyal aktarımıyla kolayca diğer antibiyotiklere de direnç gelişimi söz konusudur.

*Acinetobacter* türlerinin antimikrobiyallere bilinen direnç mekanizmaları:

- Geniş spektrumlu beta-laktamaz yapımı (intrensek tip ve TEM1 beta-laktamazlar, AmpC tip sefalosporinaz, OXA51/ 69 varyant olarak tanımlanan

intrensek beta-laktamaz, Oksasilinaz, Karbapenem direncinden sorumlu sınıf B IMP ve VIM metallo-beta-laktamazlar, OXA 23, 24 klas D karbapenemazlar)

- Aminoglikozid modifiye eden enzimler
- Dış membran porinlerinde ve penisilin bağlayan proteinde değişimlerdir.

Son 30 yılda *Acinetobacter* türlerinin penisilinlere, monobaktamlara, sefalosporinlere, kinolonlara, imipeneme ve aminoglikozidlere karşı direnç oranlarında artış raporlanmıştır. İzolatların %85'inin sefalosporinlere direnç geliştirdiğini, karbapenem, kolistin ve sulbaktamın ise en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda rutinde kullanılan pek çok antibiyotiğe karşı direnç oranlarının arttığı ve 'multidrug-resistant (MDR)' veya 'pan-resistant (PR)' suşların ortaya çıktığı görülmüştür. MDR *Acinetobacter* suşları tedavide kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler gibi en az üç farklı sınıf antibiyotiğe karşı direncin varlığı olarak sınıflanmıştır. PR suşlar ise mevcut tüm antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* türlerini açıklamaktadır.

*A. baumannii*'de çoklu dirençten sorumlu başlıca mekanizmalar dış membran porinlerindeki azalma ve pompa mekanizmasının aktif hale gelmesidir. Ülkemizde yapılan çok merkezli yoğun bakım ünitesi kökenli bakterilerin direnç surveansı çalışmalarında *A. baumannii* kökenlerinde antibiyotik direnç oranlarının çok yüksek olduğu bildirilmiştir.

MDR *Acinetobacter* suşları sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin seçici baskısıyla oluşmakta, hastane ortamında hızla yayılmakta ve uzayan salgınlara sebebiyet vermektedir. Salgınlar genellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin veya karbapenemlerin tüketiminin arttığı hastanelerde olmaktadır. Karbapenemler *Acinetobacter* türlerine karşı en etkili antibiyotikler olmakla birlikte günümüzde imipenem direnci %20'den daha yüksek saptanmaktadır.(30)

### ***PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

*Pseudomonas aeruginosa* hastanelerin ve özellikle yoğun bakımların(YBÜ) en sık rastlanan patojenlerindendir. Ülkemizde YBÜ'lerinde bazı dönemlerde ilk sıralarda, son yıllarda *Acinetobacter*'den sonra ikinci sırada saptanmaktadır (Gram negatiflerin % 25-34'ü). *P.aeruginosa* özellikle ventilatör ilişkili pnömonilerde daha sık saptanmaktadır.

Gram negatif, nonfermentatif bir basildir. *Pseudomonadaceae* familyası içerisinde yer alan *Pseudomonas* cinsi bakteriler arasında çoğu doğada, toprak ve sularda yaygın bulunan bir kısmı bitkiler, bir kısmı hayvanlar ve insanlar için hastalandırıcı özellik taşıyan bakteriler mevcuttur. Sayıları oldukça fazla olan bu cinsteki bakterilerin sınıflandırılmaları görünümüne, pigment oluşturup oluşturmamalarına ve metabolizmalarına göre olmaktadır.

Çoğu toprak ve sularda yaygın bulunan *Pseudomonaslar* gram-negatif, düz veya hafif eğri, uçları yuvarlak, yaklaşık 0.5-1x1.5-4µm boyutlarında, bir tür dışında çoğu uçlarındaki bir veya birkaç kirpikten ötürü çok hareketli, sporsuz, aerop, katalaz ve genellikle oksidaz (+) bakterilerdir. Glikoz ve ksilozu okside eder ancak maltozu okside edemez. Barsak bakterilerinin aksine hiçbirisi fermentatif grupta değildir.

İlk kez 1882 yılında Gessard tarafından mavi-yeşil akıntısı olan yaraların kültürlerinde saptanmıştır. Nitrat varlığı(+) ve zorunlu aerop bakteridir. Optimal 37°C de ürer; 42°C de de üreyebilir; ancak 4°C de üremez. Nitrattan gaz oluşturur ve Brain Heart İnfüzyon Agarda 42°C de ürer. G+C'nin DNA'ya oranı %58-70 moldür.

*P.aeruginosayı*, *non-aeruginosa Pseudomonaslardan* ayırmak için değişik şekerlerin oksidasyonu incelenmelidir. Piyosiyenin olması ve kültürde üzüm benzeri karakteristik bir tatlı koku olması *P.aeruginosayı* ihtimalini artırır.

Febril nötropeni gibi bağışıklığı baskılayan durumlarda ciddi seyirli infeksiyonların en sık etkenlerindendir.

### ***Pseudomonas Aeruginosanin Virulans Faktörleri***

Alginate: Bakterinin akciğer epitel hücrelerinin yüzeylerine tutunmasını sağlayan kapsüler polisakkarit kapsüldür. Bakterileri immün sistemden ve antibiyotiklerin etkisinden koruyan '*biofilm tabaka*'yı meydana getirir.

Pili: Mikroorganizmanın konakçı epitel hücrelerindeki GM-1 gangliosid reseptörlerine bağlanmasını sağlayarak invazyonu kolaylaştırır.

Neuroaminidaz: GM-1 gangliosid reseptörlerindeki sialik asit rezidülerini uzaklaştırarak pilinin bağlanmasını sağlar.

Lipopolisakkarit: Endotoksin oluşumunu sağlayarak sepsise yol açar.

Ekzotoksin a: doku yıkımına, protein sentezinin inhibisyonuna, makrofaj cevabının bozulmasını sağlar.

Enterotoksin: gastrointestinal sistem motilitesini bozarak ishale yol açar.

Ekzoenzim S: protein sentezini engeller.

Fosfolipaz C: sitoplazmik membranı ve surfaktanı bozar, opsoninleri yok eder.

Elastaz: immünglobulinleri, kompleman komponentlerini parçalar; nötrofil aktivitesini engeller.

Lökosidin: nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını azaltır.

Piyosiyeninler: diğer bakterileri baskılar, mukosilier aktiviteyi engeller. Özellikle akciğerler gibi oksijenlenmesi iyi olan organlarda oksidatif hasara yol açar. Klinik izolatların yarısından daha fazlasında salgılanır. Normal veya alkali pH'da mavi veya yeşil renk verir.

Pyorubin koyu kırmızı renkteki pigment, pyomelanin siyah renk pigmenttir; bazı suşlarda bu pigmentler bulunur.

*P.aeruginosa*'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları daha çok immündefrese hastalarda olur.

Primer veya nonbakteriyemik pnömoni üst solunum yollarındaki sekresyonun aspire edilmesi sonucunda gelişir. Genellikle kronik akciğer hastalığında, konjestif kalp yetmezliğinde veya AIDS'te; en sık olarak da yoğun bakım ünitesinde ventilatöre bağlı hastalarda meydana gelir. Bakteriyemik pnömoni ise hematolojik malignansilerde, kemoterapi sonrası gelişen derin nötropenilerde olasıdır.

*P.aeruginosa*'nın kronik enfeksiyonu kistik fibrosis hastalarında görülür ve genellikle mukoid suşlarla enfeksiyon gelişir.

Primer veya non bakteriyemik pnömoni ateş, titreme, dispne, siyanoz, prodüktif öksürük, konfüzyon ve diğer sistemik toksisite bulguları ile seyreden akut bir tabloyla seyreder.

AC filminde bilateral bronkopnömoni gözlenir. Plevral efüzyon olabilir. Ampiyem ve lobar konsolidasyon daha seyrek oluşur. Patolojik bulgular olarak alveolar nekroz,

fokal hemorajiler, ve mikroabseler gözlenir. Kaviter lezyonlar daha çok AIDS hastalarındaki *P.aeruginosa* pnömonisinde saptanır.

Ventilatöre bağlı hastalarda görülen pnömonilerin oldukça önemli bir kısmından *P.aeruginosa* sorumludur. Ventilatore bağlı hastalarda tekrarlayan *P.aeruginosa* pnömonileri yeni bir infeksiyondan çok daha önceki suşla gelişir. Yani reinfeksiyondan çok relaps olasılığı vardır. Klinik rekürrenslerdeki en önemli risk faktörü ARDS (Erişkin Solunum Yetmezlik Sendromu) varlığıdır.

Kolonizasyon için en önemli risk faktörleri :

1. Hastanede kalma süresinin uzun olması
  2. Hastalarda KOAH olması
  3. *P.aeruginosa*'ya etkisi az olan 3.jenerasyon sefalosporinleri kullanılması
- olarak değerlendirilmiştir.

*P. aeruginosa*'ya bağlı bakteriyemi genellikle solunum sistemi tutulumu ile başlar ve diğer organlarda ulaşır. Yukarıda belirtilen pnömoni bulguları dışında gram negatif sepsis bulguları da eklenir. AC filminde interstisyel ödemden sonra hızlı bir şekilde kavite oluşumu ile birlikte diffüz nekrotizan bronkopnömoni tablosu oluşur. İlk bulguların ortaya çıkmasından 3-4 gün sonra mortalite gelişebilir.

Kistik fibrosiste mukoid suşlarla infeksiyon gelişir. Kronik olarak seyreden hastalıkta akut alevlenmeler görülür. Klinik bulgular altta yatan hastalığın şidetine göre farklı olabilir. Akut alevlenmelerde subfebril ateş ve prodüktif öksürük ortaya çıkar. Ataklar arasında ise sürekli öksürük vardır. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon ve restriksiyon bulguları mevcuttur. İleri dönemlerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmoaleye dönüşebilir.

Kronik *P. aeruginosa* AC infeksiyonları Kistik Fibroziste görülen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinin başındadır. Hastalık sırasında bakteri non mukoid, hareketli, O serogrup tiplendirilebilen (monoagglutinable) ve insan serumuna dirençli durumdan mukoid, hareketsiz, tiplendirilemeyen O serogrup (polyagglutinable), insan serumuna duyarlı forma dönüşür. Bu bakteriler solunum yollarına kolonize olur, biofilm

tabaka oluřturur ve eradike edilme olasılıkları dūřuđtūr. Bu kolonizasyon hastada endobronřiolit ile birlikte dir.

Son yıllarda Kistik Fibrosisli hastalarda *P. aeruginosa* ile birlikte *B. cepacia* gōrōlme sıklığı da artmaktadır ki bu bakteri birēok antibiyotiēe duyarlı deēildir.

### ***KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

Gram negatif, hareketsiz, kapsüllü, fermentatif bir bakteridir. Mac concey agarda koloniler büyük, mukoid, laktoz pozitifler.

Klebsiella türleri *Enterobacteriaceae* ailesine üye olup, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara nedenidirler. Florada sınırlı sayıda bulunan Klebsiella türlerinin kolonizasyonunun hastanede uzun süre kalma, geēirilmiş operasyon öyküsü, damar içi ve üriner kateter uygulanması ve antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Normal flora olarak, aēız, deri ve baēırsakta olmasına raēmen, aspire edilmesi durumunda, akciēerde yıkıcı hasarlara yol açmaktadır. Bu hasarın göstergesi yoğun mukoid kırmızı kiremit renginde ‘kuş üzümü jōlesi’ balgam prodüksiyonudur. Taşıyıcılık oranı %1-%6 arasında deēişmektedir. Hastanede yatan bireylerde bu oran %20’ye kadar çıkmaktadır.

*Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. Ayrıca *K. oxytoca* ve *K. rhinoscleromatis* bakterileride insanda enfeksiyon yapan bakteri türleri arasında sayılabilir. Son yıllarda *K. pneumoniae* nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir patojen haline gelmiştir.

Klebsiella türünün üyelerinde, hücre yüzeyinde iki tip antijen bulunur. İlk olanı, 9 çeşitte bulunan liposakkarit yapıdaki O antijenleri, İkinci olarak K antijeni 80 çeşidi bulunan kapsüllü polisakkarit şeklinde tanımlanır. Her iki serotip için de patojenik etkisi vardır. *K. Pneumoniae*, *K. Oxytoca* indole-negative olmasıyla ayrılır.

*K.pneumoniae*, yoğun pürölan balgam üretilir, enflamasyon, hücre ölümleri ve hemoroji ile akciēerde kalıcı hasarlara neden olabilir. Bu tipteki bakteriler orofaringeal mikroorganizma kolonilerinin alt solunum yollarına aspire edilmesi ile yerleşirler.

Genel kural olarak, *Klebsiella* düşük immüniteli kişilerde daha çok enfeksiyona neden olur. Hastalık genellikle direnci zayıf orta yaşlı veya yaşlı kişilerde gözlenir . Hasta popülasyonu genellikle, konak savunması azalan, diyabet, alkolizm, kanser, karaciğer hastalığı, KOAH, glukokortikoid tedavisi ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalardır. Feçes en önemli bulaşma yoludur ve kontamine eşyaların kullanımı da enfeksiyon bulaşma riskini önemli ölçüde yükseltir.

Hastane dışında *Klebsiella* bakterisinin neden olduğu en yaygın enfeksiyon kliniği pnömoni tablosudur. En tipik ise bronkopnömoni ve bronşit şeklindedir. Bu hastalarda, akciğer absesi, ampiyemi, kavitasyon ve adhezyon gelişimi gözlenir. Antimikrobiyal tedaviye karşı mortalite oranı %50 düzeyindedir. Mortalite oranı en yüksek olan hastalar alkolizm ve bakteriyemi tespit edilen gruptur.

Pnömoni dışında, *Klebsiella* üriner sistemde, safra kanalında ve cerrahi girişim yapılan yerde enfeksiyon etkeni olabilir. Klinik olarak, tromboflebit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), kolesistit, ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu, osteomyelit, menenjit, bakteriyemi ve sepsis tablosuyla seyredebilir. İnvaziv bir cihaz veya komponent olan hastalarda, cihazın kontamine olma riski fazladır; solunum destek ekipmanları ve üriner katater risk faktörü yüksek olan hastalar kategorisinde değerlendirilmelidir. Antibiyotik kullanımı da nozokomiyal olarak *Klebsiella*'nın etkinliğini yükseltir. Bakteri sepsis veya septik şok gelişiminde rol alır.

*Klebsiella* yaşlı kişilerde idrar yolu enfeksiyonunda *E.Coli*'den sonra ikinci sırada yer bulunur. *K. pneumoniae*'nin yeni antibiyotik dirençli suşları raporlanmaktadır.

*Klebsiella* çoğu antibiyotiğe karşı direnç gösterir. Mevcut bilgiler , dirençli genlerinin kaynağı olarak, bir plazmitin köken olduğunu göstermektedir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz GSBL üretme yeteneği olan *Klebsiella* çoğu antibiyotiğe dirençli bulunmaktadır.

Aminoglikozitler , florokinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazole çoğunlukla dirençlidirler.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) ile oluşan enfeksiyon sağlık alanında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'lerin birçoğu (CRE) bir karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) olarak bulunmaktadır . son on yılda dünya çapında CRKP'nin sürekli bir artış eğiliminde olduğu görülmüştür; İlk olarak ABD'de Kuzey Caroline'de

tanımlanmıştır. Sonrasında CRKP 41 eyalette tespit edilmiştir; New York ve New Jersey gibi bazı hastanelerde rutin hale gelmiştir. En sık karşılaşılan CRE *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. Sürveyans kültürleri için kromojenik besiyerleri kullanılabilir.

CRKP neredeyse tüm antimikrobiyal ajanlara dirençlidir ve CRKP ile enfekte olmuş hastaların uzun süreli yatışları, invaziv girilşimlere ve cihazlara (örneğin; ventilatörler, santral venöz kataterler) maruz kalan hastalarda morbidite ve mortalite oranının yüksek olmasıyla sonuçlanmıştır. Karbapenem dirençli suşlar ile mücadelede son çare olarak kullanılan ilaçlar arasındadır.

Dirençten sorumlu en önemli mekanizma genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimidir. Karbapenemler, GSBL üreten, özellikle çok ilaca dirençli Enterobacteriaceae türlerinde, son seçenek olarak kullanılan önemli antibiyotiklerdir. Karbapenemaz üreten izolatlar, ciddi enfeksiyonlara neden olarak hastanede yatış süresini uzatmakta ve mortalite oranlarını yükseltmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir ve bu nedenle ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her merkez tarafından sürekli olarak güncellenmelidir.

