

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA
NOZOKOMİYAL ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ
ACİNETOBACTER ENFEKSİYONLARINDAKİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE İZOLATLARIN
GENOTİPLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şirvan ELMAS DAL
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN**

MALATYA-2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA
NOZOKOMİYAL ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ
ACİNETOBACTER ENFEKSİYONLARINDAKİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE İZOLATLARIN
GENOTİPLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şirvan ELMAS DAL
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN**

**Bu tez, İnönü üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri Birimi tarafından 2012/54
proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŐEKKÖR

Tez ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN'e, uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın ve değerli hocalarım Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR'a, Prof. Dr. Yasemin ERSOY'a, Doç. Dr. Üner KAYABAŐ'a, tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen aşamada verdikleri destek için Sayın Doç. Dr. Barıő OTLU'ya, Sayın Doç. Dr. Çiğdem KUZUCU'ya, istatistiksel analiz konusunda yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi sevgili asistan arkadaşlarım ve çalışanlarına, bu zorlu süreci birlikte yol aldığımız sevgili çalışma arkadaşlarıma ve bölümümüz hemşire ve diğer çalışanlarına, emek ve destekleri için kıymetli ve güzide aileme, benimle birlikte tezimin tamamlanması için uğraő veren sevgili abicim Dr. Ahmet Taner ELMAS'a, sevgili eşim Dr. Ertuğrul DAL'a ve bitanem, canım oğlum Mehmet Rüzgar'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Taksonomi Ve Tarihçe.....	3
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Patogenez.....	5
2.5. <i>Acinetobacter</i> Nedenli Hastane Enfeksiyonları.....	8
2.5.1. Pnömoni.....	8
2.5.2. Bakteriyemi.....	8
2.5.3. Menenjit.....	9
2.5.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	10
2.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	10
2.5.6. Diğer Enfeksiyonlar.....	10
2.6. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları.....	11
2.6.1. Beta-Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	11
2.6.1.1. Karbapenemlere Direnç Mekanizmaları.....	12
2.6.2. Aminoglikozidlere Direnç Mekanizmaları.....	13
2.6.3. Kinolonlara Direnç Mekanizmaları.....	14
2.6.4. Tetrasiklinlere Direnç Mekanizmaları.....	14
2.6.5. Kolistine Direnç Mekanizması.....	15
2.7. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarında Tedavi.....	16
2.7.1. Sulbaktam.....	17
2.7.2. Polimiksinler.....	17
2.7.3. Karbapenemler.....	19
2.7.4. Aminoglikozitler.....	20
2.7.5. Tigesiklin.....	20

2.7.6. Rifampisin.....	21
2.7.7. Antibakteriyel Ajanların Kombinasyonu.....	21
2.7.8. Gelecek Potansiyel Tedaviler.....	22
2.7.8.1. Antimikrobiyal Peptitler.....	22
2.7.8.2. Squalamin.....	22
2.8. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları İçin Kontrol ve Korunma Stratejileri.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Bakterilerin Tanımlanması.....	26
3.2. Suşların Antibiyotik Duyarlılık Profilleri.....	26
3.3. Epidemiyolojik İlişki Ve Risk Faktörlerine Ait Bilgilerin Toplanması..	27
3.4. Suşlar Arasındaki Klonal İlişkinin Araştırılması.....	27
3.5. İstatistiksel Analizler.....	29
4.BULGULAR.....	30
4.1.Vaka ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	30
4.2. Vaka grubunda <i>Acinetobacter</i> suşlarının izole edildiği örnekler.....	31
4.3. Hastaların Hastaneye Yatış Tanıları.....	32
4.4. Hastaların Geldiği Yerler.....	33
4.5. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyon Atağı Saptanmasından Önceki Dönemde Hastaların Takip Edildiği Üniteler.....	34
4.6. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyon Ataklarının Yoğun Bakım Ünitelerine Göre Dağılımı.....	34
4.7. Altta Yatan Hastalıkların Değerlendirilmesi ve Risk Faktörlerine Ait Veriler.....	35
4.8. Hastaların Cerrahi Girişimler Açısından Değerlendirilmesi.....	36
4.9. Hastaların Beslenme Şekilleri Yönünden Değerlendirilmesi.....	37
4.10. Önceki Antibiyotik Kullanımı ve Ampirik Tedavi Uygunluğu.....	37
4.11. Antibiyotik Duyarlılık Profilleri.....	38
4.12. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi.....	40
4.13. Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi.....	41

4.14. Mortalite üzerine etkili risk faktörleri.....	42
4.15. Suşlar Arasındaki Klonal İlişkinin Araştırılması.....	44
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
7. ÖZET.....	62
8. SUMMARY.....	64
9. KAYNAKLAR.....	66
10. EKLER.....	81
EK.1:HASTA FORMU.....	81
EK.2:APCHE II FORMU.....	82

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri....	5
Tablo 2. Tek bir örnek için Rep-PCR için amplifikasyon karışımı.....	28
Tablo 3. Rep-PCR için amplifikasyon şartları.....	28
Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verilerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. <i>Acinetobacter</i> üremesi saptanan klinik örneklerin dağılımı.....	31
Tablo 6. Hastane kökenli <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu ataklarının dağılımı...	32
Tablo 7. Yatış tanılarına göre vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması..	33
Tablo 8. Vaka ve kontrol gruplarına göre hastaların geldiği yerler.....	33
Tablo 9. Vaka ve kontrol grubunun <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu saptanması öncesinde takip edildikleri ünitelere dağılımı.....	34
Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarına göre hastaların <i>Acinetobacter</i> enfeksiyon tanısı aldığı dönemde takip edildikleri ünitelere dağılımı.....	35
Tablo 11. <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu için risk faktörlerinin karşılaştırılması..	36
Tablo 12. Vaka ve kontrol grubuna göre cerrahi girişimlerin karşılaştırılması.	37
Tablo 13. Vaka ve kontrol grubuna göre beslenme şeklinin karşılaştırılması..	37
Tablo 14. Vaka ve kontrol gruplarına göre önceki antibiyotik uygulamalarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 15. İzole edilen <i>Acinetobacter</i> suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.....	39
Tablo 16. İzole edilen <i>Acinetobacter</i> suşlarının kolistin ve tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri ile MİK aralıkları.....	40
Tablo 17. Hastane kökenli <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	41
Tablo 18. Hastane kökenli <i>Acinetobacter</i> gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	42
Tablo 19. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	43
Tablo 20. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Rep-PCR ürünlerinin elektroforezi ile oluşan (ar128, h96, may24, n20 nolu izolatlar) elektroferogramlar.....	44
Şekil 2. İzolatların Rep-PCR sonucu oluşan bant profilleri.....	45
Şekil 3. <i>A. baumannii</i> izolatının (benzerlik oranı %90-100 arası olarak genişletilmiş) dendogramı.....	46
Şekil 4. <i>A. baumannii</i> izolatının benzerlik matrisi.....	47
Şekil 5. <i>A. baumannii</i> izolatının “scatterplot” analizi.....	47
Şekil 6. %95 benzerlik katsayısına göre yapılan kümeleşme analizi.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi“Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation”
ÇİD	: Çoklu İlaç direnci
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
HE	: Hastane enfeksiyonu
CDC	: Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri“Centers for Disease Control and Prevention”
ESBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar “Extended-spectrum B-lactamase”
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
PBP	: Penisilin bağlayan proteinler
AK	: Amikasin
CIP	: Siprofloksasin
CRO	: Seftriakson
CTX	: Sefotaksim
FEP	: Sefepim
LEV	: Levofloksasin
MEM	: Meropenem
IPM	: İmipenem
CAZ	: Seftazidim
PRL	: Piperasilin
SXT	: Trimetoprim-sülfometoksazol
TOB	: Tobramisin
TE	: Tetrasiklin
TZP	: Piperasilin-tazobaktam
SAM	: Ampisilin-sulbaktam
CN	: Gentamisin
CLSI	: Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü “Clinical Laboratory Standard Institute”

SVK	: Santral venöz kateter
SKİKD	: Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
ÜKİ-ÜSE	: Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
cfu/ml	: Koloni oluşturan birim/mililitre
MU	: Milyon ünite
DM	: Diabetes Mellitus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KC	: Karaciğer
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SVO	: Serebrovasküler Olay

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter cinsi bakteriler; aerobik, hareketsiz, pigmentsiz, non-fermentatif ve *Moraxellaceae* familyasına ait gram negatif koko-basillerdir. Sağlıklı kişilerin genital sistem, alt gastrointestinal sistem ve üst solunum yollarında kolonize olsa da; bağışıklık sistemi düşük ve yoğun bakım ünite (YBÜ)'sinde takipli hastalarda akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku veya cerrahi alan enfeksiyonları gibi genellikle ölümlü sonuçlanan enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İkincil olarak menenjit, septisemi ve endokardite de neden olduğu bilinmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu en sık hastane kaynaklı enfeksiyon ise ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve bakteriyemidir (1).

Klinikte en sık bakteriyemi nedeni olan *Acinetobacter* türü *A. baumannii*'dir. *A. baumannii*'nin klinik seyri basit geçici bakteriyemiden %52'lere kadar çıkabilen mortaliteye yol açan fulminan septik şoka kadar değişebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar *A. baumannii*'nin, diğer *Acinetobacter* türlerine göre daha dirençli ve virülan hale gelerek hastane enfeksiyonları (HE) için bir tehdit oluşturduğunu göstermiştir (2-4). *Acinetobacter* bakteriyemisi, kontrolü ve tedavisi zor bir enfeksiyon türüdür. Bakteriyemi hastanede kalış süresinin uzaması, mortalite ve morbiditenin artması, tedavi süresinin uzaması gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. İnsidansı merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Mekanik ventilasyon ve vasküler kateterler en sık bakteriyemi kaynağıdır (3, 5). *Acinetobacter* türleri, tek patojen olarak veya birden çok etkenle beraber enfeksiyona yol açabilir. Daha önce *Acinetobacter* kolonizasyon ve enfeksiyon risk faktörlerine yönelik yapılan çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak, hastane ve YBÜ'de uzamış yatış süresi, daha

önceden YBÜ ve hastaneye yatış hikayesi, enteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin), invaziv girişimler (santral venöz kateter takılması, mekanik ventilasyon, cerrahi girişim), immünsüpresyon tespit edilmiştir (6, 7).

Geçmiş yıllarda hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonları gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak kolayca tedavi edilebilmekteyken, günümüzde aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir (3, 4). *Acinetobacter* türlerinde özellikle karbapenemlere karşı direnç giderek artmaktadır (8). Son yıllarda artış gösteren bu antibiyotik direnci özellikle YBÜ’de ağırlıklı olmak üzere hastanede yatan hastaların morbidite ve mortalitesini önemli derecede arttırmıştır (9). Çoklu ilaç direnci (ÇİD), dirence yol açan plazmidlerin, transpozonların ve integronların kazanılmasıyla ve transferiyle hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Tedavi seçenek spektrumu, hızla artan antibiyotik direncine bağlı olarak daralmaktadır. Bu yüzden *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi, birçok ülkede halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (10).

Acinetobacter türlerinin, özellikle dirençli olanlarında tedavi seçeneklerinin az olması, kolonizasyonun genelde invaziv enfeksiyona öncülük etmesi, sıklıkla salgınlara neden olması, salgınlara önlenmesinin zor ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlem alınması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma ile YBÜ’de *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişiminde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerini belirleyerek *Acinetobacter* enfeksiyonlarının oranlarını azaltmak için görüş ve önerilerde bulunmak, antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirilmesi ile tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve genotipik inceleme ile suşların klonal ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Taksonomi ve Tarihçe

Günümüzde *Acinetobacter* cinsinin üyeleri olarak tanımlanan bakteriler birçok taksonomik değişikliğe uğramıştır. İlk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilen ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilen bu bakteri günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola/Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii*'dir. Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellacea* ailesi içinde yer almaktadır (11).