### 3.6. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ ÖNLEME

Nozokomiyal pnömoninin önlenmesi enfeksiyon kontrol çalışanları için en önemli görevlerden biridir. Birçok konak faktörü değişkendir, birçok girişim ve tedavi kaçınılmaz ve birçok soru halen cevaplanamamıştır. Üstelik tanıda altın standart olmaması literatür bilgilerini de daha az güvenilir hale getirmektedir. Bütün bu sorunlara karşın, nozokomiyal pnömoni izlenmesi ve önemli morbidite ve mortalitesi nedeni ile önlenmesi gereken hayati bir özellik taşır.

Nozokomiyal pnömoniden korunmada genel kavramlar :

1. Enfeksiyon sürveyansı ve çalışanın eğitimi,
2. Epidemiyolojik olarak önemli kaynaklardan enfekte mikroorganizmaların eradikasyonu ve/veya kişiden kişiye geçişin durdurulması,

3. Enfeksiyon için konak risk faktörlerinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır.

VIP, hastane maliyetlerini 4-5 kat artırır. VIP gelişmesi mekanik ventilasyon süresini yaklaşık 10 gün, yoğun bakım biriminde kalış süresini ise ortalama 6.5 gün daha uzun hale getirmektedir. VIP tedavi maliyeti: Yaklaşık 5.000-40.000 dolar arasındadır.

Ventilatör ilişkili pnömoniye önlemede klinik protokoller

- Yatak başı 30-45° arasına yükseltilir.
- Günlük sedasyon kesintisi ve ekstübasyona hazırlık için günlük değerlendirme
- Subglottik salgı drenajı için özel endotrakeal tüplerin kullanımı
- Stres ülseri profilaksisi- YBÜ yatış sonrası 24-48 saat içinde enteral beslenme başlatılması da dahil
- Klorheksidin ile günlük ağız bakımı ve dekontaminasyon
- ET Tüp bakımı
  - ✓ Kaf basıncı 20–30 cmH<sub>2</sub>O arasında tutulmalıdır.
  - ✓ Oral entübasyon ve orogastrik tüp tercih edilmelidir.
  - ✓ Subglottik bölge sürekli veya aralıklı olarak aspire edilmelidir.
- Sekresyonların mikro-aspirasyonunu önlemek
  - ✓ Hastanın ağzında 24 saatte 100-150mL sekresyon birikebilir
  - ✓ Yatış sonrası 24 saatte ağızda hızlı kolonizasyon olabilir
  - ✓ Aralıklı ve sürekli subglottik aspirasyon
  - ✓ Pozisyon değişikliğinden önce ağız aspirasyonu yapılmalıdır
- Ağız sekresyonlarının aspirasyonu
  - ✓ Orofarengeal salgıların aspirasyonu 2 saatte bir, pozisyon vermeden, ETT aspirasyonundan ve mobilizasyondan önce yapılmalı gerektikçe tekrarlanmalıdır.
- Sürekli Subglottik (Kaf Üstü) Aspirasyon İle Sekresyonların Uzaklaştırılması  
Drenaj birikmesini önlemek için kaf üzerindeki dorsal lümen yoluyla sürekli aspirasyon yapılabilen ET tüpü kullanılmalıdır.

- Ekipmanın kontaminasyonunu önlemek (Ventilatör devreleri)
  - ✓ Isı ve nem tutucu filtreler diğer nemlendiricilere tercih edilir.
  - ✓ Aspirasyon steril olmalıdır.
  - ✓ Devreler rutin olarak değil kirlendikçe değiştirilmelidir. Aspirasyona başlamadan, ventilatöre dokunmadan ve / veya solunum salgıları ile temas etmeden ya eller yıkanmalı ya da alkol bazlı susuz antiseptik ajan kullanılmalı.
- Ağız bakımı
- Orofarinksin kolonizasyonu ve dental plakların rezervuar olma olasılığına karşın VİP önlenmesinde ağız bakımının rolü belirsizdir.
  - ✓ Klorheksidin glukonatlı (% 0,12) ağız bakımı, sadece kardiyovasküler cerrahi hastalarına ameliyattan iki gün önce ve ameliyat sonrasında önerilmekte, diğer yoğun bakım hastalarına rutin olarak önerilmemektedir.
- Sedasyon Uygulaması
  - ✓ Öksürük ve diğer koruyucu refleksleri baskılayan kas gevşetici ilaç kullanımı ve derin sedasyon uygulamalarından kaçınılmalıdır. • Sedasyon uygulamasına günlük ara vermenin mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış süresini azalttığı gösterilmiştir. Her gün hastanın uyanmasını sağlayacak şekilde sedasyona ara verilmelidir.
  - ✓ Sedasyon uygulaması ölçek kullanılarak yapılmalıdır.
- Stres ülser profilaksisi
  - ✓ Sükralfat, H2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri
- Enteral beslenme
  - ✓ YBÜ yatış sonrası 24-48 saat içinde enteral beslenme başlatılması güvenlidir Erken başlanması bakteriyel kolonizasyonu azaltır Yatak başı 30-45 ° yükseltilir Tüpün yeri rutin olarak ve gerektiğinde kontrol edilmelidir(8)

### 3.7. VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ TEDAVİ

Etken mikroorganizmalarda global direnç gelişimi hızla yayılmaktadır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri ile dirençli gram pozitif koklar tedaviyi güçleştirmektedir. Bu direnç oranlarının artmasında gereksiz veya uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi en önemli nedendir. Antibiyotik yönetiminde kısıtlı antibiyotik uygulaması ile dirençli *Acinetobacter baumannii* izolasyonunda azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Antibiyotik tedavisine erken başlamak YBÜ'lerde sepsise bağlı mortaliteyi azaltıcı en önemli faktörlerden biridir. Her hastanede ampirik tedaviye yol gösterecek etken patojenler ve direnç profilleri belirlenmelidir.

#### MDR Mikroorganizma Risk Faktörleri

- 90 gün içinde AB tedavisi alma
- $\geq 5$  gün hastanede yatış öyküsü
- Toplumda ya da hastanın tedavi edildiği birimde yüksek antibiyotik direnci olması
- Sağlık bakımı ilişkili pnömoni risk faktörlerinin varlığı
  - ❖ Diyaliz hastası
  - ❖ Kronik yara
  - ❖ İmmüsupresif hastalık ve/veya tedavi
  - ❖ MDR enfekte bakımevi sakini

#### 3.7.1. ACINETOBACTER TEDAVİ

*Acinetobacter* infeksiyonlarında yüksek direnç oranları tedavi seçeneklerini kısıtlar. Bakteriyemik olgularda karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği ve klinik deneyimlerin yetersiz olması nedeniyle net bir tedavi yaklaşımı belirlenmemekle birlikte bazı öneriler mevcuttur. Ciddi *A. baumannii* infeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi öncelikli hale gelmektedir. *A. baumannii*'ye

karşı en etkili antibiyotikler karbapenemler, sulbaktam, polimiksinler ve aminoglikozidlerdir. Antimikrobiyallere duyarlılık ülkeler, hastaneler, hatta aynı hastanede farklı klinikler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıklar antibiyotik tüketim paternleri, farklı epidemiyolojik koşullar ve antibiyotik kontrol politikaları nedeniyledir. Bu nedenle *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotiğin seçilmesinde lokal sürveyans verileri ışığında hareket edilmelidir.(27)

### **Karbapenemler**

İmipenem ve meropenem MDR gram-negatif bakterilerin oluşturduğu hastane infeksiyonlarında tedavi başarısı yüksek ajanlardır. Bu infeksiyonların tedavisinde klinik kür oranı %80'den fazladır. Karbapenemler genellikle monoterapide tercih edilmesine rağmen son yıllarda MDR *Acinetobacter* türlerinin ortaya çıkması kombinasyon tedavilerine yönlendirmiştir. Bazı çalışmalarda karbapenem ve sulbaktam kombinasyonları incelenmiştir. MDR suşlarında meropenemin sulbaktamla kombinasyonunun her iki ilacın monoterapilerinden daha üstün olduğu kanıtlanmıştır. İn vitro çalışmalarda karbapenemlerin aminoglikozidle kombinasyonunun sinerjik etkili olduğu bulunmuştur. Karbapenemlerin amikasinle kombine edilmesi bu ilaçların MDR suşlarına karşı etkinliklerini %38-46 oranında yükseltmektedir. Öte yandan deneysel çalışmalarda karbapenemlere bir aminoglikozid eklenmesiyle karbapenem monoterapilerinden daha başarılı sonuçlar bulunamamıştır.

### **Beta-Laktamaz İnhibitörleri**

Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam, *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkinlik gösterirler, ancak beta-laktamların etkinlikleri bunlarla artmaz. Sulbaktam, *A. baumannii* klinik izolatlarına karşı diğerlerinden daha etkindir ve MDR suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu suşların %90'dan fazlasına sulbaktam etkilidir. Klinik kullanımda olan ampisilin-sulbaktam kombinasyonu MDR *A. baumannii* suşlarında kullanılabilir ve özellikle bu antibiyotiğin pnömoni, bakteremi gibi ağır infeksiyonların tedavisinde karbapenemler kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. İmipeneme orta duyarlı *Acinetobacter* suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde ise en etkili antimikrobiyal ajanlardır. Bakteremilerde bakteriyolojik kür oranları %85'ten fazladır. Yapılan bir çalışmada MDR *A. baumannii* suşlarıyla gelişen ağır infeksiyonlarda sulbaktam+ampisilinle birlikte veya

tek başına kullanılmış ve her iki tedavide de başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sulbaktam tedavisinin MDR *A. baumannii* suşlarıyla gelişen menenjitlerde ve imipeneme dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda etkili olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Öte yandan MDR suşlarda karbapenem direncindeki artışa doğru orantılı bir şekilde sulbaktam direnci de artış göstermektedir. Sulbaktamın sefoperazonla kombinasyonu ile *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların ampirik tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiş ve sefpiromla kombinasyonu bu suşlara karşı sinerjik etkili bulunmuştur. MDR *Acinetobacter* türlerine karşı sefoperazon-sulbaktamın diğer beta-laktam antibiyotiklerden daha fazla, karbapenemlerden daha az etkinlik gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

### **Yeni kinolonlar**

- Yüksek tedavi maliyeti
- Daha geniş spektrum olmaları
- MDR tüberkülozda potansiyel etkinliğe sahip olmaları
- Birimde / hastanede duyarlılık oranları dikkate alınmalıdır

İlk seçenek ajan değil, tedavide alternatiflerdir

### **Polimiksinler**

Polimiksinler (polimiksinB, polimiksinE=kolistin) polipeptid katyonik antimikrobiyallerdir. Bu ajanların önemli yan etkileri ve daha az toksik antibiyotiklerin keşfi nedeniyle 1970'li yıllardan sonra kullanımı azalmıştır. MDR gram-negatif suşların ortaya çıkması ve bu suşların kolistine duyarlı olduklarının bildirilmesiyle yeniden popüler olmuşlardır. Son yıllarda elde edilen klinik deneyimler polimiksinlerin önceden sanıldığı kadar toksik olmadığını ortaya çıkarmıştır. Bu ilaçlara bağlı nörotoksisite bildirilmemiştir ve nefrotoksik etkileri nadir olup genellikle reversibledir.

Kolistin; tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından yakın gözlem gereklidir.

*Acinetobacter* türlerinde kolistine “heterodirenç” /tedavi esnasında direnç gelişimi sıklıkla. Polimiksinlerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* kökenlerine karşı duyarlılığı %98'den fazladır.

Pnömoni, bakteremi, deri-yumuşak doku ve üriner sistem infeksiyonlarında tercih edilirler. İntravenöz olarak kullanılan kolistinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliği *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonlarda %60-80 arasında

değişmektedir, ancak pnömoni olgularında başarı daha azdır. Pnömoni olgularında ve özellikle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında kolistin intravenöz ve aerosol formunun birlikte kullanılmasıyla başarılı sonuçlar sağlamıştır. Kan-beyin bariyerini geçebilen polimiksinler santral sinir sistemi infeksiyonlarında da etkilidirler. Ayrıca intratekal ya da intraventriküler kullanımı ile MDR gram-negatif santral sinir sistemi infeksiyonlarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir, ancak yine de bu ilaçlarla ilgili klinik deneyimler kısıtlıdır.

Günümüzde bu ajanların mevcut tüm antibiyotiklere dirençli infeksiyonların kurtarma tedavisinde kullanılması önerilmekle birlikte polimiksin B'ye duyarlılığı azalmış klinik izolatlar raporlanmaktadır. Kolistin (kolistimetat sodyum) ağır infeksiyonlarda 5 mg/kg/gün intravenöz yolla iki ya da üç doza bölünerek kullanılması tavsiye edilir. Maksimum doz 300 mg/gün ile sınırlıdır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltma gereklidir.

### **Aminoglikozidler**

Aminoglikozidler *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi birçok gram-negatif basilin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak tercih edilir. Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalar *P. aeruginosa* infeksiyonlarında halen en etkili antibiyotik olarak amikasin gösterilirken, genel olarak *Acinetobacter* klinik izolatlarında aminoglikozid direnci giderek yaygınlaşmaktadır.

### **Rifampisin**

*Acinetobacter* türlerinin klinik izolatlarının rifampisine duyarlı olmaları nedeniyle günümüzde bu ilacın MDR suşların tedavisinde etkili diğer ilaçlarla kombinasyonu alternatif tedavi olarak düşünülmektedir. Bir deneysel çalışmada karbapenem dirençli *A. baumannii* pnömonisi oluşturulmuş ve rifampisinin etkili olduğu ve kolistin akciğer doku penetrasyonunun iyi olmaması nedeniyle özellikle pnömoni olgularında tercih edilebileceği sonucu elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada rifampisin azitromisinle kombinasyonu MDR *A. baumannii* suşlarında hızlı bakterisidal etki elde edilmesini sağlamıştır.

### **Makrolidler**

*P. aeruginosa* infeksiyonlarında aztreonam kullanılmakla birlikte genel olarak makrolidlerin *Acinetobacter* türlerine karşı etkinlikleri yeterli değildir. Rifampisin veya

amikasinle kombinasyonunun bu suşlara karşı etkili olduğunu gösteren çalışma sonuçları elde edilmiştir.

### **Tetrasiklinler**

Tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin) MDR *Acinetobacter* türlerine karşı in vitro etkilidir, ancak in vivo etkinliği değerlendirebilmek için yeterli çalışma yoktur. Deneysel fare ve tavşan modellerinde doksisisiklin rifampisin kombinasyonu ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Yeni bir gliklisiklin olan tigesiklinin *Acinetobacter* türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Tigesiklinin etkinliği minosiklinden daha zayıf olmakla birlikte minosikline dirençli suşlara da etkili bir antibiyotiktir. Tigesiklinin bazı karbapenemaz üreten suşlara etkili olduğu ve polimiksinlere alternatif olabileceği bildirilmektedir, ancak MDR *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların tedavisiyle ilgili daha geniş klinik çalışmalara gereksinim vardır.

### **MDR ve PR *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombinasyon tedavileri**

MDR *A. baumannii* infeksiyonlarında çok sayıda kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Polimiksin B veya kolistinin imipenem, meropenem, ampisilin-sulbaktam, siprofloksasin, piperasilin-klavulanik asit, amikasin veya gentamisinle ikili kombinasyonu ya da seftazidim ve imipenem; rifampisin ve imipenem; rifampisin ve azitromisin; sulbaktam, rifampisin ve azitromisin; siprofloksasin ve rifampisin veya imipenemle çoklu kombinasyonunun monoterapiden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine de bu kısıtlı çalışmalarla kombinasyonların etkinliğini değerlendirmek güçtür.