Acinetobacter baumannii grup; *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 3 (*Acinetobacter pittii*) ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU (*Acinetobacter nosocomialis*) tarafından oluşturulur (12)

2.2.Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter cinsi bakteriler zorunlu aerob, gram-negatif kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat negatif ve non-fermentatif özellikte basillerdir (13). Normal laboratuvar ortamında 20°–30 °C'de ürerler. *Acinetobacter* türlerinin özellikle pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt yaymalarda gram-pozitif kok görünümünde olabileceği konusunda klinik mikrobiyologların dikkatli olmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (13). Bu

organizmalar düz, bazen mukoid, grimsi beyaz koloniler oluşturur. Çoğu *Acinetobacter* türleri daha küçük ve daha opak koloniler oluştururken, 24 saatlik inkübasyon sonrasında 1,3-3 mm'lik koloniler oluşturmasından dolayı *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleks kolonileri *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerine benzer. *Enterobacteriaceae*'dan farklı olarak *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* kompleks dışında bazı *Acinetobacter* suşları MacConkey agarda üreyemez. *Acinetobacter haemolyticus* ve diğer bazı türler *A. calcoaceticus-A. baumannii* komplekste görülmeyen bir özellik olarak koyun kanlı agarda hemoliz yaparlar (13).

2.3. Epidemiyoloji

Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *Acinetobacter* spp. özellikle de *Acinetobacter baumannii*, YBÜ'de giderek artan oranda HE'ye neden olmaktadır. Aynı zamanda antimikrobiyallere karşı kolaylıkla direnç geliştirebilmesi nedeniyle kontrolü zor epidemilere yol açabilmektedir (14). *A. baumannii*'ye atfedilen mortalitenin %7,8–23 olduğu belirtilmektedir. Bu oran bir çalışmada YBÜ için %10–43 olarak saptanmıştır (15). Salgınlara, genelde hastane personelinin eli veya solunum cihazı donanımlarının kolonizasyonunun neden olduğu düşünülse de, toplum kaynaklı mikroorganizmaların bireylerin eli yolu ile yayılması da yol açabilmektedir (16). *Acinetobacter*'e bağlı enfeksiyonun açığa çıkmasını takiben, kolonize olan hasta sayısının zaten yüksek olması nedeni ile salgını önlemek için alınacak önlemlerin yetersiz kalacağı düşünülmektedir (3). Doğada saprofit yaşayan *A. baumannii*'nin HE'de sık saptanmasının nedeni olarak düşünülen özellikleri cansız ortamlarda uzun süre yaşayabilmesi ve kuru ortamlara dayanıklı olmasıdır (14, 17). Bir çalışmada *A. baumannii* suşlarının enfekte hastanın taburculuğundan dokuz gün sonra bile hastane yatağından izole edilebildiği gösterilmiştir (18).

Ayrıca *Acinetobacter* türleri, nadir olarak özellikle tropikal ve sub-tropikal bölgelerde; eşlik eden hastalığı olan, yoğun alkol ve sigara içicilerinde toplum kökenli enfeksiyonlara yol açabilmektedir (19).

Acinetobacter enfeksiyonu gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir. (3, 20, 21)

Tablo 1. *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri.

Hastaya ait faktörler	Tedaviye ait faktörler	Çevresel faktörler
İleri yaş	İnvazif işlemler: <ul style="list-style-type: none">- Santral kateterizasyon- Mekanik ventilasyon- İdrar sondası- Trakeostomi- Enteral beslenme	Hastanede veya yoğun bakımda yatış ve süresi
Altta yatan hastalıklar: <ul style="list-style-type: none">- Diyabet- Böbrek yetmezliği- Malignite	Cerrahi işlem	Diğer hastaların kolonizasyonu
İmmüsupresyon	Antibiyotik kullanım öyküsü	
Cerrahi öyküsü	Primer enfeksiyon için uygun olmayan tedavi	
Septik şok		
Hastane kökenli pnömoni		
Travma ve yanık yaraları		
Etkene ait faktörler		
Mikroorganizmanın tipi ve virülansı		
Hastanın kolonizasyonu		
Antimikrobiyal direnç		

2.4. Patogenez

Yakın zamanlara kadar, bu mikroorganizmanın patogenezini anlamaya yönelik faktörlere odaklanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. *A.baumannii*'nin motilite, yapışma, biyofilm oluşumu ve demir edinmesine odaklanarak patogenez

karakteristikleri bir derlemede özetlenmiştir (22). Ek olarak, günümüze kadar tanımlanmış dış yüzey membran protein “outer membrane protein” (OMP), fosfolipazlar, membran polisakkarid komponentleri, penisilin bağlayıcı proteinler ve dış yüzey membran veziküllerini kapsayan virülans faktörleri tartışılmıştır. Çoğu gram negatif bakteri gibi, *A. baumannii* lipopolisakkaridi yüksek oranda immünostimülatuardır.

Lipopolisakkaridin üç komponenti arasında (lipid A, kor polisakkaridi, O antijen) lipid A, molekülün esas immün aktive edici parçasıdır. Dikkat çekecek şekilde, membran geçirgenliğini artıran ve lipopolisakkarid ekspresyonunu ortadan kaldıran lipid A biyosentetik gen mutasyonlu çok sayıda kolistin dirençli *A. baumannii* mutantı tanımlanmıştır. Alternatif kompleman yolu *A. baumannii*'nin öldürülmesinden sorumludur, bununla birlikte bazı suşlar kompleman aktivitesine dirençli olabilir. *A. baumannii*'nin direncinin mekanizması üzerine önemli tartışmalar mevcuttur. Yüzey proteinlerinin varlığı veya kapsül gram negatif bakteriyi konak antimikrobiyallerinden korur ve *A. baumannii*'nin çoğu suşu bir polisakkarid kapsül üretir. Günümüze kadar kapsül üretimi ile iki gen; *ptk* ve *epsA* ilişkilendirilmiştir, her ikisi de direnç için gereklidir. *A. baumannii* 'de en iyi tanımlanmış siderofor “acinetobactin” molekülü laktoferrin ve transferrinden demir temin eder ve replikasyon için kullanır. İlginç olarak, *A. baumannii*'nin belli klinik suşları, “acinetobactin” üretimi ile ilgili genleri kapsayan çoğu demir edinme sistemlerinin ekspresyonu açısından değişiklik gösterir. OmpA veya Omp38 transportla ilgili dış membran porinidir, bununla birlikte aynı zamanda, *A. baumannii* virulansında çok sayıda rol üstlenmektedir (22). *Acinetobacter* cinsi bakterilerin toksin veya sitolizin oluşturduğu gösterilememiştir. Hücre duvarındaki lipopolisakkaridin (LPS) endotoksijenik etkisi azdır. *A. baumannii*'den izole edilen LPS “Toll Like Receptor” (TLR)-2 ve (TLR)-4 stimülasyonuna bağlı mekanizmalar aracılığı ile insan monositlerinde proenflamatuar sitokin tanımlanmasında etkilidir. Lipopolisakkaritin (TLR)-4'le tanınması ile enflamatuar yanıt başlatılır. LPS daha sonra MAPK ve NF- κ B yollarını aktive eder. Aynı zamanda (TLR)-2'nin *A. baumannii*'yi tanımak için gerekli olduğu bildirilmiştir. Bu reseptör proteinlerin aktivasyonu IL-6 ve TNF- α sitokinler ve KC/IL-8 ve MIP-2 gibi proenflamatuar mediyatörlerin transkripsiyon ve sekresyonuna neden olur. Bu kemokinler enfeksiyonu kontrol için gerekli olan granülosit ve lenfositleri toplar. *A. baumannii* enfeksiyonunu takiben konak

hücreleri aynı anda apoptoza gider (22). Polisakkarid kapsül hidrofilitik özellik sağlar ve fagositozdan korumaktadır. Fimbriya ve kapsül ise kateter, kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır ve biyolojik yüzeylere tutunarak biyofilm oluşumunu gerçekleştirir (17). Bu şekilde kolonizasyon oluşumu ve direnç gelişimi materyalde kolaylaşır. Pili ve fimbriyalar ilk tutunmada önemlidir. Aerobaktin gibi siderofor ve demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir elde edilmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci sağlayan PER-1 geninin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (11, 23, 24).

Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan hastalar genelde bağışıklık sistemi bozuk ve tedavileri için birçok tıbbi girişime ve desteğe ihtiyaç duyan hastalardır. Her yapılan girişim enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Konak savunmasının azalması ve patojenik veya potansiyel patojenik bakterilerle konağın kolonize olması HE'nin oluşumunda temel rolü oynamaktadır. Bu iki faktör bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gibi, enfeksiyon oluşması için ikisi de belli derecede olmalıdır (25).

Hastane kökenli patojenlerle enfeksiyonun gelişebilmesi için önce konak kolonizasyonu gerekir. Kolonizasyon, mikroorganizmanın mukoza ya da epitele tutunması ve orada yerleşip çoğalması sonucu oluşur. Antibiyotikler hastaların normal antimikrobiyal floralarını seçilmiş potansiyel kolonilerle değiştirirler ki bu durum "endojen kolonizasyon" olarak tanımlanır. Bu durum ne kadar antibiyotik kullanıldığından çok hangi antibiyotiklerin kullanıldığı ile ilişkilidir. Ekzojen kolonizasyon; direkt temas, damlacık veya hava yoluyla yayılım sonucu ortaya çıkar. Direkt temasta başlıca yol sağlık personeli veya ziyaretçilerin elleridir. Ayrıca kontamine alet ve infüzyonlarla da bulaşma olabilir (25). Dirençli bakteri kolonizasyonu da daha sonra enfeksiyona yol açar. Hastane kökenli kolonizasyon için en sık rezervuarlar orofarenks, gastrointestinal sistem, deri ve idrar yolları olup *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Candida* spp., bu bölgelerde sıklıkla kolonize olur. Bakterilerin kan dolaşımına girmesi iki ana yolla olur: Primer enfeksiyon odağından [(solunum sistemi, genitoüriner sistem (GÜS), gastrointestinal sistem (GİS), apse ve yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi yara gibi)], lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak veya intravasküler enfeksiyon (örneğin

infektif endokardit, süperatif tromboflebit ya da kateterler) yoluyla direkt olarak kan dolaşımına girebilir (26).

2.5. *Acinetobacter* Nedenli Hastane Enfeksiyonları

2.5.1. Pnömoni

Hastane kökenli pnömoni (HKP) HE içinde ikinci, YBÜ enfeksiyonları içinde ise birinci sıklıktadır (27). Hastaneye yatan hastalar içinde HKP görülme sıklığı merkezlere göre değişmekle birlikte %0,5–2 arasındadır. Dünyada HE içindeki HKP oranı %15 düzeyinde bildirilirken, ülkemizdeki veriler %11–30 olduğunu göstermektedir. Ayrıca ülkemizdeki HKP'ye yönelik mortalite oranları ise %30–87 olarak bildirilmektedir (28). Amerikan Toraks Derneği “American Thoracic Society” (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği “Infectious Diseases Society of America” (IDSA) tarafından kanıta dayandırılarak hazırlanmış rehberde, HKP'nin, 1000 hastane yatışı başına 5–10 olguda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Mekanik ventilatör desteği alan hastalardaki sıklık ise 6–20 kat artmaktadır. Kolonize orofaringeal veya gastrik içeriğin aspirasyonu trakeobronşiyal alana bakterilerin ulaşmasındaki en önemli yoldur (29).

Acinetobacter'in neden olduğu VIP'de enfeksiyona atfedilen mortalitenin %43 olduğu bildirilmiştir (30). Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmalarda, HKP'nin ortalama hastaneye yatışın 18. gününde geliştiği, mortalitesinin %45,2 gibi yüksek değerlerde saptandığı ve en sık neden olan mikroorganizmaların *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Staphylococcus aureus* olduğu belirtilmiştir (31).