Polimiksinler bakterinin dış membran permeabilitesini artırarak karbapenemlerin aktivitesini artırmaktadır. Sulbaktam *A. baumannii*'nin penisilin bağlayan proteinlerine yüksek afinite gösterir ve diğer ilaçlarla kombinasyonu sinerjik olarak etki gösterir. Rifampisin ve makrolidlerin MDR suşlara karşı etkinliği tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro çalışmalarda rifampisinin kolistinle veya sulbaktam ile birlikte kullanımının bu suşlara karşı sinerjik aktivite gösterdiği ve ağır infeksiyonlarda kombinasyonun yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Karbapenemlere duyarlılığı azalan suşlara imipenemle birlikte aminoglikozid kombinasyonu, yüksek seviyede imipenem direncinde ise imipenem, kolistin,

rifampisin veya tobramisin kombinasyonunu tavsiye edilmektedir. Polimiksin, imipenem ve rifampisin veya azitromisin üçlü kombinasyonunun MDR *A. baumannii* suşlarına karşı in vitro sinerjik etkili oldukları bildirilmekle birlikte bu suşlarla ve özellikle karbapeneme dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda in vivo sinerjik etki saptanamamıştır. Bu nedenle söz konusu kombinasyonun ampirik olarak kullanımı anlamlı değildir.

MDR infeksiyonların tedavisinde polimiksin, sulbaktam kombinasyonuna doksisisiklin ya da minosiklinin de eklenebileceği yönünde öneriler olmasına rağmen ciddi infeksiyonlarda klinik etkinlikleri şüphelidir.

Tüm antibiyotiklere dirençli yani PR *Acinetobacter* suşlarıyla çok sık olmasa da nadiren saptanmaktadır. Bu durumda tedavide kullanılabilecek tüm antibiyotikler in vitro olarak değerlendirilmeli ve etkinliği saptanan ilaçlar tercih edilmelidir. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter* suşlarının artması, yeni tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bu suşlarla oluşan infeksiyonların yüksek mortaliteye sahip olmaları nedeniyle infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması primer korumaya önem verilmesi öncelikli yaklaşımdır.

### **Bakteriyofajlar**

Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde bakteriyofajların etkinliği uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bakteriyofajlar tek başlarına veya antibiyotiklerle birlikte, infeksiyonların profilaksisinde veya tedavisinde denenmektedirler. Ciddi yan etkilerinin olmaması, etkene özgü ve ucuz olmaları gibi olumlu özellikleri nedeniyle tekrar gündeme gelmişlerdir. Günümüzde MDR suşların ortaya çıkması ve mevcut antibiyoterapideki yetersizlikler bakteriyofajları yeniden popüler kılmıştır. Çok sayıda çalışma *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* deneysel infeksiyonlarında bakteriyofajların etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmalar bakteriyofajların MDR suşlara da etkili olabileceklerini göstermekte fakat özellikle MDR *Acinetobacter* infeksiyonlarıyla ilgili yeterli araştırma yoktur.

### **Yeni Yaklaşımlar**

**Efluks pompası inhibitörleri:** MDR suşlarının oluşmasında antibiyotiklerin aktif olarak efluks pompalarıyla hücre dışına atılmasının rolü önemlidir. MDR suşlarıyla

oluşan infeksiyonların tedavisinde efluks pompası inhibitörleri ile çalışmalar yapılmaktadır.

**FabI ve FabK inhibitörleri:** Bakteriyel yağ asidi yapımında rol oynayan enzimlerin inhibisyonu günümüzde elde edilen önemli başarılar arasındadır. Triklosan ve FabI, FabK inhibitörlerinin özellikle MDR suşlar üzerinde geniş spektrumlu antibakteriyel etki gösterebileceği varsayılmaktadır. Enzimin inhibitörleri yeni sınıf antibiyotikler grubuna dahil edilmiştir. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde FabI ve FabK enzimleri bulunmaktadır.

### 3.7.2. PSEUDOMONAS TEDAVİ

*P.aeruginosa*'da çoklu ilaç direnç sorunu giderek yaygın hale gelmektedir; direnç intrinsek veya edinilmiş direnç şeklinde olabilir. Bakteri; ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, 1. kuşak sefalosporinler, 2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim karşı doğal dirençlidir. Beta-laktam, aminoglikozit ve kinolonlara karşı çoklu antibiyotik direnci söz konusudur. Hastanelerde panrezistan kökenler bildirilmiştir.

Direnç farklı mekanizmalarla oluşur:

- Porin mutasyonları (dış membran geçirgenliğinin azalması)
- Aktif pompa (efluks) sistemi uyarılması/yüksek düzey ekspresyonu (bakteri içi ilaç konsantrasyonunda azalma)
- Enzimatik inaktivasyon
  - ❖ Beta-laktamaz (AmpC beta-laktamaz)
  - ❖ GSBL (PER-1, OXA, TEM-24),
  - ❖ Metallo-beta-laktamaz,
  - ❖ Aminoglikozid modifiye eden enzimler
- Hedef değişimi (DNA giraz ve topoizomeraz IV'te meydana gelen spesifik mutasyonlar)

PER-1 veya diğer GSBL yapan kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavi başarısı düşüktür.

Tedavi sırasında sekonder direnç gelişebilir. Seftazidim < piperasilin-tazobaktam < siprofloksasin < imipenem sırasıyla direnç gelişme riski artar. Risk imipenemde en fazladır; aminoglikozitlerle kombinasyon sekonder direnç gelişimi üzerinde faydasızdır.

Ülkemizde ve farklı ülkelerde *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek oranda direnç raporlamaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalara göre hastane infeksiyon etkenlerine karşı en etkili bulunan piperasilin-tazobaktama bile % 23-40 düzeyinde, diğer antipsödomonallere karşı ise > % 25-55 oranında dirençsaptanmıştır. In vitro çalışmalar bazı kombinasyonlar ile etkinliğin arttığını göstermiştir: tikarsilin+rifampin, polimiksinB+rifampin, florokinolon+seftazidim/ sefepim, seftazidim+kolistin, klaritromisin+tobramisin, azitromisin+tobramisin /doksisiklin/ trimetoprim+rifampin, kolistin+rifampin.

*P.aeruginosa*'da yüksek orandaki direnç oranları nedeniyle ampirik tedavide her kurum kendi verilerini dikkate alarak tedaviye karar vermelidir. Genel olarak bir antipsödomonal beta-laktam (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam, karbapenemler (imipenem/meropenem) ile aminoglikozitler (tobramisin, amikasin) veya kinolon (siprofloksasin) birlikte tedaviye başlanır. Seftazidim veya karbapenem ile aminoglikozit kombinasyonu ve imipenem+siprofloksasin kombinasyonu *P.aeruginosa* için sinerjistik aktivite gösterir.

Ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde temel esaslar:

- ❖ Tedavi erken dönemde planlanmalıdır, tedavide gecikme mortaliteyi artırır.
- ❖ Kateterler gibi yabancı cisimler çıkarılmalı, varsa apse drenajı yapılmalı, tıkanmalar düzeltilmelidir.
- ❖ Bazı yüksek riskli ve ciddi infeksiyonlarda kombine tedavi tercih edilmelidir.

Kombine tedavi ve tekli antibiyoterapi ile ilgili yapılan metaanalizlerde farklı sonuçlar bulunmuştur. Klinik yetersizlik kombinasyonda daha sık gözlemlenmiş kombinasyon tedavisinin gram negatif infeksiyonlarda avantajlı olmadığı sonucuna elde edilmiştir. Nefrotoksisite kombinasyon tedavisi sonrasında daha sıkoluşturmuştur. Metaanalizde gram negatif bakteremilerde kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gösterilememiştir. Fakat *P.aeruginosa* grubunda mortalitede düşüş olduğu raporlanmıştır.

Kistik fibrozisli hastaların *P.aeruginosa* ile oluşan akciğer infeksiyonlarında da kombine tedavinin etkili olduğu, ancak kombine tedavi alan grupta bakteri yoğunluğu daha az ve akciğer infeksiyonu nedeniyle hastanede yatma süresi daha uzun bulunmuştur .

*P.aeruginosa'nın* etken olma ihtimali olan ciddi infeksiyonlarda ampirik tedaviye ikili antipsödomonal antibiyotikle başlanmalıdır. *P.aeruginosa'nın* etken olduğu yoğun bakım hastası, 48 saatte düzelme olmayan tekli tedavi alan hasta, febril nötropenik atak, menenjit, bakteremi/sepsis ve ventilatör ilişkili pnömonide kombine tedavi verilmesi önerilmekle birlikte kombine tedavi zorunluluğunu destekleyen bilimsel kanıt yoktur. Her ne kadar kombine tedavilerin mortaliteyi anlamlı şekilde düşürdüğüne dair literatür verileri olsa da(% 27'ye karşı % 47) klinikte anlamlı farklılık olmamıştır. Bunun çalışmalardaki metot sorunları (randomizasyon yokluğu, bakteremi gibi ciddi seyirli olgularda tekli tedavide tek başına aminoglikozit kullanılmış olması ; ki bu durumda mortalite % 70-80 gibi yüksektir) nedeniyle olduğu varsayılmıştır.(28)

Kombine tedavinin faydasız olduğu febril nötropenik ataklarda da ispatlanmıştır. Kombine tedaviyi vermekteki amaç *P.aeruginosa'da* çok ilaca yüksek direnç oranları nedeniyle kullanılacak antibiyotiklerden birine karşı direnç olasılığının azaltmaktır.

*P.aeruginosa* infeksiyonlarında antimikrobik seçenekler;

- Antipsüdomonal penisilinler (tikarsilin-piperasilin)
- Penisilin+beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam)
  - ✓ Piperasilin-tazobaktam infüzyonunu 4 saatten daha uzun sürmesi olumlu sonuçlar elde etme olasılığını artırır. Bunun olası mekanizması doz aralığının en az % 50 kısmında serbest serum beta-laktam düzeyinin MİK değer üzerinde olmasıyla bakterisit etkinliğin artmasıdır. Benzer etki diğer beta-laktamlarda da gözlenir.
- Üçüncü kuflak sefalosporinler (seftazidim, sefoperazon)
- Dördüncü kuflak sefalosporinler (sefepim)
- Monobaktam (aztreonam)
- Karbapenemler (imipenem, meropenem)

- ✓ Tedavi sırasında en sık direnç gelişen antibiyotik imipenem olduğu için çoklu dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarına imipenem kullanımı avantajlı değildir.
- Florokinolonlar (siprofloksasin), levofloksasinin antipsödomonal etki açısından siprofloksasine bir üstünlüğü bulunmamaktadır; ancak solunum yollarının mikst infeksiyonlarında (*Pseudomonas*+pnömokok) günde 750 mg tek doz kullanılabilir.
- Aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin, amikasin) şeklinde kombine edilirler; üriner sistem infeksiyonları dışında kombine verilmemelidirler. Akciğerdeki asidik ortam pnömonide tek başına kullanılmalarına engel olur.
  - ✓ Nötropenik hastalardaki bakteremi/sepsis, endokardit ve menenjit durumlarında kombinasyona eklenmeleri önerilir.
- Rifampin: standart tedavi rejimleriyle olumlu sonuç alınamayan *P.aeruginosa* bakteriyemilerinde kombine tedavide tercih edilir.
- Kolistin ve polimiksin-B, *P.aeruginosa* infeksiyonlarında ve diğer gram negatif bakteri infeksiyonlarında alternatiftirler. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında % 80'e yakın klinik ve mikrobiyolojik başarı sağlanan çalışmalar bildirilmiştir. İntravenöz uygulama dışında inhalasyon yoluyla da kullanılabilir (günde 2 kez nebulizerlerle verilir). İnhalasyonla kullanılması hedef dokuda daha yüksek miktarlara ulaşmasını ve toksisitesi azaltmayı amaçlar.
  - ✓ Kistik fibrozlu hastalarda önceden hazırlanmış solüsyonun inhalasyon sonrası, önilaç hidrolizi ile oluşan kolistin A (polimiksin E1)'nın solunum yollarında inflamasyona neden olduğu ve sonuçta ARDS gelişmesine katkıda bulunduğu raporlanmıştır. FDA bu konuda uyarıda bulunmuş ve solüsyonun hazırlanma sonrası hemen kullanılması önerilmiştir.
- Dirençli *Pseudomonas* akciğer infeksiyonlarında seftazidim, tobramisin aerosolizasyonla uygulanabilir.
- Ampirik tedavide; ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında (menenjit, bakteremi/sepsis, endokardit, pnömoni, yanık infeksiyonları) ÇİD riski nedeniyle kombinasyon tedavisi uygulanır. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre değişiklik yapılabilir. Üriner sistem infeksiyonları, deri ve yumuflak doku infeksiyonları, kemik infeksiyonlarında hasta nötropenik değilse tekli tedavi verilebilir. Aminoglikozit tekli tedavisi sadece üriner sistem infeksiyonları için seçilir.

### 3.7.3 KLEBSIELLA PNEUMONIA TEDAVİ

Kişinin sağlık durumuna, tıbbi geçmişine ve hastalığın şiddetine bağlı olarak seçim yapan aminoglikozitler ve sefalosporinler gibi antibiyotikler *Klebsiella* pnömonisi tedavisinde seçilir.

*Klebsiella*, ampisiline direnç sağlayan beta-laktamaz içerir. Birçok suşta, karbenisilin, amoksisilin ve seftazidime ek direnç geniş spektrumlu bir beta-laktamaz ile sağlanır. Beta-laktamazın klavulanik asit ile inhibisyonu değişkendir. Bakteriler aminoglikozidlere ve sefalosporinlere duyarlı kalır.

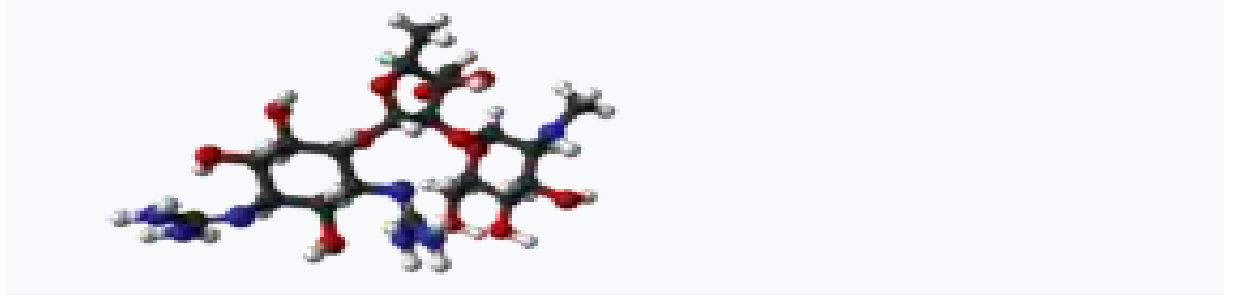
Yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaca dirençli gram negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlar , kolistin yeniden ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, kolistin dirençli suşlar arasında yoğun bakım ünitelerinde *K. pneumoniae* raporlamıştır.

2009 yılında, Hindistan ve Pakistan'da bile intravenöz karbapenem'e bile dirençli *K. pneumoniae* suşları bulundu. Bu suşlar Yeni Delhi metallo-beta-laktamaz ( NDM-1) geni pozitif. *Klebsiella* vakaları, diyabetes mellitus (DM) olan kişilerde karaciğer apsesine neden olan anormal toksisite göstermiştir, tedavi üçüncü kuşak sefalosporinler ile yapılmıştır.

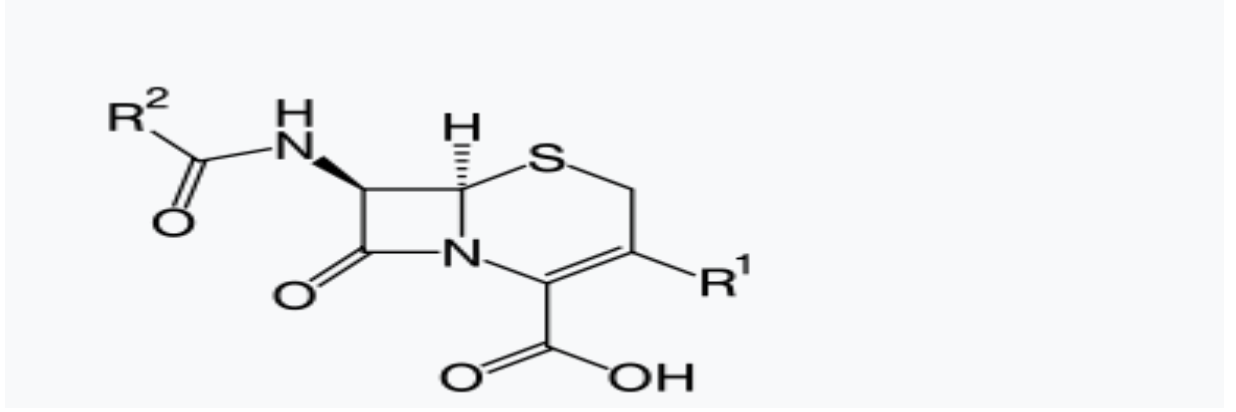
GSBL üreten *Klebsiella spp.* suşlarında (aşırı AmpC enzimleri üreten Enterobacteriaceae türleri dahil) karbapenemler ve tigesiklin tedavi seçenekleri haline gelmektedir. Karbapenemaz üretimi durumunda karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinlere direnç gelişmekte, beraberinde aminoglikozid ve kinolon direnç mekanizmaları da gelişmektedir. Karbapenemaz pozitif suşlarda polimiksinler ve tigesiklin tedavi seçenekleridir. Metallo-beta-laktamazlar: VIM, IMP, NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz) aztreonam hariç tüm beta-laktamları inhibe ederken, non-metallo-beta-laktamazlar; KPC, OXA-48 için aztreonam duyarlılığı söz konusu olmamaktadır. Tedavi seçeneklerinden olan tigesiklinin, düşük kan düzeyi sebebiyle bakteremilerde ve ciddi enfeksiyonlarda kullanımı tercih edilmemektedir.