2.5.2. Bakteriyemi

A. baumannii'nin, diğer *Acinetobacter* türlerine göre enfeksiyonları fazla olarak görülür ve bunlar daha çok kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Hastane kökenli bakteriyemi, hastalarda ölüm riski ile beraber, hastanede yatış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetini de arttırmaktadır. YBÜ'de hastane kökenli bakteriyemi geliştiğinde

hasta 24 gün daha uzun hastanede kalmakta, ayrıca 40.000 dolar ek tedavi maliyeti getirmektedir (32).

Hastane kökenli primer bakteriyemilerin %87'sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (33). Kateter ilişkili bakteriyemi olgularında kateterin izolasyondan sonra 48–72 saat içinde çıkarılmasının, gram-negatif bakterilerle gelişen tekrarlayan bakteriyemi olasılığını engellediği belirtilmiştir (5). Yine bakteriyemilerin gelişimine etki eden risk faktörlerini araştıran çalışmalarda mekanik ventilasyon uygulanması bir risk faktörü olarak bulunmuştur (34, 35)

Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* bakteriyemisine bağlı mortalite %61'lerde bulunmuştur. *A. baumannii* bakteriyemisi *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi ile karşılaştırıldığında; düşük performans durumu, mekanik ventilasyon gibi invaziv işlemler, karbapenem kullanımı ve mortalite daha sık izlenmiştir (36). *A. ursungii*'nin hastanede yatan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif bir hastadan toplum kaynaklı *A. radioresistens* bakteriyemisi bildirilmiştir (37).

2.5.3. Menenjit

Sporadik primer menenjit olguları rapor edilmesine rağmen *Acinetobacter* menenjitinin baskın formu sekonder menenjittir ve genellikle kafa travması sonrası veya invaziv nöroşirürji girişimlerini takiben ortaya çıkmaktadır (11, 38). Ventriküller ile dış çevre arasında devamlı bir ilişki bulunması, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistüllerinin olması, beş günden uzun süre kalan ventriküler kateter varlığı önemli risk faktörleridir (11).

A. lwoffii diğer *Acinetobacter* türlerine göre menenjit ile daha sık ilişkilidir (37). *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu menenjitlerde mortalite oranı %20–27 olarak saptanmıştır (39). ÇİD *Acinetobacter* menenjitinde sulbaktam, kolistin ve polimiksin B gibi geleneksel olmayan antibiyotikler kullanılmaktadır (40).

2.5.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE)

Acinetobacter türleri çoğunlukla idrar yollarında enfeksiyon oluşturmaksızın kolonize olmalarına karşın nadiren invazyon yaparak enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkabilmektedirler. Son 20 yılda *Acinetobacter* kökenlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmüştür (41). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında *Acinetobacter* kökenlerinin görülme oranı %7,5 olarak rapor edilmiştir (42).

2.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları (YDE)

Acinetobacter türleri venöz kateterle ilişkili sellülite neden olabilirler. Ayrıca travmatik yara, yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon veya enfeksiyona da yol açabilirler (11). Irak ve Afganistan’da yaralanan Amerikan Askeri Birlikleri’nde ÇİD’li *A. baumannii*’ye bağlı gelişen ciddi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir. Burada sahra hastanesi çevresindeki toprakta *Acinetobacter* kolonizasyonunun kaynak olduğu düşünülmektedir (43). Güney Doğu Asya’daki tsunami ve Türkiye’de Marmara bölgesindeki depremden sonra YDE saptanan birçok hastada; enfeksiyona neden olan bakteriler arasında *A. baumannii*’nin en yüksek oranda ürettiği rapor edilmiştir (44, 45).

2.5.6. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter türlerinin neden olduğu doğal kapak endokarditi genellikle akut ve şiddetli bir hastalıktır ve mortalite oranı prostetik kapak endokarditinden daha yüksektir (46). *Acinetobacter* kökenleri devamlı periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonite neden olabilmektedir (47). Sık görülen belirtileri karın ağrısı ve bulanık diyaliz sıvısıdır (48). *A. junii* nadiren oküler enfeksiyonların nedenidir ve çocuk hastalarda bakteriyemi yapabilir (37).

Konjunktivit, endoftalmit, kontamine yumuşak kontak lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve korneal delinme gibi göz enfeksiyonları tanımlanmıştır (49).

2.6. *Acinetobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

2.6.1. Beta-laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları: *A. baumannii* izolatlarında beta-laktam direnci diğer türlere göre daha sıktır. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençle ilgili en sık mekanizma, kromozomal sefalosporinaz AmpC'nin (ADC) fazla ekspresyonudur. Bazı *A. baumannii* klinik izolatlarının sefalosporinlere dirence yol açabilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz “extended-spectrum B-lactamase” (ESBL) taşıdığı rapor edilmiş ve ESBL'nin farklı sınıfları gösterilmiştir. Bunlardan OXA-37 sefotaksime, seftazidime karşı aktivite gösteren D sınıfına ait bir B-laktamazdır (12).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç; beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması, beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi ve penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler sonucunda üç farklı mekanizma ile gelişebilmektedir (11).

Beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması: *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direncinin en önemli sebebi beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlar plazmid, kromozom veya transpozon kontrolünde sentezlenirler (50). *Acinetobacter* türlerinde bulunan kromozomal enzimlerin büyük çoğunluğu Ambler sınıf C içerisinde yer almakta ve sefalosporinaz aktivitesi göstermektedir. Bu beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere direnç gelişiminden sorumludur. Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının %98'inde sefalosporinaz aktivitesi saptanmıştır (50, 51).

OXA enzimlerini üreten imipenem dirençli *A. baumannii* nozokomiyal salgın veya sporadik vakaları dünyada yaygın olarak bildirilmiştir. OXA-23 benzeri enzimler Avrupa, Singapur; OXA-24 benzeri enzimler İspanya, Belçika; OXA-58 benzeri enzimler Fransa, İspanya, Belçika ve Türkiye'de tanımlanmıştır (18). İmipeneme dirençli *A. baumannii* kökenlerinde kromozomal oksasilinaz (OXA-24) enziminin varlığı gösterilmiştir. Plazmidler ile kodlanan enzimler sınıf A, B ve D beta-laktamazlar içerisinde yer almaktadırlar (52). Bunlar içerisinde Ambler sınıf A'da yer alan TEM-1 ve TEM-2 beta-laktamazlarının varlığı *Acinetobacter* türlerindeki beta-laktam direncinden büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Hastane enfeksiyonu etkeni olan *A.*

baumannii izolatlarının tümünde beta-laktamaz varlığı saptanmış hatta çoğunda birden fazla beta-laktamaz bulunmuştur (53).

Yapılan çalışmalarda TEM-1, TEM-2 ve SHV dışı sınıf A'da yer alan ESBL tanımlanmıştır. Bu beta-laktamazlar PER-1 ve VEB-1 enzimleridir (54). Ambler sınıf A'da yer alan PER-1 enzimi ilk kez 1996 yılında Türkiye'de saptanmış ve PER-1 enzimi taşıyan kökenlerle gelişen enfeksiyonlarda klinik gidişin daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu enzim bir ESBL'dir. Geniş spektrumlu sefalosporin ve gentamisin direncinden yüksek düzeyde, amikasin direncinden düşük düzeyde sorumlu tutulmaktadır, karbapenemlere etkisiz veya orta derecede etki göstermektedir (24). VEB-1 enzimi ise ilk olarak 2001 yılında Fransa'dan yayınlanmıştır (55).

Beta-laktam antibiyotiğin hücreye girişinin engellenmesi: Beta-laktam gibi küçük hidrofilik moleküller, bakteri içine dış membran proteini "outer membrane protein" (OMP) ile girer. Hücre duvar geçirgenliğinde azalma direnç gelişimine önemli bir katkı sağlamaktadır (11).

Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de değişikliklerin olması: Burada direnç; PBP sayısında azalma, kromozomal mutasyonlar sonucu PBP'lerin antibiyotiklere ilgilerinin azalması ve beta-laktam antibiyotiklere düşük ilgi gösteren yeni PBP sentezlenmesi şeklinde gelişebilir (50, 51).

2.6.1.1. Karbapenemlere direnç mekanizmaları

Yakın zamana kadar karbapenemler *A. baumannii* tarafından meydana gelen enfeksiyonları tedavi etmede en yaygın kullanılan antibakteriyel ajanlardı, bununla birlikte bu ilaçlara düzenli bir direnç artışı gözlenmektedir. Bu mikroorganizmalarda karbapenem direncinin ana mekanizması karbapenemaz üretimidir. Enzimlerin üç sınıfa ait olduğu (A,B,D) rapor edilmiştir (12). Sınıf A karbapenemazlar arasında son zamanlarda PortoRiko'da 10 *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks izolatlarında 4 farklı gen (blaKPC-2,-3,-4,-10) tanımlanmıştır (56).

Metallo -B-laktamaz (MBL)'in çeşitli grupları bugüne kadar sadece IMP, VIM, SIM ve *A. baumannii*' de yeni bulunan NDM olarak tanımlanmıştır. Ve NDM haricinde bu enzimleri kodlayan genler tipik olarak sınıf 1 integronlar içinde tanımlanmıştır (12).

İlk imipenem direnci 1985 yılında İskoçya’da bildirildi ve bu karbapenem hidrolize edici aktiviteye sahip OXA tip enzimdi. Bu plazmid tarafından kodlanan direnç geni OXA-23 olarak isimlendirildi. Karbapenem direnci özellikle metallobetalaktamazlar ve OXA tip serin oksasilinazları içerir. Aynı zamanda porin modifikasyonu veya kaybı veya penisilin bağlayıcı proteinlerin modifikasyonu gibi diğer mekanizmalarla da açıklanabilir (18). 2010 yılında Hindistan’da bir YBÜ’de aynı zamanda blaOXA-23 geni ve armA’yı da içeren bir *A. baumannii* izolatında blaNDM-1 geni ilk defa tanımlanmıştır (12). 2011’de Kaase ve arkadaşları Mısır’dan bir *A. baumannii* izolatında ilk NDM varyantı olan NDM-1’den tek bir aminoasit ayırımı ile farklı olan NDM-2’yi tanımlamışlardır.(57)

Sınıf D karbapenemazlar bugüne kadar en sık *A. baumannii*’ de bulunmuşlardır. Sınıf D beta-laktamazların beş filogenetik alt grubu günümüzde tanımlanmıştır: Doğal olarak meydana gelen OXA-51/69 ve her biri farklı sekans yer değiştirme gösteren bir dizi enzim olan dört küme kazanılmış karbapenemaz (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 ve OXA -143)’dır (12).

Ek olarak bazı dış membran proteinlerinin ekspresyonunda azalmayla ilgili olarak karbapenem alımında bir azalma da gösterilmiştir. Penisilin bağlayan proteinlerin afinitesinde değişimler veya effluks pompalarının aşırı ekspresyonu gibi diğer potansiyel karbapenem direnç mekanizmaları hakkında veriler yetersizdir (12).

2.6.2. Aminoglikozidlere Direnç Mekanizmaları

Farklı çalışmalar *A. baumannii* klinik izolatlarında aminoglikozid modifiye eden enzimlerin bütün aminoglikozidlere dirençte en sık direnç mekanizması olduğunu gösterir. Aminoglikozidlere dirençte effluks pompalarının (AdeABC) aşırı ekspresyonu gibi bir başka mekanizma da rapor edilmiştir (12). Aminoglikozidler 30S ribozomlara geri dönüşümsüz olarak bağlanıp protein sentezini engelleyerek bakteri ölümüne neden olurlar (58). Bu antibiyotiklere direnç üç mekanizma ile gelişmektedir:

- 1- Ribozomal hedeflerde mutasyonlara bağlı değişiklik oluşması (58)
- 2- Aminoglikozidlerin hücre içine girişinin azalması ve/veya dışarı pompalanması (58).
- 3- Aminoglikozidlerin enzimlerle değiştirilmesi (58, 59).

Aminoglikozidlerin enzimlerle değiştirilmesi en sık görülen aminoglikozid direnç mekanizmasıdır (58). Başlıca asetilaz, adenilaz ve fosfotransferaz gibi enzimlerin antibiyotiklerin hidroksil ve amino gruplarını değiştirmesi sonucu oluşur (58, 60). Bu enzimler plazmid veya kromozomda kodlanmakta ve aminoglikozid direncinin yayılımında önemli rol oynamaktadır. Amikasin de dahil tüm aminoglikozidlerin aktivitesini baskılayabilen bu enzimatik mekanizma dirençli izolatların çoğunda bulunmaktadır (58).

2.6.3. Kinolonlara Direnç Mekanizmaları

Kinolonlar 1990'a kadar *Acinetobacter* türlerine karşı oldukça iyi aktivite göstermişler ancak daha sonra klinik izolatlar bu antibiyotiklere hızla direnç geliştirmişlerdir. Kinolonların bakteri hücresindeki başlıca hedefleri DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleridir. Bakteri DNA'sında spersarmallar oluşturan DNA giraz sırasıyla *gyrA* ve *gyrB* genlerince kodlanan A ve B alt birimlerinden oluşur. DNA replikasyonunda görev alan topoizomeraz IV ise *parC* ve *parE* genlerince kodlanan iki alt birimden oluşmaktadır.

DNA giraz enziminin alt birimlerindeki değişiklikler: *gyrA* ve *parC* genlerindeki kromozomal mutasyonlar bu antibiyotiklerin hedefleri olan DNA giraz ve topoizomeraz IV'te değişikliğe neden olarak florokinolon direncine neden olmaktadır (61, 62).

Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması: *Acinetobacter* türlerinde kinolonları dışarı atan pompa sayısının artması veya ilacın hücre içerisine girişine aracılık eden çok özel dış membran proteinlerinin üretiminin azalmasıyla sonuçlanan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (61).

2.6.4. Tetrasiklinlere Direnç Mekanizmaları

Tetrasikline karşı bakteriyel direnç iki farklı mekanizma ile meydana gelmektedir:

1. Sitoplazmik zardaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması.

2. rRNA'daki mutasyonlar ve ribozomun sitozolik proteinlerle korunması. (63).

Diğer gram-negatif bakterilerde olduğu gibi, *A. baumannii* klinik izolatlarında en sık rastlanan tetrasiklin direnç genleri *tetA* ve *tetB*'dir. Direnç çoğunlukla Tet determinantlarının alınması ile ortaya çıkmaktadır. Atım proteinleri tetrasikline direnç oluştururken, minosikline oluşturmamaktadır (63).

2.6.4.1. Tigesikline Direnç Mekanizması

Tigesiklin de tetrasiklinler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt ünitlerine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma ve effluks mekanizmaya karşı dirençli olması tigesiklinin en önemli özelliğidir (64).

Yapılan çalışmalarda tetrasiklin direnç genlerini taşıyan birçok bakterinin tigesikline duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için Tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklinlere göre beş kat daha güçlü olarak bağlanır (64, 65).

Geniş spektrumlu bir glisilsiklin antibiyotik olan ve tetrasiklinlere karşı gelişen direnç mekanizmalarından etkilenmeyen tigesikline direnç mekanizması incelenmiştir. Tigesikline direncin AdeABC effluks pompasının aşırı ekspresyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (12).

2.6.5. Kolistine Direnç Mekanizması

Polimiksin B ve polimiksin E ilk olarak 1947'de izole edilmiştir. Polimiksinler kimyasal olarak beş farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır (66). *A. baumannii*'nin lipopolisakkaritindeki modifikasyon kolistin direncindeki olası mekanizmadır (67, 68). Gram-negatif bakteriler adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla kolistine direnç geliştirmektedir. Mutasyon kalıtsal, düşük düzeyli ve antibiyotiğin sürekli varlığına bağlıyken, adaptasyon bunun tam tersidir. Kolistin E ve polimiksin arasında çapraz direnç vardır (69).

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Kolistin konsantrasyona bağımlı olarak etki göstermektedir. Gram-negatif bakterilerde mutasyon ya da adaptasyon yolu ile kolistine karşı direnç geliştirebilmektedir. Son yıllarda ÇİD *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin kombine tedavisi kullanılmaktadır (66).

2.6.6. Rifampine Direnç Mekanizması

Rifampine direnç mekanizmalarından biri effluks pompalarının aşırı ekspresyonu olmasına rağmen en sık mekanizmanın RNA polimerazın B-alt ünitesini kodlayan rpoB genindeki mutasyonlar olduğu bulunmuştur (12).

Mycobacterium tuberculosis ve *S. aureus* enfeksiyonları tedavisinde olduğu gibi *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisinde monoterapi olarak kullanılınca oluşan rifampin direnci nedeniyle, teorik olarak rifampin direnci diğer antimikrobiyal ajanlarla kombine edilerek önlenir (12).

2.7. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Tedavi

Acinetobacter ile ilgili ana problemlerden biri enfeksiyonun kendisinin tanımlanmasıdır. *Acinetobacter* suşları sıklıkla enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu olan, hospitalize hastalardan elde edilen idrar ve solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonu; enfeksiyonun klinik ve biyolojik bulgularına sahip olan hastada kan veya beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi steril bir örnekten *Acinetobacter* türlerinin izole edilmesi, *Acinetobacter* kolonizasyonu ise; enfeksiyonun klinik ve/veya biyolojik bulgularına sahip olmayan hastada tipik olarak steril olmayan örneklerden *Acinetobacter* izolasyonu olarak tanımlanabilir (18). *A. baumannii* enfeksiyonlarında tedavi, olağan duyarlılık paternlerinde bile problemlidir. Tedavi başlangıcında duyarlı görünen bakteri tedavi sonlanmadan dirençli hale gelebilir. Bu korku nedeni ile önlenirliği kesin olmasa da kombine tedaviler seçilir .

Acinetobacter türlerinin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonların genellikle hem komorbidite hem de kötü prognoza sahip genel durumu kötü hastaları

etkilemesinden dolayı klinik sonuçları hala tartışmalıdır ve değerlendirmesi zordur. Mortalitenin vaka kontrol ve karşılaştırmalı kohort çalışmalarının sistematik derlemesi yakın zamanda yayınlanmıştır ve metodolojik olarak heterojeniteli altı çalışmayı kapsar. Sonuçta hasta mortalitesi hastanede %7,8-23, YBÜ'de %10-43 arasında bildirilmiştir (18).

Antimikrobilyallere duyarlılık, ülkeler, merkezler ve hatta hastanelerin birimlerine göre değişebilmektedir. Sosyoekonomik koşullar, antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kontrol politikası gibi risk faktörleri önemlidir. Dolayısıyla risk faktörlerini azaltmanın yanında, *A. baumannii*'ye bağlı gelişen enfeksiyonların ampirik tedavisinde o hastanedeki direnç durumuna göre protokol belirlenmelidir.

2.7.1. Sulbaktam

Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam) *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkiye sahiptir. Sulbaktamın etkisi diğer iki ajandan fazladır ve bu nedenle kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Sulbaktamın *Acinetobacter* ve *Bacteroides* türlerine karşı klinik olarak intrinsek antimikrobiyal aktivitesi bulunmaktadır (70). *Acinetobacter* bakteriyemisinde imipenem kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71).

Yine *Acinetobacter* pnömoni ve bakteriyemisinin tedavisinde ampisilin-sulbaktamın etkinliğinin imipenem kadar iyi olduğunu belirten çalışmalar vardır (72). Bir diğer çalışmada ise imipenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının tamamının ampisilin-sulbaktama da dirençli olduğu gösterilmiştir (73).

2.7.2. Polimiksinler

Polimiksinler 1947 yılında bulunan bir antibiyotik grubu olup, bu grupta polimiksin A, B, C, D ve E olmak üzere beş farklı kimyasal bileşik yer almaktadır. Klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir.

Kolistin son yıllarda tüm dünyada gittikçe sıklığı artan panrezistan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türü bakterilerin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonlarda adeta

bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır (69). Kolistin, hem kolistin sülfat hemde kolistin metanosülfonat (KMS) şeklinde kullanılmaktadır. Kolistin metanosülfonat intravenöz uygulama sonrası hidrolize edilir ve aktif ilaç olan kolistin haline döner. Kolistin metanosülfonatın yarılanma ömrü 124 dakika iken, kolistinin yarılanma ömrü 251 dakikadır (74). KMS'nin vücutta atılım yolu idrardır. Her 8 saatte bir 3 milyon ünite (MU) intravenöz (İV) KMS alan kritik hastalarda KMS ve kolistinin farmakokinetik analizi, kararlı serum düzeyine göre plazma kolistin konsantrasyonlarının yetersiz olduğunu bulmuştur. Tedavinin başında 9 MU yükleme dozu önerilmiştir (12).

Kolistinin plevral kaviteye, akciğer parankimine, kemiğe ve BOS'a geçişi zayıftır. BOS/serum konsantrasyon oranı sadece 0.05'tir. Bununla birlikte, intratekal kolistin tedavisi ile başarıyla tedavi edilmiş, santral sinir sistemi enfeksiyonları da bildirilmektedir (75). Falagas ve arkadaşlarının çalışmasında ÇİD gram-negatif bakteri enfeksiyonu olan ve en az 72 saat İV kolistin tedavisi alan 258 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %79,1'inde kür sağlandığı rapor edilmiştir (76).

A. baumannii'de kolistine direnç mekanizmaları iyi bilinmemektedir, literatürde bunu açıklayacak sadece iki tahmini mekanizma vardır; lipopolisakkrid membranların majör bileşeni olan lipit A'yı da kapsayan iki komponent (PmrAB) oluşturan iki gendeki mutasyonlar ve lipit A sentezi için esansiyel olan genlerdeki mutasyon-delesyon veya insersiyonlardır (18).

Kolistine karşı gelişen ve artmasından korkulan direnç sorunu, diğer antibiyotiklerle kombine kullanımını gündeme getirmiştir. Klinik veriler geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır. Çok ilaca dirençli *A. baumannii* için yapılan in vitro çalışmalarda kolistin ve imipenemle; kolistin, imipenem ve rifampisin kombinasyonlarının sinerjik etki gösterdiği belirlenmiştir (77). Bir başka çalışmada da kolistinin karbapenem, makrolid ve rifampisin ile sinerjistik etkisi in vitro olarak gösterilmiştir (78).

Falagas ve arkadaşları ÇİD gram-negatif bakteri enfeksiyonu olan çoğu hastane kökenli pnömoni tanılı 71 hastada kolistinle, kolistin ve meropenem kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Kolistin monoterapisi 14 hastaya, kolistin ve meropenem kombinasyonu 57 hastaya verilmiş, klinik yanıt oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (%85,7'ye karşı %68,4) (79).

Kolistinin en önemli yan etkisi nefrotoksitedir. Tayland’da yapılan bir çalışmada 93 hastanın 71’ne kolistin tedavisi uygulanmış. Yirmidört (%30,8) hastada nefrotoksite geliştiği bildirilmiştir (80). Uzun süre kolistin kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Dört haftadan uzun süre kolistin kullanan 17 hastanın rapor edildiği bir çalışmada, hiç nefrotoksite bildirilmemiş, ortalama serum kreatinin artışı 0.25 mg/dL olarak tespit edilmiş, tedavi sonrası kreatinin düzeyleri bazal değerine yakın seviyeye gerilemiştir (81). Yan etki olarak nörotoksite gelişimi de önemlidir. Kolistin kullanımı ile ilişkili nörotoksiteye yaklaşık %7 oranında rastlanır ve en sık gözlenen yan etki de parestezidir (82). Döküntü, ateş, kaşıntı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaların %2’sinde gözlenmektedir (83).