81 karbapenemaz pozitif suşunda tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kloramfenikol, siprofloksasin ve nitrofurantoin duyarlılığı %25'in altında tespit edilirken, kolistin duyarlılığı %92.6 olarak bulunmuştur. Fosfomisine ise suşların

%60.5'i duyarlı sonuç vermiştir. Tigesiklin duyarlılığı %46.9, bir beta-laktam olan temosilin duyarlılığı ise %4.9 olarak gözlemlenmiştir



Şekil 8:Streptomisin (Aminoglikozit)



Şekil 9: Sefalosporin (çekirdek yapı)

#### 4. GEREÇ ve YÖNTEM

##### Gereç

##### A. Olguların seçimi ve verilerin toplanması

Ocak 2014 ile 2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen yoğun bakım servislerinde yatan 18 yaş üstü ventilatör bağımlı hastaların solunum yolu örnekleri retro spektif olarak incelendi, izole edilen gram negatif bakteri türleri çalışmaya alındı.

## **B. Mikrobiyolojik çalışma**

### **B.1.Mikroskopi**

#### **B1.1.Preperet hazırlama**

Laboratuvara gelen örnek kültür sonrası, mikroskopik incelenme için örnekden bir öze dolusu materyal lam üzerine aktarılarak yayılır, kurutulur ve tesbit edilir.

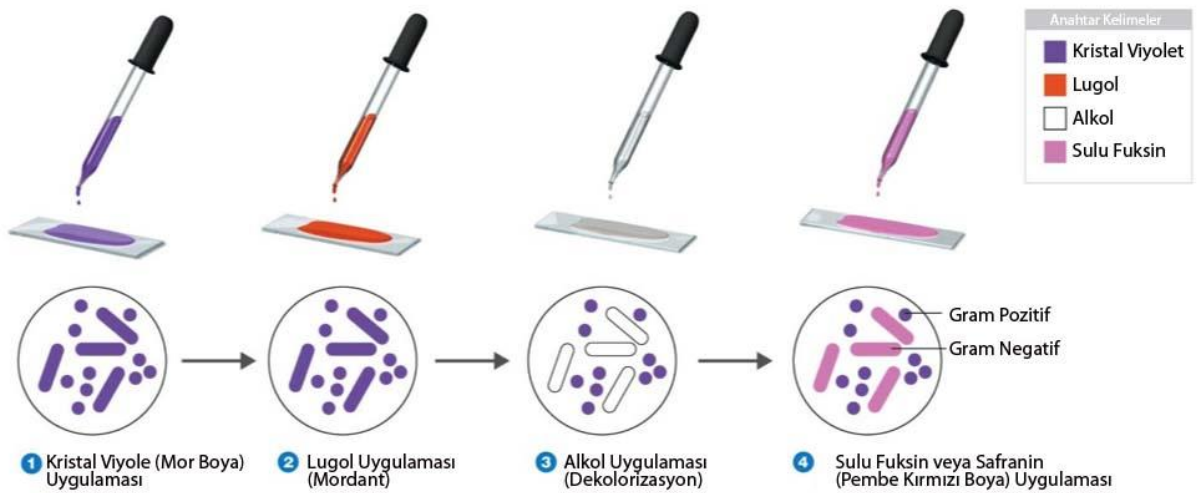
#### **B.1.2. Gram Boyama**

Bakterileri, hücre duvar yapılarının kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre gram pozitif ve gram negatif olarak iki büyük gruba ayırmasını sağlayan bir boyama yöntemidir.

Aşamaları:

- ✓ Preperet hazırlanır (B.1.1)
- ✓ Preparatın üzerine kristal viyole boya çözeltisi eklenerek 1 dakika bekletilir ve distile suyla yıkanır
- ✓ Preparatın üzerine lugol çözeltisi eklenerek 1 dakika bekletilir ve distile suyla yıkanır.
- ✓ Preparatın üzeri %95'lik etanol veya asit-alkol karışımı ile 15 saniye dekolorize edilir ve distile suyla yıkanır
- ✓ Preparatın üzerine sulu fuksin veya safranin boya çözeltisi (zıt boya) eklenerek 30 saniye bekletilir ve distile suyla yıkanır
- ✓ Preparat havada kurutulur
- ✓ Mikroskopta 100x10 büyütmede (immersiyon) incelenir.
- ✓ Mor-mavi renkte görülen mikroorganizmalar gram (+), pembe-kırmızı renkte görülenler ise gram (-) olarak değerlendirilir.

Şekil 10: Gram Boyama Aşamaları



### B.1.2. Mikroskopik değerlendirme

### B.2. Kültür.

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji laboratuvarına gönderilen yatan hastalara ait solunum yolu örnekleri enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik bakteriyolojik kültürleri yapıldı. Gönderilen tüm örnekler; %5 koyun kanlı (BD;Becton Dickinson , ABD), Eozin Metilen Blue (EMB) (BD;Becton Dickinson ,USA), çikolata (BD;Becton Dickinson, ABD) agar besiyerlerine ekimleri yapılarak 35°C'de, 24-48 saat inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonunda plaklarda üreyen koloniler değerlendirilerek ve kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları bakterioloji laboratuvarında yapıldı. Bakterioloji laboratuvarına gelen solunum örnekleri %5 koyun kanlı agar, Çikolata agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimleri yapılarak, 35 °C'de 24-48 saat inkübe edildi.

### B.3. Bakteri izolatlarının tanımlanması

Kültürde üreme saptanan sonra;

1. Aşama: Kültür plaklarının değerlendirimi; inkübasyon sonrası kolonilerin oluşumu (örn 24 sa); boyut, yapı, renk, hemoliz özelliği, oksijen ihtiyacı..
2. Aşama: Kolonilerin Gram ile boyanması; mikroorganizmaların mikroskopik incelenmesi

3. Aşama: İzole edilen bakterinin tiplendirilmesi; genellikle fizyolojik testler kullanılarak

- Mikroskopik morfoloji ve boyanma özellikleri
- Makroskopik (koloni) morfolojileri
- Üreme için gerekli çevresel faktörler
- Antimikrobiyal direnç paternleri
- Besin ihtiyacı ve metabolik kapasiteleri

#### **B.4. İzolatların Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri**

Laboratuvara ulaştırılan örnek uygun olduğu belirlendikten sonra şu incelemelerden geçirilir:

- Gram boyama ile baskın mikroorganizmalar belirlenir ve ampirik tedavi konusunda yol gösterir. Bazı etyolojik ajanlar tanınabilirse de değerlendirirken çok dikkatli olmakta yarar vardır. Örneğin, *Acinetobacter* spp. bazen gram-pozitif kok şeklinde gözlemlenebilir.

- Ülkemiz gibi tüberkülozun sık karşılaşıldığı bölgelerde Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile aside dirençli bakteri yönünden araştırmak gereklidir.

- Örnekte %40 KOH kullanılarak elastin fibrillerinin araştırılması akciğer harabiyetini ve nekrotizan pnömoniye göstermesi bakımından anlamlıdır. Tanıda her alanda 5 bakteri ve daha yoğun bakteri varlığıyla elastin fibrillerin bir arada saptanmasının VİP tanısında önemli olabileceği kanıtlanmıştır.

- Örneklere kantitatif kültür yapılması gerekmektedir. Entübe hastaların hemen hepsi birkaç gün içinde kolonize olduğundan kalitatif kültür anlamlı bulunmamaktadır.

- Genelde pürülan yapıdaki ETA örnekleri ekim öncesinde homojenize edilmesi önerilir. Eşit hacimde %2 N-asetilsistein süspansiyonu ile karıştırılıp cam boncuklu tüpte vortekslenerek homojen hale getirilip dilüe edilerek ekim yapılır.

- Kültür için çukulata agar, %5 koyun kanlı agar, Mac Conkey ya da Endo agar tercih edilir. Ekim sonrası çukulatamsı agar ve kanlı agar besiyerleri %5-

10 karbondioksitli ortamda inkübe edilerek 24-48 saat sonra incelenir. Her bakteri kolonisi ayrı ayrı sayılarak koloni sayıları hesaplanır. Baskın mikroorganizma koloni sayımı sonucu  $10^5$  koloni oluşturan birim (cfu)/mL ve üzerinde bakteri sayısı anlamlı kabul edilir.

## **Bakteri Morfolojisi**

Bakteri morfolojisi; makroskobik ve mikroskobik morfoloji olarak ayrılır. Makroskobik morfoloji koloni morfolojisini tanımlamak için kullanılır. Ancak makroskobik morfoloji kavramı içinde, bakterilerin katı ve sıvı besiyerindeki üreme şekilleri, oluşturdıkları yapılar ve meydana getirdikleri değişimler de dahil edilebilir.

### **Makroskobik (Koloni) Morfoloji**

Koloni, bir bakteri hücresinin katı bir besiyerinde düştüğü herhangi bir noktada çok sayıda bölünme ile meydana getirdiği ve çıplak gözle görülebilen hücre topluluğu şeklindeki yapı olarak tanımlanır.

Tek bir bakteri hücresi agarlı besiyerinin yüzeyinde logaritmik olarak üremeye başlayınca binlerce mikroorganizma oluşur ve bunlar gözle görülebilir hale ulaştıktan sonra koloni olarak isimlendirilir. Her bir bakteri ve fungal organizmanın karakteristik koloni şekli vardır.

Bir kolonide yalnızca bir bakteri türü olduğundan, bir koloni bir hücreye eşdeğer tutulabilir. Bir bakteri farklı besiyerlerinde farklı koloni morfolojisine sahip olabilir.

Saf kültür olarak izole edilmiş klonları (tek bir birey) tanımlamak için koloni dış görünüşlerinden faydalananarak farklı koloni türlerini tanımlamak, mikrobiyolojik çalışmanın ilk basamağıdır. Koloni özelliklerinin farklı kişilerin de anlayacağı ve yorumlayacağı şekilde standart olarak tanımlanması gerekir.

Buna göre koloni özellikleri:

- Şekli ve büyüklüğü: yuvarlak, düzensiz ve ince
- Kenarları: düz, dalgalı
- Yüksekliği: konveks, düz, kabarık, çıkıntılı
- Rengi: renkli, opak, şeffaf, parlak, mat

- Yapısı: nemli, muköz, kuru şeklinde tanımlanabilir.

#### 4.1. BAKTERİLERİN BOYANMASI

Bakteriler genelde şeffaftır, bu nedenle mikroskopta direkt olarak incelenmeleri zordur. Mikroorganizmaların boyanması ile mikroskopta onların iç organelleri belirgin olmaktadır. Dolayısıyla bakteriler daha iyi incelenmekte, morfoloji ve histolojileri hakkında daha iyi bilgi ahibi olunmaktadır. Yani boyama ile bakterilerin identifikasyonları daha kolay hale gelmektedir. Bu nedenle biyolojik boyalar ile boyama metotlarının mikrobiyolojide önemi büyüktür.

Bakteriler, çeşitli boyalara ve boyama metotlarına (şekilleri, büyüklükleri, diziliş şekilleri, belirli hücre organellerinin varlığı ve yapısı) göre gram-pozitif, gram-negatif ve aside dirençli bakteriler (*Mycobacterium* cinsi) olmak üzere sınıflara ayrılabilirler.

Ancak bakteri hücreleri boyanmadan da basit preparat hazırlamak suretiyle gözlemlenebilir. Basit preparat canlı hücrelerin incelenmesine imkân sağlar.

- Hareketlilik ve ikiye bölünme gibi hücresel aktiviteleri incelenebilir.
- Bakterilerin boyanması esnasında uygulanan ısıyla tespit işlemi (fiksasyon) ve kullanılan boyalar, hücre özelliklerinin değişimine sebep olduğundan, hücrelerin doğal şekil ve boyutlarının incelenmesi amacıyla basit preparat hazırlanması daha faydalı olur.

#### 4.2.KÜLTÜR

Balgam solunum sekresyonlarının kültür sonuçları infeksiyon açısından anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesi için üreyen koloni sayısı önemlidir. KFY için  $10^2$ - $10^3$ , BAL örnekleri için  $10^3$ - $10^4$ , endotrakeal aspirasyonlarda  $10^5$  üzerinde bakteri üremesi infeksiyon varlığını gösterir. Önceden antibiyotik almış hastalarda yalancı negatiflikler, bakteri yükü fazla pürülan örneklerde yalancı pozitiflikler olabilir. Uzamış mekanik ventilasyon ve antibiyotik tedavisi testlerin özgüllük ve duyarlılığını düşürür.

Anaerob kültürler, akciğer absesi, bronşektazi ve ampiyem olgularında çalışılabilir. Örnek miktarı en az 1-5 ml olmalıdır. Örnekler laboratuvara hızla ulaştırılmalı veya anaerobik kültür için uygun taşıma besiyerine konulmalıdır.

Pnömonili bir hastanın kan kültüründe üreyen bir bakteri, muhtemelen pnömoninin etkeni ile aynıdır. Pnömonili hastaların 1/3'ünde bakteriyemi görülür. Balgam kültürü negatif olan hastaların dahi %25- 30'unun kan kültürü pozitif olduğu görülmüştür. Alt solunum yolu örneklerinin kültüründe, balgamda semikantitatif, diğerlerinde kantitatif yöntemlerle ekim yapılması gerekir.\* Balgam ve bronş aspirasyonları flora bakteri içerdiğinden anaerob kültür uygun değildir. Bronkoskobik örnekler kantitatif değerlendirilir.

#### **B.4. Antimikrobiyal duyarlılık**

#### **4.3. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ (ANTİBİYOGRAM)**

Antibiyotikler, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, yarı sentetik ve sentetik olarak hazırlanabilen antimikrobiyal kimyasallardır. Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine etkisi iki çeşittir:

1. Bakteriostatik etki: Bu etki sonucunda bakterilerin üremesi engellenir. Bir süre sonra bakteri antibiyotiğin etkisinden çıkarıp yeni ve uygun bir ortama aktarılırsa yeniden üremesini sürdürür.
2. Bakterisid etki: Antibiyotik bakterinin ölümüne yol açar. Bakteri antibiyotikli ortamdan ayrılarak uygun bir üreme ortamına aktarıldığında hiç üreyemez ya da bir-iki pasaj üreme olduktan sonra üremesi durur ve ölür. Tüm antibiyotikler bakterilere belirli yoğunluklarda ve belirli bir zaman sürecinde önce bakteriostatik, daha fazla yoğunluklarda ve daha uzun sürelerde bakterisid etki oluştururlar.

Antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımları sonucu kullanılan antibiyotiklere karşı bir direnç gelişmektedir. Bu nedenle infeksiyonlarda başarılı bir sonuç almak için antibiyotik duyarlılık testinin yapılması gerekliliği oluşmaktadır. Antibiyotik duyarlılık testi bir antibakteriyel ajanın in-vitro etkinliğini saptamak için yapılan uygulamadır. Yöntemlerine göre 5'e ayrılır:

1. Disk difüzyon testleri
2. Dilüsyon testleri

- a. Agar dilüsyon testleri (katı besiyerinde sulandırım testi)
- b. Broth dilüsyon testleri
  - i. Makrodilüsyon (tüp dilüsyon) yöntemi
  - ii. Mikrodilüsyon yöntemi
3. Gradient strip testleri(E-test, MICE)
4. Otomatize yöntemler
5. Moleküler yöntemler

### **Disk Diffüzyon Yöntemi İle Antibiyogram Testi**



Şekil 11:Antibiyogram ve Disk Difüzyon Testi

Laboratuvara gönderilen örneklerden ekim yapılar ve etken izole edilme aşamasına geçilir. Her bir etkenin fizyolojik tuzlu su ile 0.5 McFarland yoğunluğuna eş değerde sulandırılarak bulanıklığı ve dolayısıyla bakteri sayısı standart hale getirilerek . çalışma için uygunluğu sağlanır. Sıvıdan 0,1 ml alınarak Muller Hinton Agar ya da Kanlı Agar besiyerinin yüzeyine ekim yapılır. İçlerine değişik antibiyotikler içeren (emdirilmiş) ortalama 5-8mm çapındaki diskler eşit aralıklarla bu yüzeyin üstüne yerleştirilir. Besiyeri yeniden 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılır ve bu süre sonunda sonuçlar değerlendirilir. Değerlendirmede disklerin çevresinde oluşan zonlar dikkate alınır. Bu zona Üreme İnhibisyon Zonu denir. Disk çevresinde oluşan zon alanında üreme olup olmadığına ve zonun çapına bakılır. Eğer zon alanı içinde üreme varsa etkenin o antibiyotiğe karşı dirençli olduğu anlaşılır ve tedavi amacıyla kullanılmaz.

## ANTİBİYOTİK GRADİYENT TESTİ (G-TEST)

Gradyent testi (G-test), disk difüzyon ve dilüsyon testlerinin bazı özelliklerini taşıyan MİK belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Ülkemizde Etest (Bio-Mérieux, Fransa) ve M.I.C.E. testleri (Oxoid, A.B.D.), MİK test strip (Liofilchem, İtalya) ticari kitleri bulunmaktadır. G-testin en önemli avantajı, 150 mm lik bir agar plağında beş farklı antibiyotik için MİK değerlerinin belirlenmesini sağlamasıdır. Duyarlılık testi için hazırlanmış ticari G-test şeritleri kullanım öncesi derin dondurucuda (en az -20C° de) muhafaza edilmelidir. Kullanılmak için ambalajı açılmış olan şeritler özel steril tüp ya da kaplara yerleştirilmeli, kullanımdan önce oda sıcaklığına gelene kadar beklenmeli ve kullanıldıktan sonra şeritler vakit kaybetmeden tekrar derin dondurucuya yerleştirilmelidir. G-test şeritleri etiketlerinde bulunan son kullanım tarihlerinden önce kullanılmalıdır.

Çalışılacak olan izolat için CLSI veya EUCAST Standartlarında önerilen besiyerleri, inkubasyon koşulları, test edilecek antibiyotikler ve kalite kontrol ATCC izolatları tanımlanır. İnokulum süspansiyonu hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde MHA'a inoküle edilmesi gerekir. MHA'a ekim yapmadan önce besiyerinin yüzeyinin tamamen kuru olmasına dikkat edilmelidir. Gerekli görülürse etüvde kapakları açık olmamak şartıyla 10-30 dakika tutulduktan sonra ekim yapılmalıdır. Steril pamuklu eküvyon inokulum süspansiyonuna batırılıp fazla sıvının bırakılmasından sonra inokülasyon yapılır. Tüm agar yüzeyine yaklaşık 60 derecelik açılarla 3 kez yayıldıktan sonra eküvyon son olarak plağın çevresinde gezdirilerek inokülasyon tamamlanır. Şeritler bundan sonra 15 dakika içinde plağa uygulanmalıdır. Şeritler yerleştirilmeden önce nemin azalması için 3-5 dakika beklenmelidir.

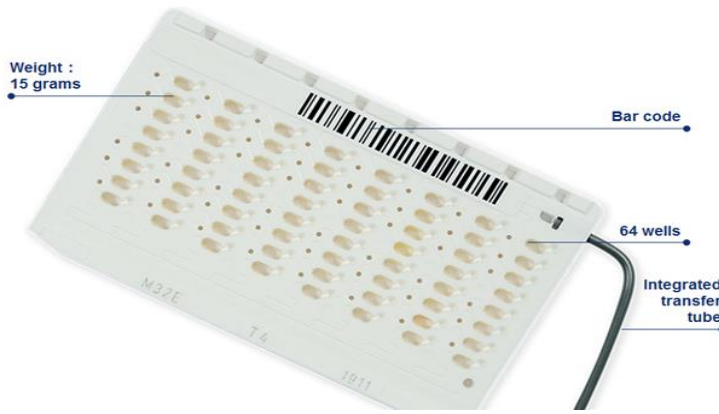
### G-Test Şeritlerinin Plaklara Yerleştirilmesi

- Derin dondurucudan çıkarılan şeritler oda ısısına geldikten sonra, agar yüzeyine uygulanır. Paketi açılıp kullanılmamış olan şeritler nemden korunacak şekilde kapağı sıkı kapanabilen tüplere konularak saklanmalıdır. Şeritler nem, ısı ve ışıktan korunmalı ve 4 hafta içinde tüketilmelidir.



uygulanmaktadır. Minyatürize biyokimyasal yöntemlerde, pleytlerde hazır bulunan çeşitli sıvı veya katı besiyerlerine saf kültürler inokule edilip inkübe edilir ve enzim substrat ilişkisine bağlı oluşan renk değişimi ya da gaz oluşumu ile bakteri tanımlanır. Sonuçlar tanı çizelgeleri ile karşılaştırılabileceği gibi veritabanları ile de analiz edilebilir.

1960 ve 1970 yılları arasında birçok sistem minyatürize edilmiş ve tanı amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda API (Biomerieux), Enterotube (Becton-Dickinson), Minitek (BBL Microbiology), Crystal ID (Bacto Laboratories), MicroID (Remel), RapID (Rapid), Biolog (Biolog Systems) ve Vitek (Biomerieux Diagnostics) gibi çeşitli minyatürize ticari tanı sistemleri üretilmiştir. Bu yöntemler, önceleri enterik bakterileri (*Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter* vb.) tanımlamak için tasarlanmışken daha sonraları fermentatif olmayan bakteriler, gram pozitifler, anaeroblar ve mayaların identifikasyon ve antibiyogramlarını yapabilecek şekilde dizayn edilmişlerdir.



Şekil 13:Vitek-2 Kart

Bu sistemlerde kullanılan test kartları, değişik büyüklükte ve antibiyotik veya identifikasyon substratları içeren değişik sayıda mikro kuyucuk içerirler. Plastik kartların her gözünde farklı ayıracılar yer alır. Kültürün sıvısı plastik kartların her bir gözünün vakum dairesinden verilmekte ve kart bir inkübatöre kaldırılarak 4-12 saat inkübasyona alınmaktadır. Otomatik yöntemlerde, sistem belirli sürelerle her bir kartı taramakta ve renk değişimi veya gaz oluşumunu her bir göz için veritabanı ile kıyaslamaktadır.

İlk karşılaştırmalı analizlerin çoğu klinik örneklerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Minyatürize diagnostik sistemlerin kriterlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan ilk çalışmalarda, minyatür sistemlerin geleneksel yöntemlerden daha hızlı, daha doğru ve daha ucuz oldukları ve ayrıca insan gücünden ve çalışma alanından

tasarruf sağladıkları sonucu elde edilmiştir. Başlangıçta, hızlı tanı kitlerinin her bir gözündeki renk değişimi gözle okunup daha sonra elde edilen manuel identifikasyon kodu kullanılarak mikroorganizma tanımlanırken, son zamanlarda diagnostik tanı şirketleri kültürlerin identifikasyonlarının hızlı ve doğru yapılabilmesi için bilgisayarlı otomatik okuyucular tasarlamışlardır. Mikrobiyolojik yöntemlerin minyatürizasyonu, materyal ve zaman kazancı ile ticari mikrobiyolojiye hızlı ve kolay çalışma imkanı getirmiştir.

Geliştirilen sistemler ile özellikle rutin teşhis laboratuvarlarında kısa sürede fazla sayıda örnek çalışılabilmektedir. Ayrıca bu sistemler gelişmiş laboratuvarların çok sayıda kültür işlenmesi gereken çalışmalarında ve birçok araştırmada tercih edilir.

#### Minyatürize diagnostik sistemlerin (Vitek-2) avantajları

- Hızlı sonuç / aynı gün sonuç alma
- 6 saat içinde %80 lik sonuç alma oranı
- Bakteri süspansiyonu oluşturma dışında kullanıcı müdahalesi olmayan
- Direnç fenotipleri hakkında yorum yapma ve en yakın fenotipi belirtme özelliği
- El değmeden otomatik olarak kart dolumu
- Doğru antibiyotik direnç fenotipinin tesbiti
  - Geniş MİK aralığı ile sağlar
  - Antibiyotik direnç gelişiminin engellenmesine yardımcı olur
  - VITEK-2 ve E-test sinerjik kullanımı ile
    - Test edilmesi güç olan, yavaş üreyen organizmaların duyarlılık testini sağlar. E-test klinisyenlere gerektiğinde daha fazla bilgi sağlamak için çok çeşitli minimum inhibitör konsantrasyonları içerir.
- Yeni uzaktan erişim özellikleri
  - Yazılım güncellemelerinin kolaylığı



Şekil 14:Vitek-2 Cihazı

## 5.BULGULAR

Çalışmamızda 2015-2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi yoğun bakımlarında alınmış olan 1254 gram negatif bakteri üremesi saptanmış ETA ve BAL örneğinin etkenleri ve etkenlere yönelik antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı incelenmiştir.

### 2015 Yılı Örneklerin Dağılımı

2015 yılı yoğun bakım ünitesinden gelen ETA ve BAL örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre en sık saptanan gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter'i* sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izlemiştir. Tablo-2'de saptana gram negatif bakteriler ve oranları verilmiştir. Buna göre bir diğer non-fermentatif gram negatif bakteri olan *Stenotrophomonas maltophilia* dördüncü sıradadır. *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas putida*, *Serratia marcescens*'de daha az oranda saptanan gram negatif etkenler arasındadır.

Tablo 21: Yıl = 2015 Etkenler

| Etken                          | Sayı | Yüzde |
|--------------------------------|------|-------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 77   | %44,3 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 1    | %0,6  |
| <i>Escherichia coli</i>        | 8    | %4,6  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 31   | %17,8 |

|                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Proteus mirabilis</i>            | 10         | %5,7        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 29         | %16,7       |
| <i>Pseudomonas putida</i>           | 1          | %0,6        |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 4          | %2,3        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 13         | %7,5        |
| <b>Total</b>                        | <b>174</b> | <b>%100</b> |

### 2016 Yılı Örneklerin Dağılımı

2016 yılı yoğun bakım ünitesinden gelen ETA ve BAL örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre en sık saptanan gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter*'i 2015 yılından farklı olarak 2. sırada *Pseudomonas aeruginosa* ve 3. sırada *Klebsiella pneumoniae* izlemiştir.

Tablo-3'de saptanan gram negatif bakteriler ve oranları verilmiştir. Buna göre bir diğer non-fermentatif gram negatif bakteri olan *Stenotrophomonas maltophilia* dördüncü sıradadır fakat 2015'deki tüm örnekler arasındaki oranı azalmıştır. *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter lwoffii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*'de daha az oranda saptanan gram negatif etkenler arasındadır.

Tablo 22: Yıl = 2016 Etkenler

| Etken                          | Sayı | Yüzde |
|--------------------------------|------|-------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 94   | %45,6 |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>   | 3    | %1,5  |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 3    | %1,5  |
| <i>Escherichia coli</i>        | 4    | %1,9  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>      | 1    | %0,5  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 36   | %17,5 |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 6    | %2,9  |
| <i>Providencia stuartii</i>    | 1    | %0,5  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 44   | %21,4 |

|                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Pseudomonas putida</i>           | 3          | %1,5        |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 4          | %1,9        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 7          | %3,4        |
| <b>Total</b>                        | <b>206</b> | <b>%100</b> |

### 2017 Yılı Örneklerin Dağılımı

2017 yılı yoğun bakım ünitesinden gelen ETA ve BAL örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre en sık saptanan gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin 2015 ve 2016'ya kıyasla oranı artmıştır. Gram negatif bakteri üremesi saptanan toplam örnek miktarında yaklaşık %30'luk bir artış söz konusudur.

*Acinetobacter*'i 2016 yılından farklı olarak 2. sırada *Klebsiella pneumoniae*(%18,1) ve 3. *Pseudomonas aeruginosa*(%14,8) sırada izlemiştir.

Tablo-4'de saptanan gram negatif bakteriler ve oranları verilmiştir. Buna göre bir diğer gram negatif bakteri olan *Escherichia coli* dördüncü sıradadır ve 2015 ve 2016'ya nazaran tüm örnekler arasındaki oranı artmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*'de daha az oranda saptanan gram negatif etkenler arasındadır.

Tablo 23:Yıl= 2017 Etkenler

| <b>Etken</b>                   | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde</b> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 136         | %50,2        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 7           | %2,6         |
| <i>Escherichia coli</i>        | 13          | %4,8         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 49          | %18,1        |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 6           | %2,2         |

|                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Providencia stuartii</i>         | 2          | %0,7        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 40         | %14,8       |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 8          | %3,0        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 10         | %3,7        |
| <b>Total</b>                        | <b>271</b> | <b>%100</b> |

### 2018 Yılı Örneklerin Dağılımı

2018 yılı yoğun bakım ünitesinden gelen ETA ve BAL örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre en sık saptanan gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin önceki yıllara kıyasla oranı azalmıştır. Gram negatif bakteri üremesi saptanan toplam örnek miktarında artış söz konusudur.

*Acinetobacter*'i %20,8 oranla 2. sırada *Pseudomonas aeruginosa* ve %16,8 ile 3. sırada *Klebsiella pneumoniae* izlemiştir.

Tablo-5'de saptanan gram negatif bakteriler ve oranları verilmiştir. Buna göre bir diğer gram negatif bakteri olan *Escherichia coli* dördüncü sıradadır ve *Escherichia coli*'yi *Stenotrophomonas maltophilia* takip etmektedir. *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter lwoffii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*'de daha az oranda saptanan gram negatif etkenler olmuşlardır.

Tablo 24: Yıl = 2018 Etkenler

| <b>Etken</b>                   | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde</b> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 130         | %43,6        |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>   | 1           | %0,3         |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 3           | %1,0         |
| <i>Escherichia coli</i>        | 16          | %5,4         |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>      | 3           | %1,0         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 50          | %16,8        |

|                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Proteus mirabilis</i>            | 5          | %1,7        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 62         | %20,8       |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 13         | %4,4        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 15         | %5,0        |
| <b>Total</b>                        | <b>298</b> | <b>%100</b> |

### 2019 Yılı Örneklerin Dağılımı

2019 yılı yoğun bakım ünitesinden gelen ETA ve BAL örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre en sık saptanan gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* olarak belirlenmiştir. Gram negatif bakteri üremesi saptanan örnek sayısında artış söz konusudur. Bu örneklerin %50,8'i *Acinetobacter baumannii*'dir.

*Acinetobacter*'i %20,3 oranla 2. sırada *Klebsiella pneumoniae* ve %17,7 ile *Pseudomonas aeruginosa* 3. sırada izlemiştir.

Tablo-6'da saptanan gram negatif bakteriler ve oranları verilmiştir. Önceki yıllara göre sıralaması değişmemiş olmasına rağmen örnekler içindeki oranı azalan *Escherichia coli* dördüncü sıradadır ve *Escherichia coli*'yi *Stenotrophomonas maltophilia* takip etmektedir. *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*'de daha az oranda saptanan gram negatif etkenler olmuşlardır.

Tablo 25:Yıl = 2019 Etkenler

| <b>Etken</b>                   | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde</b> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 155         | %50,8        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 1           | %0,3         |
| <i>Escherichia coli</i>        | 13          | %4,3         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 62          | %20,3        |

|                                     |            |             |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Proteus mirabilis</i>            | 6          | %2,0        |
| <i>Providencia stuartii</i>         | 3          | %1,0        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 54         | %17,7       |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 3          | %1,0        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 8          | %2,6        |
| <b>Total</b>                        | <b>305</b> | <b>%100</b> |

### 5 Yıllık Süreçte Etkenlerin Dağılımı

ETA ve BAL örneklerinde üreyen gram negatif bakterilerin sayısını ve yüzdesini bilmek ampirik başlanabilecek antibiyotikleri ve dolayısıyla klinik yanıtı etkileceğinden dolayı önemlidir. Verilerin güncel olması bölgesel dağılımın bilinmesi ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nin 2015-2019 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde gram negatif bakteri üremesi saptanan ETA ve BAL örneklerindeki etken dağılımı tablo-7'de verilmiştir. *Acinetobacter baumannii*, 592 (%45,7) ile ilk sıradadır. Beş yıllık ayrı ayrı yapılan analizlerde de en sık etken her seferinde *Acinetobacter baumannii* olarak bulunmuştur. İkinci sırada yıllara göre farklılık olması nedeniyle 1 örnek farkla *Pseudomonas aeruginosa* 229 (%17,7) vardır. *Pseudomonas aeruginosa*'yı 228 (%17,6) örnekle *Klebsiella pneumoniae* izlemektedir.