2.7.3. Karbapenemler

Karbapenemler, *Acinetobacter* türlerine karşı halen en etkili antimikrobiyallerden sayılmakla birlikte, karbapenem direnci giderek yaygınlaşmaktadır. Eraksoy ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayımlanan Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama (MYSTIC) surveyans çalışmasının Türkiye sonuçlarına göre, *Acinetobacter* türleri üzerine en yüksek etkinliğe sahip antibiyotiklerin, karbapenemler olduğu gözlenmiştir (84). Avrupa genelinde yapılan 2007 MYSTIC çalışmasında ise *Acinetobacter* türlerindeki direnç oranlarında, 2006 yılının verilerine göre azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak, 2007 yılındaki bu çalışmaya, Türkiye ve Yunanistan’ın katılmaması gösterilmektedir (85). Türkiye’den 13 merkezin katıldığı, 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği gram-negatif surveyans çalışması olan HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre ise *A. baumannii*’nin en duyarlı olduğu antibiyotikler, sırasıyla sefoperazon/sulbaktam ve imipenem olarak bulunmuştur. *Acinetobacter* suşlarında karbapenem ve kolistin dışında kalan antibiyotiklere duyarlılığın %50’den düşük olduğu belirtilmiştir (86).

2.7.4. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Joshi ve arkadaşları aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajanın amikasin olduğunu belirtmişlerdir (87)

Karbapenem-amikasin kombinasyonunun ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının %38-46'sında etkili olduğu gösterilmiştir (88). İmipenem-sulbaktam kombinasyonunun ÇİD *A. baumannii*'ye karşı sinerjistik etkiye sahip olduğu ve zamana bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal etkinliğinin olduğu saptanmıştır (89).

2.7.5. Tigesiklin

Tigesiklin aerobik gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob patojenlere karşı etkinlik gösterir. Ayrıca tigesiklin karbapenemaz üreten *Acinetobacter* suşlarına karşı etkili bulunmuştur (65). Ancak, *P.aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.* ve *Morganella spp* bakterilerinde tigesikline karşı azalmış duyarlılık veya direnç gösterilmiştir (90). Yapılan klinik çalışmalarda polimikrobiyal deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin tek başına etkili bulunmuştur. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır (65). Dirençli suşlara rağmen tigesiklinin, imipenem dirençli ve ÇİD suşlarını da kapsayacak şekilde *A. baumannii* suşlarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (12). Bununla birlikte Dünya genelinde 2004-2009 yılları arasında, tigesiklinin ortalama MİK değerinde 0,3'den 0.5'e artış olduğu vurgulanmaktadır (12). *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi sırasında sık direnç gelişimi nedeniyle tigesiklin MİK değerlerinin kontrolü gereklidir. *A. baumannii* santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tigesiklinle tedavisi konusunda yeterli deneyim yoktur. Tigesiklin-meropenem-netilmisin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilen menenjit vakaları yanında; karşıt olarak *A. baumannii* serebritinin tigesiklinle tedavisinde başarısızlık da bildirilmiştir (12). Tigesiklin yüksek volüm dağılımına sahiptir ve önerilen uygulama 100 mg yüklemeyi takiben her 12 saatte bir 50 mg doz ile yaklaşık 1,5 mg/l'lik ortalama serum konsantrasyonu elde edilir. Bu değer *A. baumannii* için 2-8 mg/l'lik MİK 90 değerinden düşüktür, inhibisyon yapamaz ve tedavi sırasında ve *A. baumannii*

bakteriyemisinde dirençli suşların oluşmasını indükleyebilir. Aynı şekilde 1,5 mg/l başlangıç MİK değeri *Acinetobacter* üriner sistem enfeksiyonlarında hızlı tigesiklin direnci gelişimine neden olur. Bir yan etki gelişmeden, konsantrasyon ilişkili öldürmeyi optimize etmek için yüksek doz tigesiklini öneren bazı araştırmacılar, birçok ürosepsis ve bakteriyemi vakasında yüksek doz tigesiklin (200 mg yükleme dozu, takiben 24 saatte bir 100 mg) kullanarak başarılı sonuçlar bildirmiştir (12). Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarına karşı tigesiklinin in vitro aktivitesinin umut verici sonuçlarına rağmen, direnç ortaya çıkışı bildirilmiştir (3).

2.7.6. Rifampisin

Yakın dönemde birçok çalışmacı rifampin gibi yeni antimikrobiallerin kullanımını test etmiştir. Enfeksiyon deneysel modellerine bağlı ve rifampin tek başına kullanılınca erken ve yüksek oranda direnç gelişimine bağlı olarak *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisinde rifampin monoterapisinin etkinliğinin kanıtları değişkenlik göstermektedir (12).

İmipenem 32 mg/l, sulbaktam 32 mg/l ve rifampin 4 mg/l MİK'leri ile ÇİD suşları kullanılan bir çalışmada rifampinin, imipenem ve sulbaktamla kombinasyonu ile rifampin direnci gelişiminden korunulduğu gösterilmiştir. Rifampin direnci gelişimini önlemek için diğer antimikrobiyallerle rifampin kombine kullanılmasına karşın, rifampin MİK 50 değerinin 2008'de 2 mg/l'den 2010'da 32 mg/l'ye arttığı bildirilmiştir (12).

2.7.7. Antibakteriyel Ajanların Kombinasyonu

Farelerdeki deneysel pnömoni modelinde tek başına imipeneme göre amikasin-imipenem kombinasyonunun sonuçları iyileştirmediği gösterilmiş, domuz modelinde de aynı sonuca varılmıştır (12). Tek başına karbapenem (mortalite %58.3) veya karbapenem-amikasin kombinasyonuna (%50) göre, ampisilin-sulbaktam ve karbapenem kombinasyonunun (%30.8) daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir (12).

Doksisiklin ve amikasin kombinasyonu imipenem tedavisine alternatif olabilir. İmipenem duyarlı *A. baumannii*'li fare pnömoni deneysel modelinde, bu

kombinasyonun in vitro ve in vivo sinerjik olduğu ve mortaliteyi azaltmakta imipenemle benzer olduğu bulunmuş, sadece %32-35 oranında amikasin ve doksisisikline direnç geliştiği saptanmıştır (12).

Çok ilaca dirençli enfeksiyonunun kombine tedavisinde en iyi sonuçlar rifampin ve kolistin kombinasyonu ile elde edilmiş olup, 26 hastane kökenli enfeksiyon vakasında % 100 başarı rapor edilmiştir (12).

Kolistin ve karbapenemin sinerjistik olduğunun gösterilmesinden sonra, ÇİD’li VIP’i olan solid organ transplantlı hastalarda karbapenem ve kolistin kombinasyonu başarılı bir şekilde kullanılmıştır (12).

Aynı şekilde bir lpxA mutant *A. baumannii* suşu (19606R); yüksek oranda hem kolistin hem de polimiksin B’ye dirençli iken, teikoplanini de içerecek şekilde test edilen diğer antibakteriyel ajanlara anlamlı olarak artmış oranda bir duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. İlginç olarak ÇİD’e karşı kolistinle teikoplanin veya vankomisin arasında sinerji olduğu da gösterilmiştir (12) .

2.7.8. Gelecek Potansiyel Tedaviler

2.7.8.1. Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitler doğal immünitinin anahtar komponentleridir ve antimikrobiyal ajan olarak kullanımının umut verici sonuçları olacağı ümit edilmektedir. Bu ajanların *Acinetobacter* spp’ye karşı etkinliği araştırılmıştır. Giacometti ve arkadaşları 12 *A.baumannii* klinik izolatına karşı farklı peptidlerin (buforin II, cecropin P1, indolicidin, magainin II ve ranalexin) in vitro aktivitesini değerlendirmiş, buforin II, cecropin P1 ve magainin II’nin en aktif peptitler olduğunu bulmuştur (12, 91).

2.7.8.2. Squalamin

Yakın zamanda doğal aminosterol olan squalamin’in kolistine benzer şekilde ÇİD gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu aktivite bakteri dış membranındaki negatif yüklü fosfat grupları ile etkileşime gerek duyar ve sonunda bakteril membranın parçalanmasına yol açar (18).

2.8. *Acinetobacter* Enfeksiyonları İçin Kontrol ve Korunma Stratejileri

Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun kontrolüne ilişkin başlıca amaçlar; hastane veya uzun süreli bakım merkezindeki varlığını kabul etmek, agresif şekilde yayılmasını kontrol etmek ve endemik suşların oluşmasını önlemektir. Kontrol en çok ortak bir kaynak tanımlanıp ortadan kaldırıldığında başarılı olacaktır. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter*, dezenfektanlara ve antiseptiklere büyük ölçüde duyarlıdır; dezenfektan hatasına ilişkin ara sıra verilen raporların, aslında dezenfektan direncinden çok personelin temizlik kurallarına uyma konusundaki hatasını gösterme olasılığı yüksektir (92).

Epidemik suşların yayılımını kolaylaştıran hastane koşullarında *A. baumannii*'nin yaşama kapasitesindeki potansiyel rolü nedeni ile hipoklorit solüsyonlarla çevresel dekontaminasyonu da içeren uygulamalar önerilmektedir (18). Ortak kaynakların ya da çevresel haznelerin tanımlanmaması durumunda kontrol, kolonize ve enfekte hastalar için etkin gözetim ve temas izolasyonu, vasküler ve endotrakeal tüplerin aseptik bakımı ve en önemli önlem olan sağlık çalışanlarının el hijyeninde iyileştirmelere dayanmaktadır (92). Birkaç rapor ise; salgın kontrolünün, florokinolonlar veya karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha az reçete edilmesine dayandığını ortaya koymaktadır (93).

Acinetobacter kaynaklı hastane kökenli enfeksiyon için optimal tedavi olmaması nedeniyle hastane enfeksiyonları kontrol mekanizmalarının güçlendirilmesi, sürveyans ve direnç epidemiyolojisi üzerine güçlendirici çalışmaların gerekliliği vardır. Geniş kapsamlı, çok yönlü enfeksiyon kontrol mekanizmaları; yoğun eğitim programı yoluyla el hijyeni eğitimi, ÇİD *Acinetobacter* ile kolonize/enfekte tüm hastalar için temas ve izolasyon, haftalık rektal, perineal, faringeal ve belli periyotlarla YBÜ'deki tüm mekanik ventile hastaların trakeal aspiratı, yoğun bakım ortamı ve sağlık çalışanlarının el kültürleri, sıkı ortam temizleme politikası, doktor-hemşire-fizyoterapist-öğrenciyi kapsayan personelle düzenli toplantıyı içermelidir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde, Nisan 2011– Mart 2012 tarihleri arasında, erişkin YBÜ’de yatan hastalarda *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu hastane kökenli enfeksiyonlara yönelik risk faktörlerini belirlemek amacıyla, ileriye dönük vaka-kontrol çalışması yapıldı. Çalışmaya toplam 213 hasta (108 vaka grubu ve 105 kontrol grubu) alındı. Aynı hastaya ait farklı dönemlerde üreyen ve enfeksiyon etkeni kabul edilen *Acinetobacter* izolatları yeni bir enfeksiyon atağı olarak kabul edildi. Enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulgularının olmadığı, *Acinetobacter* türleri ile kolonize hastalar dışlandı. Aynı enfeksiyon atağında izole edilen ardışık suşlar çalışmaya alınmadı. Hastane enfeksiyonu tanısı; Amerika’daki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) kriterlerine göre konuldu (94).

Tanımlar:

Vaka grubu: Çalışma döneminde erişkin YBÜ’de takip edilen ve hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon atağı gelişen hastalar.

Kontrol grubu: Çalışma döneminde erişkin YBÜ’de takip edilen ve enfeksiyon atağı gelişmeyen hastalar.

Hastane Kökenli Pnömoni:

Mekanik ventilasyon desteği alan hastada, klinik ve laboratuvar bulguları [ateş, ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği, respiratuvar sekresyonlarda artma, fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması, lökopeni veya lökositoz, oksijen desatürasyonu ($PaO_2/FiO_2 < 240$)], oksijen ihtiyacında artma veya ventilasyon ihtiyacında artma ile birlikte akciğer grafisinde yeni veya

ilerleyen bir infiltrat ya da konsolidasyon bulunması durumunda; alt solunum yolu örneklerinin kantitatif kültürlerinde anlamlı düzeyde bakteri üremesinin (bronkoalveolar lavaj örneği için 10^4 cfu/ml, korunmuş fırçalama örneği için 10^4 cfu/ml, trakeyal aspirat örneği için $\geq 10^5$ cfu/ml) saptanması; ventilasyon desteği almayan hastada, klinik ve laboratuvar bulguları [ateş, ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği, yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik, yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı, fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması, lökopeni veya lökositoz, oksijen desatürasyonu ($PaO_2/FiO_2 < 240$)], oksijen ihtiyacında artma ile birlikte akciğer grafisinde yeni veya ilerleyen bir infiltrat ya da konsolidasyon bulunması durumunda; balgamın Gram boyaması ve kültüründe mikroorganizmanın varlığının gösterilmesi olarak tanımlandı.

Hastane Kökenli İdrar Yolu Enfeksiyonu: Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması olarak tanımlandı.

Hastane Kökenli Cerrahi Alan Enfeksiyonu: Pürülan akıntı ve klinik bulguların (insizyon bölgesinde ağrı, hassasiyet, şişlik, kızarıklık ya da ısı artışı, insizyonda kendiliğinden açılma olması) varlığında, alınan örnekte mikroorganizma üremesi olarak tanımlandı.

Hastane Kökenli Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu: Bir veya daha fazla kan kültüründe mikroorganizma üremesi ve başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkisiz olması olarak tanımlandı.

Hastane Kökenli Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu: En az 1 periferik kan kültürü ve kateter ucu kültüründe semikantitatif > 15 cfu veya kantitatif $> 10^2$ cfu/ml aynı organizma üremesi olarak tanımlandı.

Hastane Kökenli Menenjit: Klinik (ateş, baş ağrısı, ense sertliği, meningeal bulgular) ve laboratuvar (BOS'da lökosit sayısında yükselme, protein düzeyinde artış ve/veya glukoz düzeyinde düşme), bulguların varlığında BOS'dan mikroorganizma izole edilmesi olarak tanımlandı.

Kolonizasyon: Enfeksiyon belirti ve bulgusu olmadan; deri, idrar, yara, balgam ya da trakeal aspiratta *Acinetobacter* türlerinin izole edilmesi olarak tanımlandı.

Hastanın geldiği yer: Hastanın evden, başka bir devlet hastanesinden ya da 3.basamak bir sağlık kuruluşundan gelmesi olarak tanımlandı.

Üniteler arası nakil: Hastanın değerlendirildiği ve hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu tanısının konulduğu üniteye gelmeden önce takip edildiği üniteler (acil servis ya da başka bir ünite) olarak tanımlandı.

Önceki antibiyotik kullanımı: Çalışmaya alınan hastaların değerlendirildiği yoğun bakım ünitesine kabulünden önceki bir ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olarak tanımlandı.

İmmüsupresif tedavi: *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişmesinden önceki son bir ay içinde ve halen kortikosteroid, immüsupresif ilaç, kemoterapi ve ışın tedavisi alma hali olarak tanımlandı.

Altta yatan hastalık varlığı: Hastanın eş zamanlı olarak malignite, karaciğer yetmezliği, DM, akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği gibi hastalıklarının olması şeklinde tanımlandı.

3.1. Bakterilerin Tanımlanması

Hastanede yatan hastalardan alınan klinik örnekler, kanlı agar ve “eozin metilen blue” (EMB) agara ekildi ve 35 °C de 24 saat etüvde inkübe edildi. *Acinetobacter* düşünülen tipik kolonilerin gram boyaması, koloni morfolojileri, oksidaz ve glukoz, laktoz, sükröz fermentasyon aktivitelerine, katalaz reaksiyonlarına konvansiyonel yöntemlerle bakıldı.

3.2. Suşların Antibiyotik Duyarlılık Profilleri

Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak yapıldı (95). Çalışmamızda referans suş olan *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı. Kullanılacak antibiyotik diskleri; piperasilin/tazobaktam (100 µg/10 µg), seftazidim (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), amikasin (30 µg), siprofloksasin (5 µg), ampisilin/sulbaktam (20 µg) olarak belirlendi. Kolistin ve tigesiklin için antibiyotik duyarlılık testleri buyyon

mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı. Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde; kolistimetat sodyum için MİK ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ olması duyarlı, > 8 $\mu\text{g/ml}$ olması dirençli kabul edildi (69). *Acinetobacter* suşlarında tigesiklin için onaylanmış MİK sınır değerleri bulunmadığından buyyon mikrodilüsyon sonuçları “Food and Drug Administration” (FDA)’in önerdiği MİK sınır değerine göre göre (≤ 2 $\mu\text{g/ mL}$ duyarlı) hesaplandı (96). Kolistin (Kolistimetat sodyum) ve tigesiklin için antibiyotik tozu ticari olarak elde edildi. Çok ilaca dirençli suşların tanımlanmasında Falagas ve arkadaşlarının belirlediği tanımlamalar kullanıldı (15). Buna göre ÇİD:

- İki veya daha fazla antibiyotik grubuna karşı direncin olması
- Üç veya daha fazla antibiyotik grubuna karşı direncin olması
- En sık polimiksin grubu olmak üzere kullanılan gruplardan sadece birine duyarlılığın olmasıdır.

Antibiyotik grupları olarak antipödomonal sefalosporinler, antipsödomonal karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, antipsödomonal florokinolonlar ve aminoglikozidler sayılmaktadır. Panrezistans ise; antipsödomonal penisilinlere, sefalosporinlere, karbapenemlere, monobaktam antibiyotiklere, kinolonlara, aminoglikozidlere, polimiksinlere, sulbaktama, minosiklin veya doksisisikline ve tigesikline karşı direnç olarak tanımlanmaktadır.

3.3. Epidemiyolojik İlişki ve Risk Faktörlerine Ait Bilgilerin Toplanması:

Çalışmaya alınan HE kabul edilen her hasta için hasta başında “Epidemiyolojik Hasta Çalışma Formu” ve “Apache II Formu” (97) dolduruldu.

Laboratuvar bulguları olarak beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP düzeyleri ve APACHE II skorları değerlendirildi.

3.4. Suşlar Arasındaki Klonal İlişkinin Araştırılması

A. baumannii suşları arasındaki klonal ilişkinin araştırılması için REP-PCR (Repetitive-extragenic-palindromic MİK Polymerase Chain Reaction) tabanlı Diversilab Sistemi (Biomerieux, Fransa) kullanıldı. Bu yöntem genel olarak dört ana basamaktan

oluşmaktadır. Bunlar; nükleik asit izolasyonu, hedef DNA'daki Rep elementlerinin PCR ile çoğaltılması, oluşan ürünlerin elektroforezi ve sonuçların analizi basamaklarıdır.

Saf olarak izole edilen *A. baumannii* suşlarından nükleik asit elde etmek için, *Ultra Clean Microbial DNA Isolation* (MoBioLaboratories, ABD) kiti, üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı. Elde edilen DNA'nın miktarı ve saflığı, nano UV spektrofotometre (Maestrogen, İtalya) cihazı kullanılarak ölçüldü. Yeterli miktarda ve saflıkta olan tüm örneklerle, *Diversilab Acinetobacter DNA Fingerprinting* kiti ile Rep-PCR yapıldı. Bu amaçla; tablo 2' de gösterilen amplifikasyon karışımından 0.2 ml'lik PCR tüplerine 23µl dağıtıldı ve 25-50 ng olacak şekilde sulandırılan hedef DNA'dan 2 µl eklenerek ısı döngü cihazına (Tablo 3) (GeneAmp PCR System 9700, AppliedBiosystems, ABD) yerleştirildi.

Tablo 2. Tek bir örnek için Rep-PCR için amplifikasyon karışımı.

Rep-PCR amplifikasyonkarışımı	
rep-PCR MM1	18 µl
10xPCR tamponu	2.5 µl
2 µlprimer mix	2.0 µl
Amplitaq DNA Polymerase (5U/µl)	0.5 µl
Toplam Hacim	23µl

Tablo 3. Rep-PCR için amplifikasyon şartları.

Evre	Sıcaklık °C	Süre	Döngü sayısı
Ön Denatürasyon	94	2 dk	1
Denatürasyon	92	30 sn	
Bağlanma	50	30 sn	35
Uzama	70	90 sn	
Final Uzama	70	3 dk	1

Amplifikasyon sonucunda elde edilen PCR ürünlerinin görüntülenmesi ve elektroforezi için, *Diversilab DNA LabChip* Kiti (Biomerieux, Fransa) ile Agilent 2100 Bioanalyzer (Biomerieux, Fransa) cihazı kullanıldı. Oluşan bant profillerinin analizi DiversiLab Software (version 3.4) kullanılarak gerçekleştirildi. Bant analizleri için

benzerlik hesaplarının yapılmasında Pearson korelasyon katsayısı ve kümeleşme analizi için de UPGMA ("Unweighthed Pairwise Grouping Matematical Avenaging" matematiksel ortalamayla ağırlıksız çiftlerin gruplandırılması) yöntemi kullanıldı. İzolatlar benzerlik katsayıları göz önüne alınarak ayırt edilemez (benzerlik $>97\%$), benzer (benzerlik $>95-97\%$, 1-2 bant farkı) ve farklı (benzerlik $<95\%$, >2 bant farkı) olarak sınıflandırıldı. Birbirleriyle 95% 'in üzerinde benzerlik gösteren suşlar ana klon; ana klonlar içerisinde de 97% 'nin üzerinde benzer klonlar alt tip olarak kabul edildi. Benzerlik oranları 95% 'in altında olan suşlar ise diğerlerinden farklı olarak değerlendirildi.

3.5. İstatiksel Analizler

İstatistiksel hesaplamalar Scientific Package for Social Scienses 16,0 (SPSS) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve laboratuvar verileri incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupların normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Willk testi ile değerlendirildi ve grupların normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p>0.05$). Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, kategorik veriler oran veya yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sayısal veriler için unpaired t testi, kategorik veriler için Ki-kare veya Fisher-Exact testi kullanıldı. *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyon gelişimi üzerine etkili faktörleri tespit etmek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,25$ olarak saptanan değişkenler *Acinetobacter* üremesini etkileyebilecek aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. *Acinetobacter* enfeksiyonu üzerinde en fazla belirleyiciliğe sahip olan risk faktörlerini tespit etmek amacıyla geriye dönük eleme yöntemi kullanıldı. Her bir değişkene ait Odd's oranı, 95% güven aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. Tüm testler için p değeri verildi ve istatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vaka ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Vaka grubunu oluşturan 101 hastada, 108 hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon atağı saptandı. *Acinetobacter* üremesi saptanan yedi hasta kolonize olarak değerlendirildi, enfeksiyon atağı olarak alınmadı. Kontrol grubunda 105 hasta çalışmaya alındı.

Vaka grubunu oluşturan hastaların yaşları $59,3 \pm 18,2$, kontrol grubunu oluşturan hastaların yaşları ise $68,8 \pm 16,8$ yaş idi. Vaka grubu hastalarının yaşları kontrol grubu hastalarından anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$). Vaka grubunda 40 kadın (%37) ve 68 erkek (%63); kontrol grubunda ise 50 kadın (%47,6) ve 55 erkek (%52,4) vardı. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.129$).