Tablo 26:Etkenlerin 5 Yıllık Dağılımı

| <b>Etken</b>                   | <b>Toplam</b> |
|--------------------------------|---------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 592 (%45,7)   |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 15 (%1,2)     |
| <i>Escherichia coli</i>        | 54 (%4,2)     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 228 (%17,6)   |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 33 (%2,6)     |
| <i>Providencia stuartii</i>    | 6 (%0,5)      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 229 (%17,7)   |

|                                     |               |
|-------------------------------------|---------------|
| <i>Serratia marcescens</i>          | 32 (%2,5)     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 53 (%4,1)     |
| Toplam                              | 1294 (%100,0) |

*Escherichia coli*, 54 (%4,2) ile 4. sırada üreme saptanan bakteri olmuştur. Bunu sırasıyla 53 (%4,1) ile *Stenotrophomonas maltophilia* ve 32 (%2,5) ile *Serratia marcescens* izlemektedir.

### Yoğun Bakımların Etken Dağılımı

Tablo 27:Yoğun Bakımların Etken Dağılımı

\* AYB;Anestezi Yoğun Bakım, CYB;Cerrahi Yoğun Bakım, DYB;Dahiliye Yoğun Bakım, KYB;Koroner Yoğun Bakım, ÇYB;Çocuk Yoğun Bakım

| Etken                                 | AYB          | CYB         | DYB          | KYB        | ÇYB       | TOPLAM        |
|---------------------------------------|--------------|-------------|--------------|------------|-----------|---------------|
| <b><i>Acinetobacter baumannii</i></b> | 450<br>%76,0 | 37<br>%6,3  | 103<br>%17,4 | 2<br>%0,3  | 0<br>%0,0 | 592<br>%100,0 |
| <b><i>Enterobacter aerogenes</i></b>  | 9<br>%60,0   | 2<br>%13,3% | 3<br>%20,0%  | 0<br>%0,0% | 1<br>%6,7 | 15<br>%100,0% |
| <b><i>Escherichia coli</i></b>        | 39<br>%72,2  | 7<br>%13,0  | 6<br>%11,1   | 2<br>%3,7  | 0<br>%0,0 | 54<br>%100,0  |
| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>   | 166<br>%72,8 | 19<br>%8,3  | 42<br>%18,4  | 1<br>%0,4  | 0<br>%0,0 | 228<br>%100,0 |
| <b><i>Proteus mirabilis</i></b>       | 33<br>%100,  | 0<br>%0,0   | 0<br>%0,0    | 0<br>%0,0  | 0<br>%0,0 | 33<br>%100,0  |
| <b><i>Providencia stuartii</i></b>    | 6<br>%100,   | 0<br>%0,0%  | 0<br>%0,0%   | 0<br>%0,0% | 0<br>%0,0 | 6<br>%100,0   |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>  | 185<br>%80,8 | 22<br>%9,6  | 19<br>%8,3   | 0<br>%0,0  | 3<br>%1,3 | 229<br>%100,0 |
| <b><i>Serratia marcescens</i></b>     | 24<br>%75,0  | 3<br>%9,4   | 4<br>%12,5   | 1<br>%3,1  | 0<br>%0,0 | 32<br>%100,0  |

|                                            |              |            |              |           |           |                |
|--------------------------------------------|--------------|------------|--------------|-----------|-----------|----------------|
| <b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b> | 39<br>%73,6  | 4<br>%7,5  | 9<br>%17,0   | 1<br>%1,9 | 0<br>%0,0 | 53<br>%100,0   |
| <b>Toplam</b>                              | 963<br>%74,4 | 94<br>%7,3 | 186<br>%14,4 | 7<br>%0,5 | 4<br>%0,3 | 1294<br>%100,0 |

Yoğun bakımların etken dağılımını gösteren tablo-8'ye göre, toplamda 5 yıllık araştırma süresinde ETA ve BAL örneklerinde en sık saptanan etken *Acinetobacter baumannii*'dir. *Acinetobacter baumannii*, %76(450/592) oranla en fazla Anestezi Yoğun Bakım(AYB) ünitesinden alınan örneklerde saptanmıştır. İkinci sırada %17,4(103) ile Dahiliye Yoğun Bakım ve üçüncü sırada %6,3(37) oranla Cerrahi Yoğun Bakım üniteleri bulunmaktadır.

*Pseudomonas aeruginosa*; ikinci en sık identifiye edilen bakteri olmuştur. *Pseudomonas aeruginosa* 185(%80,8) örnekle en fazla Anestezi Yoğun Bakım(AYB) ünitesinde saptanmıştır. 22(%9,6) Cerrahi Yoğun Bakım'da(CYB) ve 3. Sıklıkla 19(%8,3) örnekle Dahiliye Yoğun Bakım'da (DYB) üreme saptanmıştır.

*Klebsiella pneumoniae*, ETA ve BAL örneklerinde 5 yıllık süreçte izole edilen 3. Sıklıkta gram negatif bakteri olmuştur. İzole edilen *Klebsiella pneumoniae*'nin en sık saptandığı ünite 166(%72,8) tane ile Anestezi Yoğun Bakım(AYB) ünitesidir. *Klebsiella pneumoniae* izolatları ikinci sırada 42(%18,4) ile Dahiliye Yoğun Bakım(DYB) ünitesinden alınan örneklerde saptanmıştır. 19(%8,3) sayıyla Cerrahi Yoğun Bakım(CYB) *Klebsiella pneumoniae* açısından oranın ve riskin daha az olduğu 3. Sıradaki yoğun bakım ünitesidir.

5 yıllık süreçte 4. Sıklıkla saptanan bakteri olan *Escherichia coli* de diğer bakteriler gibi 39(%72,2) ile en sık Anestezi Yoğun Bakım(AYB) ünitesinde saptanmıştır. 5. Sıradaki *Stenotrophomonas maltophilia*'da 39(%73,6) ile Anestezi Yoğun Bakım(AYB) ünitesi bu bakterinin en sık saptandığı yoğun bakım olmuştur.

Toplamda 2015-2019 yılları arasında;1294 üremenin

- 963(%74,4)'ü AYB;Anestezi Yoğun Bakım
- 186(%14,4) Dahiliye Yoğun Bakım(DYB)
- 94(%7,3) Cerrahi Yoğun Bakım(CYB)
- 7(%0,5) Koroner Yoğun Bakım(KYB)
- 4(%0,3) Çocuk Yoğun Bakım(ÇYB) şeklinde dağılım olmuştur.

### ***Acinetobacter baumannii* Antibiyotik Duyarlılıkları**

*A. baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotikler karbapenemler, sulbaktam, polimiksinler ve aminoglikozidlerdir. Kinolonlar ilk seçenek ajan değil, tedavide alternatiflerdir. Kinolon duyarlılıklarının yıllara göre değişimi tablo-9 ve 10 da verilmiştir.

Tablo 28:*Acinetobacter baumannii* Siprofloksasin Duyarlılığı Yıllara Göre

| Yıl   | Duyarlı | Dirençli    | Total |
|-------|---------|-------------|-------|
| 2015  | 1       | 71          | 72    |
| 2016  | 2       | 91          | 93    |
| 2017  | 5       | 127         | 132   |
| 2018  | 3       | 123         | 126   |
| 2019  | 5       | 146         | 151   |
| Total | 16      | 558(%97,21) | 574   |

Tablo 29:*Acinetobacter baumannii* Levofloksasin Duyarlılığı Yıllara Göre

| Yıl  | Duyarlı | Dirençli | Total |
|------|---------|----------|-------|
| 2015 | 5       | 50       | 55    |
| 2016 | 2       | 59       | 61    |
| 2017 | 3       | 107      | 110   |
| 2018 | 2       | 84       | 86    |
| 2019 | 3       | 96       | 99    |

|              |           |                    |            |
|--------------|-----------|--------------------|------------|
| <b>Total</b> | <b>15</b> | <b>396(%96,35)</b> | <b>411</b> |
|--------------|-----------|--------------------|------------|

Kinolonlar *Acinetobacter baumannii* tedavisinde kombinasyonlara çoklu ilaç direnci (MDR) varlığında eklenebilen alternatif tedavi seçenekleridirler. Tüm kinolonlara direnç olması durumundaysa Pan Drug Resistance (PDR)'dan söz edilir ve kinolonla tedavi seçeneği olmaktan çıkar. *Acinetobacter baumannii* 'nin yıllara göre kinolon duyarlılıklarında belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

Gentamisin ve amikasin *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında özellikle yoğun bakım hastalarında MDR mikroorganizma ile bulaş riski fazla olması nedeniyle öncelikli kombinasyon tedavilerinde tercih edilen aminoglikozit antibiyotik grubu üyeleridirler. 5 yıllık süreçte amikasin ve gentamisi duyarlılıkları tablo-11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo 30:*Acinetobacter baumannii* Gentamisin Duyarlılığı Yıllara Göre

| <b>Yıl</b>   | <b>Duyarlı</b> | <b>Dirençli</b>    | <b>Total</b> |
|--------------|----------------|--------------------|--------------|
| <b>2015</b>  | <b>28</b>      | <b>48</b>          | <b>76</b>    |
| <b>2016</b>  | <b>53</b>      | <b>36</b>          | <b>89</b>    |
| <b>2017</b>  | <b>62</b>      | <b>72</b>          | <b>134</b>   |
| <b>2018</b>  | <b>22</b>      | <b>107</b>         | <b>129</b>   |
| <b>2019</b>  | <b>18</b>      | <b>127</b>         | <b>145</b>   |
| <b>Total</b> | <b>183</b>     | <b>390(%68,06)</b> | <b>573</b>   |

Tablo 31:*Acinetobacter baumannii* Amikasin Duyarlılığı Yıllara Göre

| <b>Yıl</b>  | <b>Duyarlı</b> | <b>Dirençli</b> | <b>Total</b> |
|-------------|----------------|-----------------|--------------|
| <b>2015</b> | <b>27</b>      | <b>45</b>       | <b>72</b>    |
| <b>2016</b> | <b>49</b>      | <b>40</b>       | <b>89</b>    |
| <b>2017</b> | <b>58</b>      | <b>77</b>       | <b>135</b>   |
| <b>2018</b> | <b>50</b>      | <b>80</b>       | <b>130</b>   |
| <b>2019</b> | <b>50</b>      | <b>99</b>       | <b>149</b>   |

|              |            |                   |            |
|--------------|------------|-------------------|------------|
| <b>Total</b> | <b>234</b> | <b>341(%59,3)</b> | <b>575</b> |
|--------------|------------|-------------------|------------|

*Acinetobacter baumannii* için gentamisin direnç sayısının ve oranının yıllara göre arttığı amikasinde ise major bir değişim olmadığı sonucuna varılabilir. Toplam 5 yıl analiz edildiğinde de gentamisin direnç sayısı ve oranının fazla olduğu göze çarpmaktadır. Bunun sebebi XDR *Acinetobacter Baumannii* sayısının MDR sayısında az olması ve amikasine duyarlı izolatların MDR olabileceğidir.

*Acinetobacter baumannii*'nin karbapenem duyarlılığı MDR varlığını tespit için önem arz etmektedir. Tablo 13 ve 14 'de imipenem ve meropenem duyarlılıkları verilmiştir.

Tablo 32: *Acinetobacter baumannii* İmipenem Duyarlılığı Yıllara Göre

| <b>Yıl</b>     | <b>Duyarlı</b> | <b>Dirençli</b>   | <b>Total</b> |
|----------------|----------------|-------------------|--------------|
| <b>2015,00</b> | <b>0</b>       | <b>64</b>         | <b>64</b>    |
| <b>2016,00</b> | <b>3</b>       | <b>67</b>         | <b>70</b>    |
| <b>2017,00</b> | <b>3</b>       | <b>120</b>        | <b>123</b>   |
| <b>2018,00</b> | <b>4</b>       | <b>112</b>        | <b>116</b>   |
| <b>2019,00</b> | <b>3</b>       | <b>137</b>        | <b>140</b>   |
| <b>Total</b>   | <b>13</b>      | <b>500(97,46)</b> | <b>513</b>   |

Tablo 33: *Acinetobacter baumannii* Meropenem Duyarlılığı Yıllara Göre

| <b>Yıl</b>     | <b>Duyarlı</b> | <b>Dirençli</b>    | <b>Total</b> |
|----------------|----------------|--------------------|--------------|
| <b>2015,00</b> | <b>1</b>       | <b>75</b>          | <b>77</b>    |
| <b>2016,00</b> | <b>1</b>       | <b>91</b>          | <b>94</b>    |
| <b>2017,00</b> | <b>3</b>       | <b>131</b>         | <b>136</b>   |
| <b>2018,00</b> | <b>4</b>       | <b>125</b>         | <b>130</b>   |
| <b>2019,00</b> | <b>4</b>       | <b>150</b>         | <b>155</b>   |
| <b>Total</b>   | <b>13</b>      | <b>572(%96,62)</b> | <b>592</b>   |

*Acinetobacter baumannii* imipenem ve meropenem duyarlılığının yıllar içinde değişimine baktığımızda sayısal ve oransal net bir fark bulunmamaktadır. Yoğun bakım ünitesi ETA ve BAL örneklerine ait izolatların karbapenem duyarlılıkları düşüktür. Bu nedenle tedavide yoğun bakım ünitelerinde yaygın ampirik karbapenem kullanımından önce tekrar düşünmek gerekir.

Tigesiklin, tetrasiklin antibiyotik grubu içinde en geniş spektrumlu ve gram negatiflere en etkin parenteral kullanılan antibiyotiktir. MDR varlığında klinisyenlerce tercih edilen kombinasyonlar içindedir.

Tablo 34:*Acinetobacter baumannii* Tigesiklin Duyarlılığı Yıllara Göre

| Yıl     | Duyarlı | Dirençli   | Total |
|---------|---------|------------|-------|
| 2015,00 | 51      | 6          | 57    |
| 2016,00 | 56      | 3          | 59    |
| 2017,00 | 130     | 3          | 133   |
| 2018,00 | 121     | 5          | 127   |
| 2019,00 | 137     | 17         | 154   |
| Total   | 465     | 64(%12,09) | 529   |

Tigesiklin duyarlılığı *Acinetobacter baumannii* için yıllara göre major değişiklik göstermemiştir. Fakat 2019 yılında dirençli izolat sayısının arttığı ve toplam izolat sayısına göre maximuma ulaştığı söylenebilir.

Tablo 35:*Acinetobacter baumannii* Kolistin Duyarlılığı Yıllara Göre

| Yıl     | Duyarlı | Dirençli | Total |
|---------|---------|----------|-------|
| 2015,00 | 65      | 1        | 77    |
| 2016,00 | 84      | 1        | 94    |
| 2017,00 | 119     | 1        | 136   |

|         |     |         |     |
|---------|-----|---------|-----|
| 2018,00 | 104 | 1       | 130 |
| 2019,00 | 116 | 1       | 155 |
|         | 488 | 5(0,84) | 592 |

Kolistin, halen *Acinetobacter baumannii* 'ye elimizdeki en etkili antibiyotik konumundadır. Her yıl 1 XDR izolat dışında tüm izolatlar kolistin duyarlıdır.

### ***Pseudomonas aeruginosa* Antibiyotik Duyarlılıkları**

*Pseudomonas aeruginosa*, çalışmamızda 2. Sıklıkla tespit edilen bakteri olmuştur bu nedenle antibiyotik duyarlılıkları önem taşımaktadır. Tablo-17'de duyarlılıklar verilmiştir.