Vaka grubu hastalarının serum-C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ($13,7 \pm 10,8$ mg/dl) kontrol grubu hastalarından ($10,0 \pm 9,7$ mg/dl) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0.009$). Vaka grubu hastaların beyaz küre ve trombosit sayıları (sırasıyla $13,3 \pm 10,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve $241,6 \pm 132,9 \times 10^3/\text{mm}^3$) kontrol grubu hastalarından (sırasıyla $12,4 \pm 10,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve $210,6 \pm 119,3 \times 10^3/\text{mm}^3$) daha yüksek olarak saptanmasına rağmen, bu yükseklik anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.520$ ve $p=0.076$). Vaka ve kontrol grupları APACHE II skoru açısından karşılaştırıldığında vakaların APACHE II skorları ($23,7 \pm 7,3$) kontrol grubu hastalarından ($19,6 \pm 7,1$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.0001$). Vaka ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Değişken	Vaka grubu (n=108)	Kontrol grubu (n=105)	p
Yaş	59.1±18.3	66.8±16.8	0.002
Cinsiyet			
Erkek	68	55	0.129
Bayan	40	50	
Beyaz küre sayısı (x10 ³ /mm ³)	13.3±10.2	12.4±10.2	0.520
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	241.6±132.9	210.6±119.3	0.076
CRP (mg/dl)	13.7±10.8	10.0±9.7	0.009
APACHE II	23.7±7.3	19.6±7.1	0.0001
Ölüm oranı	44 (%40.7)	32 (%30.5)	0.118

4.2. *Acinetobacter* suşlarının izole edildiği örnekler

En sık *Acinetobacter* üremesi; 68 hastada (%62.9) trakeal aspirat kültüründe saptandı. *Acinetobacter* üremesi saptanan klinik örneklerin dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5 . *Acinetobacter* üremesi saptanan klinik örneklerin dağılımı.

Üreme Yeri	n (%)
Trakeal aspirat	68 (63)
Kan	15 (13,8)
Yara	8 (7,4)
İdrar	6 (5,5)
Beyin omurilik sıvısı	4 (3,7)
Kateter	4 (3,7)
Dren	2 (1,8)
Apse	1 (0,9)
Toplam	108 (100)

Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu ataklarının dağılımı değerlendirildiğinde ise; VİP 68 (%63) hastada olmak üzere en sık gözlenen enfeksiyon atağı olarak bulundu. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının dağılımı Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu ataklarının dağılımı.

Enfeksiyon tipi	n (%)
VİP*	68 (63)
Primer kan dolaşımı enfeksiyonu	15 (13,9)
Cerrahi alan enfeksiyonu	11 (10.2)
Üriner sistem enfeksiyonu	6 (5,5)
KİKDE **	4 (3,7)
Menenjit	4 (3,7)
Toplam	108 (100)

*VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, **KİKDE: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

4.3. Hastaların Hastaneye Yatış Tanıları

Vaka grubundaki hastalarda en sık yatış nedenleri; 24 (% 22.2) hastada santral sinir sistemi hastalığı, 23 (%21.3) hastada akciğer ve toraks hastalıkları olarak saptandı. Vaka grubunda travma oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.001$), gastrointestinal hastalık oranı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). Diğer yatış tanıları yönünden vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Vaka ve kontrol gruplarının hastaneye yatış tanılarına göre karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Yatış tanılarına göre vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

Yatış tanısı	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
SSS * hastalıkları	24 (22.2)	32 (30.5)	0.171
Akciğer ve toraks hastalıkları	23 (21.3)	22 (21.0)	0.951
Travmalar	20 (18.5)	4 (3.8)	0.001
KVS** hastalıklar	19 (17.6)	11 (10.5)	0.136
GIS *** hastalıkları	7 (6.5)	23 (%21.9)	0.001
Hematolojik ve onkolojik hastalıklar	6 (5.6)	5 (4.8)	0.794
Endokrinolojik bozukluklar	6 (5.6)	1 (1.0)	0.119
Ortopedik hastalıklar	3 (2.8)	3 (2.9)	1.00
Ürogenital hastalıklar	- (0)	4 (3.8)	0.057

SSS*: Santral Sinir Sistemi, KVS**: Kardiyovasküler Sistem, GIS***: Gastrointestinal Sistem

4.4. Hastaların Geldiği Yerler

Çalışmaya alınan hastalar hastaneye kabul edildikleri yer yönünden değerlendirildi. Ev, Devlet Hastanesi, özel hastane ve üniversite hastanesi olarak hastaların nereden geldiği karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.142). Evden kabul edilen hasta sayısı 84 (%75.9)'tü. Gruplara göre hastaların geldiği yerler Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Vaka ve kontrol gruplarına göre hastaların geldiği yerler.

Geldiği yer	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	P
Ev	84 (75.9)	74 (70.5)	0,142
Devlet hastanesi	19 (17.6)	29 (27.6)	0,142
Özel hastane	5 (4.6)	1 (1.0)	0,142
Üniversite hastanesi	2 (1.9)	1 (1.0)	0,142

4.5. *Acinetobacter* Enfeksiyon Atağı Saptanma Öncesi Dönemde Hastaların Takip Edildiği Üniteler

Vaka grubundaki hastalar *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyon tanısı aldıkları yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce takip edildikleri üniteler yönünden karşılaştırıldıklarında; 62 (%57.4) hastanın daha önce herhangi bir üniteye yatmadığı ve doğrudan hastanemize başvurduğu, takip edildikleri YBÜ'ye acil servisten yatırıldıkları saptandı. Vaka grubu hastalarının dahili servisler ve dahili YBÜ'de yatma yüzdeleri kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak farklı değildi (her biri için $p>0.05$). Fakat cerrahi YBÜ'de yatma yüzdeleri kontrol grubu hastalarından anlamlı olarak yüksek ($p=0.018$), cerrahi servislerde yatma oranları ise anlamlı olarak düşüktü ($p=0.023$). Vaka ve kontrol grubunun *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanması öncesinde takip edildikleri ünitelere dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Vaka ve kontrol grubunun *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanması öncesinde takip edildikleri ünitelere dağılımı

Yattığı servis	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
Acil servis	62 (57.4)	59 (56.1)	0.750
Dahili yoğun bakımlar	7 (6.5)	3 (2.9)	0.332
Cerrahi yoğun bakımlar	17 (15.7)	6 (5.7)	0.018
Dahili servisler	13 (12)	17 (16.2)	0.384
Cerrahi servisler	9 (8.3)	20 (19.0)	0.023

4.6. *Acinetobacter* Enfeksiyon Ataklarının Yoğun Bakım Ünitelerine Göre Dağılımı

Vaka grubunda, 40 (%37,0) hastanın reanimasyon YBÜ'de yattığı ve bu yatış oranının kontrol grubu hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.010$). Dahili YBÜ, cerrahi YBÜ ve cerrahi servislerde yatış oranları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Vaka ve kontrol grubunun *Acinetobacter* enfeksiyon tanısı aldığı dönemde takip edildikleri ünitelere dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Vaka ve kontrol gruplarına göre hastaların *Acinetobacter* enfeksiyon tanısı aldığı dönemde takip edildikleri ünitelere dağılımı

Yattığı servis	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
Dahili yoğun bakım	41 (38.0)	52 (49.5)	0.089
Cerrahi yoğun bakım	22 (20.4)	29 (27.6)	0.215
Reanimasyon yoğun bakım	40 (37.0)	22 (21.0)	0.010
Cerrahi servis	3 (2.8)	0	0.247

4.7. Altta Yatan Hastalıkların Değerlendirilmesi ve Risk Faktörlerine Ait Veriler

Vaka ve kontrol grubu hastaları altta yatan hastalıkları açısından karşılaştırıldıklarında; serebrovasküler hastalığı ve pulmoner hastalığı olan kişilerdeki *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişiminin kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.024$ ve $p=0.033$). Üriner kateterizasyon, trakeotomi, mekanik ventilatör tedavisi, santral venöz kateter (SVK) ve perkütan enterogastrotomi (PEG) gibi invaziv uygulamalar vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (her biri için $p=0.0001$). Bununla birlikte nazogastrik veya orogastrik sonda, lumbal drenaj kateteri, hemodiyaliz kateteri veya santral arteriyel kateter gibi invaziv uygulamalar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (her biri için $p>0.05$). *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Risk faktörü	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	P
İmmünsüpresyon	29 (26.9)	30 (28.6)	0.779
Malignite	15 (13.9)	23 (21.9)	0.127
Karaciğer yetmezliği	2 (1.9)	2 (1.9)	1.00
Diabetes mellitus	17 (15.7)	21 (20.0)	0.417
Pulmoner hastalık	61 (56.5)	44 (41.9)	0.033
Serebrovasküler hastalık	67 (62.0)	49 (46.7)	0.024
Kardiyovasküler hastalık	41 (38)	50 (47.6)	0.154
Böbrek yetmezliği	13 (12.0)	17 (16.2)	0.384
Nazogastrik sonda	6 (5.6)	8 (7.6)	0.543
Orogastrik sonda	6 (5.6)	6 (5.7)	0.960
Lumbal drenaj kateteri	3 (2.8)	- (0)	0.247
Üriner kateter	104 (96.3)	79 (75.2)	0.0001
Trakeotomi	41 (38.0)	5 (4.0)	0.0001
Mekanik ventilatör tedavisi	67 (62)	19 (18.1)	0.0001
Hemodiyaliz kateteri	10 (9.3)	10 (9.5)	0.947
SVK*	70 (64.8)	35 (33.3)	0.0001
Santral arteriyel kateter	26 (24.1)	21 (20.0)	0.473
PEG**	29 (26.9)	4 (3.8)	0.0001

SVK*: Santral Venöz Kateter, PEG**: Perkütan Enterogastrostomi

4.8. Hastaların Cerrahi Girişimler Açısından Değerlendirilmesi.

Vaka ve kontrol grupları cerrahi girişimler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (her biri için $p>0.05$). Vaka ve kontrol grubuna göre cerrahi girişimlerin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Vaka ve kontrol grubuna göre cerrahi girişimlerin karşılaştırılması.

Cerrahi Girişim	Vaka	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	
Kraniyal cerrahi	10 (9.3)	12 (11.4)	0.603
Ortopedik işlem	5 (4.6)	3 (2.9)	0.722
Ürogenital cerrahi	2 (1.9)	3 (2.9)	0.680
Göğüs cerrahisi	8 (7.4)	5 (4.8)	0.420
Batın cerrahisi	7 (6.5)	13 (12.4)	0.140
Kardiyak işlem/ cerrahi	1 (0.9)	5 (4.8)	0.115

4.9. Hastaların Beslenme Şekilleri Yönünden Değerlendirilmesi.

Beslenme şekilleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.026$). Vaka grubunda 108 hastadan 54 (%50)'ünün parenteral beslendiği, kontrol grubunda 105 hastadan 69 (%65.7)'unun parenteral beslendiği tespit edildi. Vaka ve kontrol gruplarına göre beslenme şeklinin karşılaştırılması Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Vaka ve kontrol grubuna göre beslenme şeklinin karşılaştırılması

Beslenme şekli	Vaka	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	
Enteral	54 (50.0)	36 (34.3)	0.020
Parenteral	54 (50.0)	69 (65.7)	0.020

4.10. Önceki Antibiyotik Kullanımı ve Ampirik Tedavi Uygunluğu

Vaka ve kontrol grupları arasında beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörleri, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri-kinolon, karbapenem-kinolon kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla $p=0.519$, $p=0.688$, $p=0.212$); sefalosporin, beta-laktam/beta-laktamaz-aminoglikozid ve karbapenem kullanımı açısından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.029$, ve $p=0.0001$). Vaka ve kontrol gruplarına göre önceki antibiyotik uygulamalarının karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Vaka ve kontrol gruplarına göre önceki antibiyotik uygulamalarının karşılaştırılması.

Antibiyotik uygulaması	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	P
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü	23 (21.3)	27 (25.7)	0.447
3. kuşak sefalosporin kullanımı	3 (2.8)	35 (33.3)	0.0001
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve kinolon	13 (12.0)	15 (14.3)	0.627
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve aminoglikozit	6 (5.6)	0 (0)	0.029
Karbapenem	49 (45.4)	11 (10.5)	0.0001
Karbapenem ve Kinolon	5 (4.6)	1 (1.0)	0.212

Vaka grubundaki 108 hastadan 95 (%87.9)'ine ampirik antibiyotik tedavisi başlandığı saptanırken, 13 (%12.0) hastaya başlanmadığı tespit edildi.