Tablo 36:*Pseudomonas aeruginosa* Antibiyotik Duyarlılıkları

\*CİP:siprofloksasin, COL:kolistin, GN:gentamisin, MEM:meropenem, CRO:seftriakson, İMP:imipenem, CAZ:seftazidim, AK:amikasin

|          | FEP           | CAZ            | CİP            | CO        | AK             | GN            | MEM            | İMP           |
|----------|---------------|----------------|----------------|-----------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| Duyarlı  | 136           | 131            | 139            | 126       | 170            | 132           | 125            | 103           |
| Dirençli | 63<br>(%31,6) | 91<br>(%40,99) | 75<br>(%35,04) | 0<br>(%0) | 38<br>(%18,26) | 61<br>(%31,6) | 86<br>(%40,75) | 83<br>(44,62) |
| Toplam   | 199           | 222            | 214            | 126       | 208            | 193           | 211            | 186           |

*Pseudomonas aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu antibiyotik *Acinetobacter baumannii* gibi kolistin olmuştur. İmipenem ve meropenem duyarlılıkları yakın sayıdadır. Amikasin duyarlılığı gentamisinden daha fazladır. Tigesikline intrinsek direnç mevcuttur bu nedenle değerlendirilmemiştir.

### ***Klebsiella pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılıkları**

*Klebsiella pneumoniae*, çalışmamız sonucu üçüncü sıklıkta tespit edilen gram negatif bakteri olmuştur. İzolatların en az dirençli olduğu antibiyotikler tigesiklin ve kolistindir. Meropenem amikasin ve gentamisin duyarlılık sayıları benzerdir. Kinolon direnci daha sık saptanmıştır.

Tablo-18'de *Klebsiella pneumoniae* antibiyotik duyarlılıkları verilmiştir.

Tablo 37: *Klebsiella pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılıkları

\*CİP:siprofloksasin, COL:kolistin, TG :tigesiklin, GN:gentamisin, MEM:meropenem, CRO:seftriakson, AK:amikasin

|                 | <b>CİP</b>     | <b>COL</b>     | <b>TG</b>     | <b>AK</b>      | <b>GN</b>     | <b>MEM</b>     | <b>CRO</b>      |
|-----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|
| <b>Duyarlı</b>  | 73             | 134            | 155           | 141            | 119           | 103            | 48              |
| <b>Dirençli</b> | 142<br>(66,04) | 23<br>(%14,64) | 36<br>(18,36) | 52<br>(%27,08) | 96<br>(44,65) | 114<br>(%52,5) | 156<br>(%76,47) |
| <b>Toplam</b>   | 215            | 157            | 196           | 192            | 215           | 217            | 204             |

### ***Escherichia coli* Antibiyotik Duyarlılıkları**

*Escherichia coli*, ETA ve BAL örneklerinde daha nadir karşımıza çıkan gram negatif bakteridir. Genellikle üriner sistem enfeksiyonu sonrası oluşan ürosepsislerde tesbit edilir.

Tablo 38: *Escherichia coli* Antibiyotik Duyarlılıkları

\*CİP:siprofloksasin, GN:gentamisin, MEM:meropenem, CRO:seftriakson, AK:amikasin,AMC:amoksisilin-klavulonikasıit

|  | <b>CİP</b> | <b>AMC</b> | <b>CRO</b> | <b>AK</b> | <b>GN</b> | <b>MEM</b> |
|--|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
|--|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|

|                 |                |             |               |              |              |              |
|-----------------|----------------|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Duyarlı</b>  | 24             | 6           | 16            | 38           | 27           | 41           |
| <b>Dirençli</b> | 25<br>(%51,02) | 34<br>(%85) | 26<br>(%61,9) | 3<br>(%7,31) | 19<br>(41,3) | 7<br>(14,58) |
| <b>Toplam</b>   | 49             | 40          | 42            | 41           | 46           | 48           |

### ***Stenotrophomonas maltophilia*'da Antibiyotik Duyarlılıkları**

*Stenotrophomonas maltophilia* için EUCAST'de sadece SXT(trimetoprim-sülfametaksazol) için sınır değeri bulunmaktadır. Çalışmamızda beş yıllık süreçte saptanan 53 *Stenotrophomonas maltophilia*'dan yalnızca 1 tanesi SXT dirençlidir.

## 6.TARTIŞMA

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2019 yılları arasında yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan alınan ETA ve BAL örneklerindeki 1294 gram negatif bakteri üremesinin retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* 592 (%45,7) üremeye en sık etken olarak tanımlanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*, çalışmamızda 2. sıklıkta tespit edilen bakteri olmuştur. *Klebsiella pneumoniae*, çalışmamız sonucu üçüncü sıklıkta tespit edilen gram negatif bakteri olmuştur. *Escherichia coli*, ETA ve BAL örneklerinde daha nadir karşımıza çıkan gram negatif bakteridir. Genellikle üriner sistem enfeksiyonu sonrası oluşan ürosepsislerde tesbit edilir. Çalışmamızda 4. sıklıkta tesbit edilmiştir. Beşinci sıradaki *Stenotrophomonas maltophilia* için EUCAST'de sadece SXT(trimetoprim-sülfametaksazol) için sınır değeri bulunmaktadır. Çalışmamızda beş yıllık süreçte saptanan 53 *Stenotrophomonas maltophilia*'dan yalnızca 1 tanesi SXT dirençlidir.

Kinolonlar *Acinetobacter baumannii* tedavisinde kombinasyonlara çoklu ilaç direnci (MDR) varlığında eklenebilen alternatif tedavi seçenekleridirler. Tüm kinolonlara direnç olması durumundaysa Extended Drug Resistance (XDR)'dan söz edilir ve kinolonla tedavi seçeneği olmaktan çıkar. Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii*'nin yıllara göre kinolon duyarlılıklarında belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Siprofloksasin ve levofloksasin *Acinetobacter baumannii* için direnç oranları sırasıyla %97,21 ve %96,35 olarak saptanmıştır. bu sonuçlar ışığında hastanemiz yoğun bakım ünitesi VIP pnömoni ampirik tedavisinde kinolonların kullanımı uygun olmayacaktır. Kombinasyon tedavilerindeki yeri de kinolonlar için tartışmalıdır.

*Acinetobacter baumannii*'nin çalışmamızda imipenem ve meropenem duyarlılığının yıllar içinde değişimine baktığımızda sayısal ve oransal net bir fark bulunmamaktadır. Yoğun bakım ünitesi ETA ve BAL örneklerine ait izolatların karbapenem duyarlılıkları düşüktür. İmipenem ve meropenem için direnç yüzdeleri sırasıyla %97,46 ve %96,62 olarak saptanmıştır. Bu nedenle tedavide yoğun bakım ünitelerinde yaygın ampirik karbapenem kullanımından önce tekrar düşünmek gerekir.

Antimikrobiyallere direnç primer veya sekonder olabilir. Bu denli yüksek karbapenem direnci saptanıyor olması aklımıza primer direncin bunu açıklamaya daha uygun olduğu sonucunu getirir. Dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon enfeksiyon sonrası direnç gelişiminden daha iyi durumu açıklamaktadır.

Tigesiklin ve kolistin *Acinetobacter baumannii*'ye çalışmamızda en etkin antibiyotikler olarak saptanmıştır. Tigesiklin, tetrasiklin antibiyotik grubu içinde en geniş spektrumlu ve gram negatiflere en etkin parenteral kullanılan antibiyotiktir. Çalışmamızda %12,09 direnç oranı ile *Acinetobacter baumannii*'ye etkili ve MDR mikroorganizmalar için en iyi seçeneklerden biridir. Kolistin direnç oranı çalışmamızda 0.84 olarak bulunmuştur ve *Acinetobacter baumannii* tedavisinde vazgeçilmez ajan olmuştur.

MDR varlığında klinisyenlerce tercih edilen kombinasyonlar içinde aminoglikozitler önemli pay almaktadırlar. Gentamisin ve amikasin *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında özellikle yoğun bakım hastalarında MDR mikroorganizma ile bulaş riski fazla olması nedeniyle öncelikli kombinasyon tedavilerinde tercih edilen aminoglikozit antibiyotik grubu üyeleridirler. 5 yıllık süreçte *Acinetobacter baumannii* için amikasin ve gentamisin direnç oranları sırasıyla %59,3 ve %68,06 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında aminoglikozitler alternatif kombinasyon tedavilerinde ilk akla gelen antibiyotik grubu olmaya devam etmektedirler.

MDR (Çoklu İlaç Direnci), üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride en az bir ajana edinilmiş duyarlılık olarak tanımlanır.

XDR (Yaygın İlaç Direnci), iki veya daha az antimikrobiyal kategorinin tümü hariç en az bir ajana duyarlı olmama olarak tanımlanmıştır (yani, bakteri izolatları yalnızca bir veya iki kategoriye duyarlı kalır).

PDR (Tüm İlaç Direnci), tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara duyarlı olmama olarak tanımlanır.

| <b>Antimikrobiyal Kategori</b>       | <b>Antimikrobiyal Ajanlar</b> |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| Aminoglikozitler                     | Gentamisin, Amikasin          |
| Karbapenemler                        | İmipenem, Meropenem           |
| Sefalosporinler                      | Seftazidim, Sefepim           |
| Kinolonlar                           | Siprofloksasin, Levofloksasin |
| Penisilin-Betalaktamaz İnhibitörleri | Piperasilin-Tazobaktam,       |
| Monobaktamlar                        | Aztreonam                     |
| Polimiksinler                        | Kolistin                      |

Bu tanımlar ışığında çalışmamızda saptanan duyarlılık oranlarını değerlendirdiğimizde PDR bir tane *Acinetobacter baumannii* izolatı mevcuttur. Bu izolat kolistin ve tigesiklin dahil tüm ajanlara dirençli bulunmuştur. XDR tanımına uygun

izolatların duyarlı olduğu antibiyotik grupları polimiksinler tigesiklin ve aminoglikozitlerdir. Çalışmamızda XDR oranı %59,3 olarak saptamıştır. MDR *Acinetobacter baumannii* yüzdesi %40,7 olarak tespit edilmiştir. Sonuçları değerlendirdiğimizde yoğun bakım VİP enfeksiyon etkenlerinde en yaygın olan *Acinetobacter baumannii* izolatlarının XDR oranının anlamlı şekilde MDR'den fazla olduğu ve ampirik tedavi yaklaşımlarının bu sonuçlar ışığında güncellenmesi ve alternatif tedavi rejimlerinin oluşturulması gerekliliği kabul edilmelidir.

*Klebsiella pneumoniae* izolatlarının duyarlılık sonuçlarına göre XDR oranının %41, MDR'nin %57 olduğu tesbit edilmiştir. PDR izolat oranı %2 bulunmuştur. *Acinetobacter baumannii* ile karşılaştırıldığında MDR'nin daha baskın olduğu görülmüştür. *Klebsiella pneumoniae* GSBL pozitif izolat yüzdesi %76 tesbit edilen çalışmada karbapenem duyarlılık oranı %47,5'dir.

*Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlılık profilini incelediğimizde kolistin dirençli izolat saptanmadığını görüyoruz. Düşük amikasin direnç oranı da (%18,26) sefalosporinlerin yüksek düzeydeki etkinlikleri de *Pseudomonas aeruginosa*'nın diğer gram negatiflerden farklı olarak MDR ve XDR yüzdelerinin düşmesine neden olmaktadır. MDR oranı %31'de kalırken XDR yüzdesi %13 olarak belirlenmiştir. Antimikrobiyallere *Pseudomonas aeruginosa*'nın diğer gram negatiflerden daha duyarlı olduğu sonucuna varılabilir.

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji anabilim dalının çalışmasında 2012-2014 tarihleri arasında üreme saptanan 1023 endotrakeal aspirat (ETA) örneği retrospektif olarak değerlendirilmiş. En sık görülen etken mikroorganizmalar ETA örneklerinde; *Acinetobacter baumannii* 208 (%61.5), *Pseudomonas spp.* 53 (%15.6), *Klebsiella pneumoniae* 20 (%5.9), *Staphylococcus aureus* 18 (%5.3), *Escherichia coli* 9 (%2.6) olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızla bakterilerin sıklık sıralamaları benzerken yüzde olarak farklılıklar mevcut. Örneğin; *Acinetobacter baumannii* oranı bizim çalışmamızda sadece gram negatif bakteriler değerlendirilmesine rağmen 592 (%45,7) olarak saptanmıştır.(12)

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi reanimasyon yoğun bakım ünitesinde 2011- 2012 yıllarında yapılan çalışmada 24 pnömoni olgusu incelenmiş. Hastalardan endotrakeal aspirat yöntemi ile alınan örneklerden izole edilen etkenler değerlendirildiğinde; olguların 18 (%75) inde tek mikroorganizma 6 (%25) inde

iki ve ikiden fazla izole edilmiş. Bu suşların 27'si (%79,4) gram-negatif bakteri 5'i (%14,7) gram pozitif bakteri, ikisi (%5.8) *Candida spp* olarak bulunmuş. Gram negatif etken olarak en sık *Acinetobacter spp.* 10(%29.4) *Acinetobacter baumannii* 6(%17.6) elde edilirken bunu *Pseudomonas aeruginosa* 4 (%11.7), *Pseudomonas spp* 4(%11.7), *Klebsiella spp* 3(%8.8) takip etmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde en sık etken ve dağılımlar saptanmıştır. (13)

Pakistan'daki ventilatör ilişkili pnömoni olan 74 hastanın, hastanenin yoğun bakım ünitesinde 48 saat kaldıktan sonra pnömoni gelişen hastaların dahil edildiği tanımlayıcı bir çalışmada en yaygın patojenler *Acinetobacter lwoffii* (% 22), *Staphylococcus aureus* (% 33) ve *Pseudomonas aeruginosa* (% 63) olarak tesbit edilmiş. Uygunsuz antibiyotik tedavisinin, patojenlerin MDR suşlarının sıklığını artırdığı ve bunun da hastalığın yol açtığı tehdidi daha da artırdığı sonucuna varılan çalışmada tanımlama/doğrulama için Vitek 2-kompakt sistemi kullanılmış. 72 hastadan %37.0'si *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* %28.0, *Acinetobacter baumannii* % 21.0 ve *Escherichia coli* %14.0 oranında tesbit edilmiş. *Acinetobacter baumannii*, ampisilin / salbaktam, piperasilin, sefuroksim aksetil, sefixim, seftriakson sefepim, aztreonam, meropenem, levofloksasin, moksifloksasin, trimetoprim'e% 100 dirençli bulunmuş. Bizim çalışmamızda da kinolon ve karbapenemlere düşük duyarlılık bu mikroorganizma için söylenebilir fakat %100 dirençten söz edilemez.(14)

Fırat Üniversitesi Hastanesinde 2017 yılında 1470 ETA örneği incelenmiş ve bunların 620'sinde üreme saptanmış. Örneklerin 307(%49.5)'sinde *Acinetobacter baumannii*, 127(%20.5)'sinde *Pseudomonas aeruginosa*, 101(%16.3)'inde *Klebsiella spp* saptanmıştır. Gram negatif suşlardaki yüksek imipenem direnci gözlenmiş. İmipenem direnci *A. baumannii*'de %97.7, *P. aeruginosa*'da %70.9 saptanmıştır. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp* suşlarında sırasıyla %2.9, %2.4, %5 oranında kolistin direnci de saptanmış. Gram negatif bakterilerdeki dağılım bizim çalışmamızla benzer sonuçlar vermiştir. *A. baumannii*'de karbapenem direnç oranları çalışmamızda imipenem ve meropenem için sırasıyla %97 ve %96 bulunmuştur. Bu çalışmayla antibiyotik duyarlılıkları karbapenem grubu için benzerdir. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* kolistin direnç oranları bizim çalışmamızda sırasıyla %0.84, %0, %14,64 olarak bulunmuştur. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının kolistin direnç oranının diğer çalışmadan belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. Diğer bakterilerdeyse bu oran daha düşüktür.(15)

2015- 2018 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) VIP tanısı konan hastalar ile yapılan çalışmada %94.3 gram negatif bakteri ve % 5.7 gram pozitif bakteri tesbit edilmiş. Mikroorganizmaların dağılımı sıklık sırasına göre %62.2'sinin *Acinetobacter spp*, %17.9 *Pseudomonas spp*, %6.6 *Klebsiella pneumoniae*, %4.7 *Staphylococcus aureus*, %3.7 *Serratia marcescens*, %2.8 *Escherichia coli*, %0.9 *Enterococcus faecium* ve % 0.9 *Stenotrophomonas maltophilia*. *Acinetobacter spp.*'ye karşı en etkili antibiyotikler; kolistin (% 96.9), tigesiklin (% 95), amikasin (% 15) ve gentamisin (% 5) olarak saptanmışlar. *Pseudomonas spp.* için en etkin antibiyotikler; kolistin (% 94.1), seftazidim (% 57.8), gentamisin (% 55.5), siprofloksasin (% 50), amikasin (% 50) olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter spp.*'ye karşı en etkili antibiyotikler; amikasin (%40,7), kolistin(%99,16) ve tigesiklin(%87,91) olarak saptanmıştır. Karbapenemlere ve kinolonlara ise direnç oranları çok yüksek bulunmuştur. *Pseudomonas spp.* için en etkin antibiyotikler bizim çalışmamızda sefepim (%68,4), seftazidim (%59,01), siprofloksasin (%64,96), kolistin (%100), amikasin (%81,74), gentamisin (%64,8), meropenem (%59,25), imipenem (55,38) şeklinde bulunmuştur. Kolistin dirençli izolat olmaması ve amikasin duyarlılığının yüksek olmasıyla sonuçlar diğer çalışmadan farklılık göstermektedir.(16)

Kayseri Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde 2014-2016 yılları arasında yapılan çalışmaya göre; 22 yataklı yoğun bakım ünitesinin ETA sonuçları incelenmiş ve izole edilen bakterilerin % 96'sı (n = 48) gram negatif bulunmuş. En yaygın olanlar *Pseudomonas aeruginosa* (% 32), bunu *Klebsiella pneumoniae* (% 24) ve *Acinetobacter baumannii* (% 22) olarak tespit edilmiş. İzolatlar en çok kolistin (% 92.6), ardından amikasin (% 65.2) ve gentamisin (% 52.2) duyarlı olarak saptanmış. Hiçbir *Enterobacteriaceae* veya *Acinetobacter* türü, kolistin'e dirençli değilmiş; bununla birlikte, *P. aeruginosa* izolatlarının % 13'ü dirençli bulunmuş. Bizim çalışmamıza kıyasla bakteri dağılımı değişiklik gösteren bu çalışmanın en etkin antibiyotik grubu benzerdir fakat *Klebsiella pneumoniae* bizim çalışmamızda kolistin direnci fazla olan bakteri türüyken bu çalışmada *Pseudomonas aeruginosa*'da kolistin direnç sıklığı fazladır. Bu bulgular ışığında bir hastanede yoğun bakım antibiyoterapisinin sonucu olarak sıklığı fazla olan bakterilerde direnç ihtimalinin arttığı sonucuna varabiliriz.(17)

Hindistan Ujjain'da tıbbi ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon altındaki hastalardan alınan 339 ETA örneğinin sonuçları incelenmiş. *Acinetobacter*

*baumannii* (47.6) her iki yoğun bakım ünitesinde ve erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı VAP vakalarında baskın izolat olarak saptanmış. Çok ilaca dirençli (MDR) *Acinetobacter*, VİP'in başlıca etkeni olmuş. Bizim çalışmamızda da saptadığımız en sık bakteri olan *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde MDR oranının XDR'den daha az olduğu sonucuna varılabilir. (18)

Bu çalışmada VİP vakalarından izole edilen *A.baumannii*, % 100 kolistin'e, % 15'i meropenem, imipenem duyarlı bulunmuş. *P.aeruginosa* izolatları kolistin için % 100 duyarlı ve imipenem ve meropenem için % 60 duyarlı saptanmış. Bizim çalışmamızdaki verilere göre ise *A.baumannii*, %0,84 kolistin dirençli saptanmış. İmipenem ve meropenem duyarlı *A.baumannii* oranları sırasıyla %3 ve %4 bulunmuş. *P.aeruginosa* kolistin için % 100 duyarlı ve imipenem ve meropenem için sırasıyla %56 ve %60 duyarlı saptanmıştır. Dolayısıyla *P.aeruginosa* için sonuçlar benzerken *A.baumannii*, antibiyotik profili farklılık göstermektedir.(19)

Bangladeş Dhaka'da 2016 yılında BIRDEM hastanesi yoğun bakım hastalarından alınan ETA örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada en çok izole mikroorganizmalar gram negatif basiller (%76.13), bunu mantarlar (%17.04) ve gram pozitif koklar (%6.81) takip etmiş. En yaygın patojenler sırasıyla *Acinetobacter spp* ardından *Klebsiella spp*, *Candida spp* ve *Pseudomonas spp* olmuştur. Gram negatif organizmalar arasında *Acinetobacter spp*, *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas spp* üçüncü kuşak sefalosporinlere ve florokinolonlara karşı oldukça dirençli (>%80) bulunmuş. Aminoglikozitlere (>% 68) ve imipenem'e (>% 60) direnç de yüksek oranlarda saptanmış. *Acinetobacter spp* ve *Klebsiella spp* tümü *Proteus* hariç kolistin'e %100 duyarlı bulunmuş. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde etken dağılımları gözlemlenmiş. Bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları ise bizim çalışmamıza nazaran daha olumlu bulunmuş. Bizim çalışmamızda hem kolistin dirençli izolatlar mevcut hem de karbapenem duyarlılığı daha düşüktür.(20)

Ağustos 2016 ile Ağustos 2017 arasında, Kahire'deki iki hastanede klinik olarak VİP olduğundan şüphelenilen yoğun bakım hastalarından endotrakeal aspirat (ETA) örneklerinin incelendiği çalışmada 50 mikrobiyolojik olarak doğrulanmış VİP vakası tanımlanmış. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella spp*, ardından *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* olmuş. *Candida spp* en izole edilmiş mantarmış. Antimikrobiyal duyarlılık profillerine göre, izolatların %40'ının çok ilaca dirençli (MDR) olduğunu göstermiş. Gram negatif bakteriler, çoğunlukla MDR

olan VİP vakalarının ana nedensel ajanlarıdır. Bizim çalışmamızda etken sıklık sıralaması farklıdır ve MDR oranı bizim çalışmamızda bu çalışmadan daha yüksektir.(21)

Uttar Pradesh’de (Hindistan) 2015 yılında yoğun bakım ETA örneklerini değerlendiren çalışmanın sonuçlarına göre gram negatif izolatlar, özellikle *Acinetobacter baumannii*, gram pozitif izolatlardan daha sık bulunmuş; %95 *Acinetobacter baumannii* izolatı karbapenemlere dirençli ve %67.6 olguda sadece kolistin, %24.3 olguda kolistin ve tigesikline ve % 8.1 olguda diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuş. Olguların % 80’inde uygun olmayan ampirik antibiyotik reçeteleri olduğu için; kültür ve duyarlılık raporundan sonra antibiyotiklerin değiştirilmesi gerekli bulunmuş. Bizim çalışmamızı yaptığımız yoğun bakım ünitelerinde de ampirik karbapenem kullanımı yaygındır fakat elde edilen veriler ışığında izolatların karbapenemlere yüksek oranda dirençli olduğu sonucuna varıldı.(22)

İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde 2008-2017 yılları arasında VİP olan yoğun bakım hastalarından alınan 569 mikroorganizmanın tanımlandığı çalışma sonuçlarına göre en sık görülen mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii* (% 33.7), *Pseudomonas aeruginosa* (% 31.6), *Klebsiella pneumoniae* (% 12) olarak bulunmuş. Sulbaktam-ampisilin, imipenem ve meropenem 2013’ten sonra önemli ölçüde direnç oranı artmış. Gram negatif bakterilerde kolistin direncinde de artış gözlenlenmiş. Bizim 5 yıllık çalışmamızda karbapenem ve kolistin direnç oranları benzerdir.(23)

Kuzey Hindistan’daki 3. basamak bir hastanenin çocuk yoğun bakım ünitesinde 2012-2014 yılları arasında yapılan çalışmaya göre *Acinetobacter* en sık izole edilen organizma (% 47) ve bunu *Pseudomonas* (% 28), *Klebsiella* (% 15), *E. coli* (% 5) ve *Enterobacter* (% 5) olarak tesbit edilmiş. Bizim çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitesindeki üreme olan toplam 3/4 örnekte *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptanmıştır.(24)

## 7. SONUÇLAR

1294 izolatın değerlendirildiği çalışmamızda, gram negatif bakteri üremesi olan ETA ve BAL örneklerinin antibiyotik duyarlılık profilleri ve yoğun bakım dağılımları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar bize farklı hastane yoğun bakım ünitelerinde farklı etkenlerin daha sık karşımıza çıkabileceğini göstermiştir. Bu farklı dağılımların sebebi olarak da kolonizasyon enfeksiyon süreci açıklayıcı olabilir.

Hastanemiz yoğun bakım ünitelerindeki VİP vakalarının etken mikroorganizma ve duyarlılık verilerini sunan çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* izolatlarının XDR oranının MDR oranından fazla olduğu saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda ampirik karbapenem kullanımının *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu düşünülen hastalarda efektif olmayacağı sonucuna varılmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının da diğer bakterilere kıyasla daha duyarlı olduğu görülmüş ve kolistin direnci saptanmamıştır. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının GSBL,XDR ve MDR oranları dikkate alındığında suşlar arası belirgin farklar ortaya çıkmaktadır. PDR oranı en yüksek mikroorganizma (%2) ile *Klebsiella pneumoniae*'dir.

Yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonlar toplum kökenli ve diğer hastane kökenli enfeksiyonlara kıyasla her zaman tedavisi daha güç ve uzun süren enfeksiyonlar olmaktadır. Bunun sebebi olarak MDR mikroorganizmalarla enfekte olunması ve konağa ait faktörler (immünsüpresyon..) gösterilebilir. MDR bakteri enfeksiyonlarına yaklaşım güncel sürveyans verileri ışığında düzenlenmelidir. Böylelikle hem maliyet-etkin hem de hedefe yönelik tedavi planlanmış olur.

Sonuç olarak, bu çalışma yoğun bakım ünitelerinde de çoklu ilaç direnci salgını tanımada aktif bir sürveyans programının önemini ve antibiyotik dirençli suşlarının ortaya çıkmasını önlemek için antimikrobiyal kullanımın gözden geçirilmesini ve bu tür enfeksiyonların bakımı için mevcut terapötik seçeneğin korunmasının önemini göstermektedir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Raoof S, Baumann MH. Critical Care Societies Collaborative. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. Crit Care Med 2014;42:228-9. 2.
2. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Executive summary: Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. Ann Am Thorac Soc 2013 ;10:S220-26. 3.
3. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a New, National Approach to Surveillance for Ventilator-Associated Events . Crit Care Med 2013; 41:2467–75. 4.
4. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 ;35:915-36
5. Yakup Tomak ,Ayşe Ertürk , Ahmet Şen, Başar Erdivanlı , Aysel Kurt. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 46, Sayı: 3, 2012 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 46, Number 3, 2012
6. CDC. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997;46(No. RR-1)
7. J Turk Soc Intens Care 2016;14:28-38 DOI: 10.4274/tybdd.30602 Yoğun Bakım Hastalarında Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması Investigation of Ventilator Associated Pneumoniae in Intensive Care Patients Hakan Tağrıkulu, Dilek Memiş, Mehmet Turan İnal, Nesrin Turan
8. Saltoğlu N. Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi ve Kontrolü Hastane Enfeksiyonları Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi No:60 Ocak 2008 s.89-103.
9. 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 Andre C. Kalil,,a Mark L. Metersky,a Michael Klompas, John Muscedere, Daniel A. Sweeney, Lucy B. Palmer, Lena M. Napolitano, Naomi P. O'Grady, John G. Bartlett, Jordi Carratalà, Ali A. El Solh, Santiago Ewig, Paul D. Fey, Thomas M. File Jr, Marcos I. Restrepo, Jason A. Roberts, Grant W. Waterer, Peggy Cruse, Shandra L. Knight, and Jan L. Brozek Clinical Infectious Diseases 2016;63(5):e61–111

10. Gökhan AYGÜN, Yalım DİKMEN, Recep ÖZTÜRK Microbiological Diagnosis Of Ventilator-Associated Pneumonia Hastane enfeksiyonları Dergisi 2005; 9: 73-81
11. Yasemin Genç, Yakup Gürkan, İpek Mumcuoğlu, Dilek Kanyılmaz, Altan Aksoy, Neriman Aksu. Analysis of Nosocomial Pneumonia and Antimicrobial Resistance of Frequently Encountered Bacterial Isolates in Intensive Care Unit Patients. Turk Hij Den Biyol Derg. 2016; 73(4): 355-364
12. Yakup Tomak, Ayşe Ertürk, Ahmet Şen, Başar Erdivanlı, Aysel Kurt. Ventilator-associated pneumonia rate and causative microorganisms in an anesthesia intensive care unit. SETB. 2012; 46(3): 115-119
13. Luyt, Charles-Edouard, Hékimian, Guillaume, Koulenti, Despoina, Chastre, Jean. Current Opinion in Critical Care: October 2018 - Volume 24 - Issue 5 - p 332-338
14. Ayşe Sağmak Tartar, Ayşe Belin Özer, Ramazan Ulu, Ayhan Akbulut. Klimik Dergisi 2018; 31(1): 56-60 / DOI: 10.5152/kd.2018.14
15. Unver E, Cikman A, Karakeçili F, Koc A, Binay U, Karavas E. Microorganisms Causing Ventilator-Associated Pneumonia And Their Antibiotic Susceptibility. ejmi. 2019; 3(3): 227-231
16. Ayşe Betül Ergül, Şerife Çetin, Yasemin Ay Altıntop, Sefika Elmas Bozdemir, Alper Özcan, Ümit Altuğ, Hasan Samsa, Yasemin Altuner Torun. Eurasian J Med. 2017 Jun; 49(2): 87–91, Published online 2017 Apr 28. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.16262
17. Pradhan, Riddhi; Singh, Suman; Modi, Chirag; Khandelwal, Vidit; Agrawal, Ramesh National Journal of Integrated Research in Medicine . Jan/Feb2017, Vol. 8 Issue 1, p48-53. 6p.
18. Ahsan, A., Barai, L., Faruq, M. O., Fatema, K., Ahmed, F., Saha, D., Saha, M., Nazneen, S., Hamid, T., & Zabeen, N. (2016). Antibiotic Resistance Pattern among Bacteria causing Ventilator Associated Pneumonia in An Intensive Care Unit of Bangladesh. Bangladesh Critical Care Journal, 4(2), 69-73.
19. Alaa M Farag, Mahmoud M Tawfick, Mostafa Y Abozeed, Emad A Shaban, Maha A Abo, Shad.
20. J Infect Dev Ctries 2020;14(2):153 161 doi:10.3855/jidc.12012
21. Hoque, MM., Khan, AA., Giti, S., Begum, M., Shourov, MMH. 2020.

22. Bacteria isolated from endotracheal aspirates and their sensitivity pattern in patients suspected of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. *Biores Comm.*6(1), 823-827. Bioresearch Communications
23. Volume 06, Issue 01, January 2020 Journal Homepage: [www.bioresearchcommunications.com](http://www.bioresearchcommunications.com) 823
24. Mishra, Ajay Kumar, et al. "Study of microbiological surveillance and antibiotic stewardship in ventilator associated pneumonia." *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol. 5, no. 27, 2016, p. 1379+. Gale OneFile: Health and Medicine, Accessed 6 June 2020.
25. Calik S, Ari A, Tekgul Z, Ozkarakas H, Genc N, Ciftci H, et al. Ventilator-Associated Pneumonia: Microbiology, Antibiotic Resistance, Changing Trends, and Clinical Implications from the 10-Year Experience of a Single Center. *EJMI* 2019;3(4):327–332.
26. Vijay, G., Mandal, A., Sankar, J. et al. Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents. *Indian J Pediatr* 85, 861–866 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2662-8>
27. Gürsel, A. (Editör). 2015. *Mikrobiyoloji*, Ankara Üniversitesi Yayınları No:449, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, Türkiye, 206 sayfa. ISBN: 978-605-136-189-5.
28. <http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/labmanua/lab2/lab2.htm>
29. <http://www.slic2.wsu.edu:82/hurlbert/micro101/pages/101lab4.html>
30. Karahan, A. G., Arıdoğan, B.C., Çakmakçı, L. 2002. "Genel Mikrobiyoloji". *Uygulama Kılavuzu*. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın No: 24. 171 s.
31. EUCAST (2016). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST document version 6.0, 2016.
32. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación

- Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J 2017; 50:
33. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial [SEPAR guidelines for nosocomial pneumonia]. Arch Bronconeumol 2011; 47: 510–520