Ampirik tedavi başlanan 95 vakada kültür antibiyogramın uygunluğu değerlendirildiğinde ancak 28 (%28.6) hastada ampirik tedavi ile kültür antibiyogramın uygun olduğu saptandı. Geri kalan 67 (%62.0) hastada ampirik tedavi ile antibiyogram uyumsuzdu.

4.11. Antibiyotik Duyarlılık Profilleri

İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı değerlendirildiğinde en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajan kolitsin olarak bulunurken, en fazla direnç siprofloksasin, ertapenem, piperasilin ve piperasilin-tazobaktama karşı saptandı. Çalışmaya alınan tüm izolatların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Amikasin	22 (20.4)	7 (6.5)	79 (73.1)
Gentamisin	40 (40.8)	5 (5.1)	53 (54.1)
Netilmisin	62 (93.9)	1 (1.5)	3 (4.5)
Tobramisin	44 (86.3)	1 (2.0)	6 (11.8)
Ampisilin-sulbaktam	36 (33.6)	6 (5.6)	65 (60.7)
Sefepim	6 (5.8)	4 (3.9)	93 (90.3)
Sefoperazon -sulbaktam	40 (37.7)	12 (11.3)	54 (50.9)
Sefotaksim	5 (4.8)	-	99 (95.2)
Seftriakson	3 (3.3)	-	87 (96.7)
Seftazidim	7 (6.5)	5 (4.6)	96 (88.9)
Siprofloksasin	8 (7.4)	-	100 (92.6)
Ertapenem	3 (2.9)	-	100 (97.1)
İmipenem	12 (11.1)	7 (6.5)	89 (82.4)
Meropenem	10 (9.3)	3 (2.8)	95 (88)
Piperasilin	2 (1.9)	1 (1.0)	102 (97.1)
Piperasilin-tazobaktam	4 (3.7)	3 (2.8)	101 (93.5)
Mezlosilin	4 (4.3)	-	90 (95.7)
Tetrasiklin	8 (8.2)	-	89 (91.8)
Trimetoprim-sülfametaksazol	6 (6.0)	-	94 (94)

Kolistin için suşların %18.6'sında MİK değeri 0.03 µg/ ml, %29.6'sında MİK değeri 0.06 µg/ ml, %10.2'sında MİK değeri 0.125 µg/ ml, %21.3'ünde MİK değeri 0.25 µg/ ml, %7.4'ünde MİK değeri 0.5 µg/ ml, %10.2'sinde MİK değeri 1 µg/ ml, %0.9'unda MİK değeri 2 µg/ ml, %0.9'unda MİK değeri 4 µg/ ml ve %0.9'unda MİK değeri 8 µg/ ml olarak tespit edilmiştir. Referans alınan MİK sınır değerine göre (MİK ≤ 4 µg/ml duyarlı, > 8 µg/ml dirençli) kolistin duyarlılığı çalışmamızda % 100 olarak bulunmuştur.

Tigesiklin için suşların %1.9'unda MİK değeri 0.06 µg/ ml, %12'sinde MİK değeri 0.125 µg/ ml, %17.6'sında MİK değeri 0.25 µg/ ml, %36.1'inde MİK değeri 0.5

$\mu\text{g}/\text{ml}$, %27.8'inde MİK değeri $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, % 3.7 'sinde MİK değeri $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ve %0.9'unda MİK değeri $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ olarak saptanmıştır. Referans alınan MİK sınır değerine göre ($\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ duyarlı) tigesiklin duyarlılığı % 99,1 olarak hesaplanmıştır. İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının kolistin ve tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri ile MİK aralıkları Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. İzole edilen *Acinetobacter* suşlarının kolistin ve tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri ile MİK aralıkları.

Antibiyotik	Aralık	MİK ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
		MİK %50	MİK% 90
Kolistin	0.03-8	0.125	1
Tigesiklin	0.06-4	0.5	1

4.12. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi.

Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane enfeksiyonu gelişimini etkileyen risk faktörleri; yaş, pulmoner hastalık, serebrovasküler hastalık, üriner kateter, mekanik ventilatör tedavisi, trakeotomi, SVK, beslenme şekli, PEG, 3. kuşak sefalosporin kullanımı, karbapenem kullanımı, CRP düzeyi ve APACHE II skoru olarak bulundu. Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi üzerine etkili olan risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları, Odd's oranları, güven aralıkları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığı	P
Yaş	0.97	0.96-0.99	0.003
Cins	0.64	0.37-1.11	0.119
Malignite	1.73	0.85-3.55	0.129
Pulmoner hastalık	0.55	0.32-0.95	0.034
Serebrovasküler hastalık	0.53	0.31-0.92	0.025
Kardiyovasküler hastalık	1.48	0.86-2.56	0.155
Batın cerrahisi	2.03	0.78-5.33	0.146
Kardiyak işlem	5.35	0.61-46.58	0.129
Üriner kateter	0.11	0.03-0.34	0.0001
Mekanik ventilatör tedavisi	0.13	0.07-0.25	0.0001
Trakeotomi	0.08	0.03-0.21	0.0001
SVK* kateteri	0.27	0.15-0.47	0.0001
Beslenme şekli	1.91	1.10-3.32	0.021
PEG**	0.10	0.03-0.32	0.0001
3. kuşak sefalosporin kullanımı	17.5	5.18-59.11	0.0001
Karbapenem	0.14	0.06-0.29	0.0001
Platelet	1.00	1.0-1.0	0.062
CRP***	1.03	1.0-1.0	0.012
APACHE II****	1.08	1.04-1.13	0.0001

SVK *: Santral Venöz Kateter, PEG **: Perkütan Enterogastrostomi, CRP ***: C-reaktif protein, APACHE II ****: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

4.13. Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimini etkileyebilecek aday risk faktörleri çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiğinde ise; yaş ortalamasının düşük olması, mekanik ventilatör uygulaması, trakeotomi uygulaması, PEG uygulaması, karbapenem kullanımı ve 3. kuşak sefalosporin kullanılmaması bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.

Kardiyovasküler hastalık, malignite, pulmoner hastalık, serebrovasküler hastalık, batın cerrahisi, kardiyak işlem, üriner kateter, SVK, beslenme şekli, trombosit sayısı, CRP düzeyi ve APACHE II skoru ile hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu arasında ilişki tespit edilmedi. Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimine etkili faktörler, Odd's oranları, güven aralıkları ve anlamlılık düzeylerine ait çoklu regresyon analizi sonuçları Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Hastane kökenli *Acinetobacter* gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığı	P
Yaş	1.03	1.00-1.05	0.008
Mekanik ventilatör tedavisi	5.68	2.53-12.72	0.0001
Trakeotomi	5.29	1.64-17.08	0.005
PEG uygulaması	9.49	2.41-37.27	0.001
Karbapenem kullanımı	6.02	2.42-14.94	0.0001
3. kuşak sefalosporin kullanımı	0.11	0.02-0.49	0.004

4.14. Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörleri

Tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre mortaliteyi etkileyen risk faktörleri; yaş, mekanik ventilatör tedavisi, enteral beslenme, 3. kuşak sefalosporin kullanımı ve yükek APACHE II skoru olarak bulundu. Mortalite üzerine etkisi olan risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları, Odd's oranları, güven aralıkları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığı	P
Yaş	1.02	1.0-1.03	0.023
Üreme yeri	1.12	0.94-1.34	0.193
Pulmoner hastalık	0.68	0.39-1.21	0.195
Kardiyovasküler hastalık	0.68	0.39-1.20	0.191
Mekanik ventilatör tedavisi	0.45	0.25-0.80	0.007
Enteral beslenme	0.41	0.22-0.75	0.004
Atak sayısı	3.23	0.69-14.97	0.134
Beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kullanımı	0.56	0.29-1.07	0.084
3. kuşak sefalosporin kullanımı	2.88	1.20-6.91	0.018
CRP düzeyi	1.02	0.99-1.04	0.113
Beyaz küre sayısı	1.0	1.0-1.0	0.063
APACHE II skoru	1.08	1.03-1.12	0.0001
<i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu	0.63	0.36-1.12	0.119

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda mortaliteyi etkileyen aday risk faktörleri çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiğinde ise; enteral beslenme ve APACHE II skoru bağımsız risk faktörü olarak saptandı. *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi mortalite üzerine etkili bulunmadı. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerine ait çoklu regresyon analizi sonuçları Tablo 20'de verilmiştir.

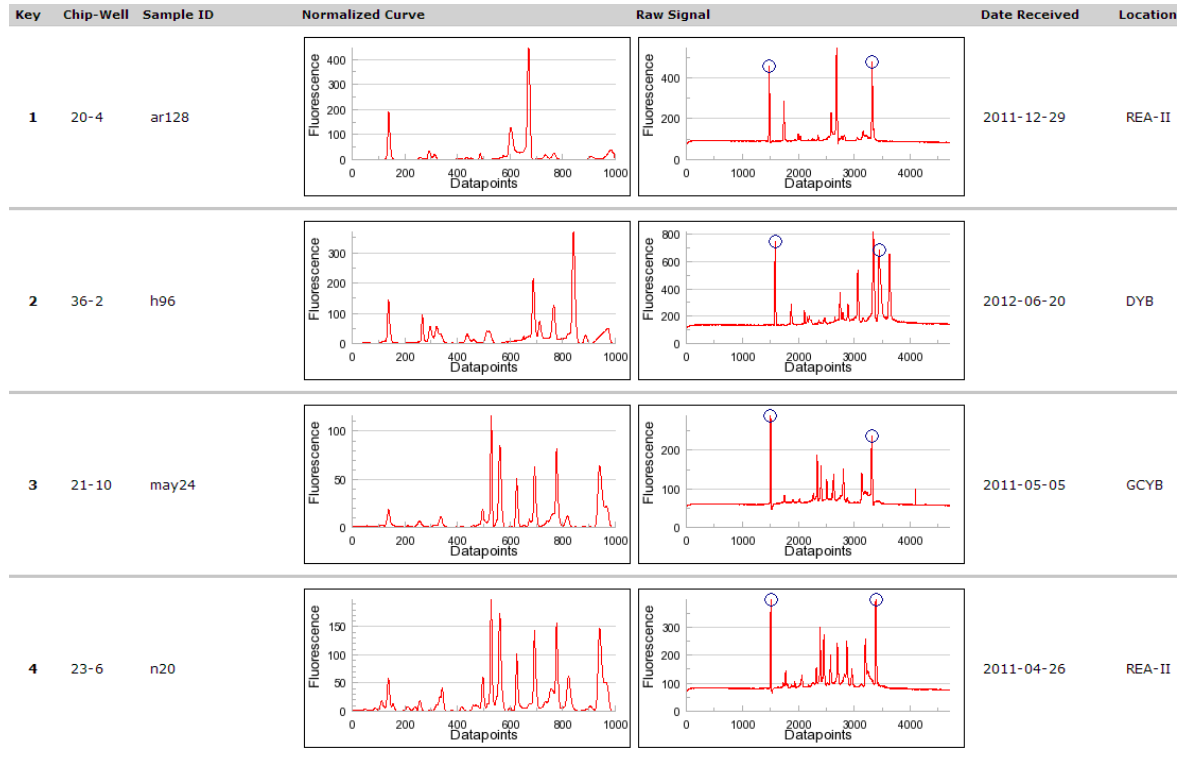
Tablo 20. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Değişken	Odd's oranı	%95 güven aralığı	P
Enteral beslenme	2.53	1.33-4.78	0.004
APACHE II skoru	1.08	1.03-1.13	0.0001

4.15. Suşlar Arasındaki Klonal İlişkinin Araştırılması

Toplam 96 *A. baumannii* izolatının, Diversilab Sistemi (Biomerieux, Fransa) ile genotipi belirlendi. Verilerin analizi için, izolatların elektroferogramları (Şekil 1), bant profilleri (Şekil 2), dendogramları (Şekil 3), benzerlik matrisi (Şekil 4) ve “scatterplot” analizlerini (Şekil 5) içeren raporlar oluşturuldu.

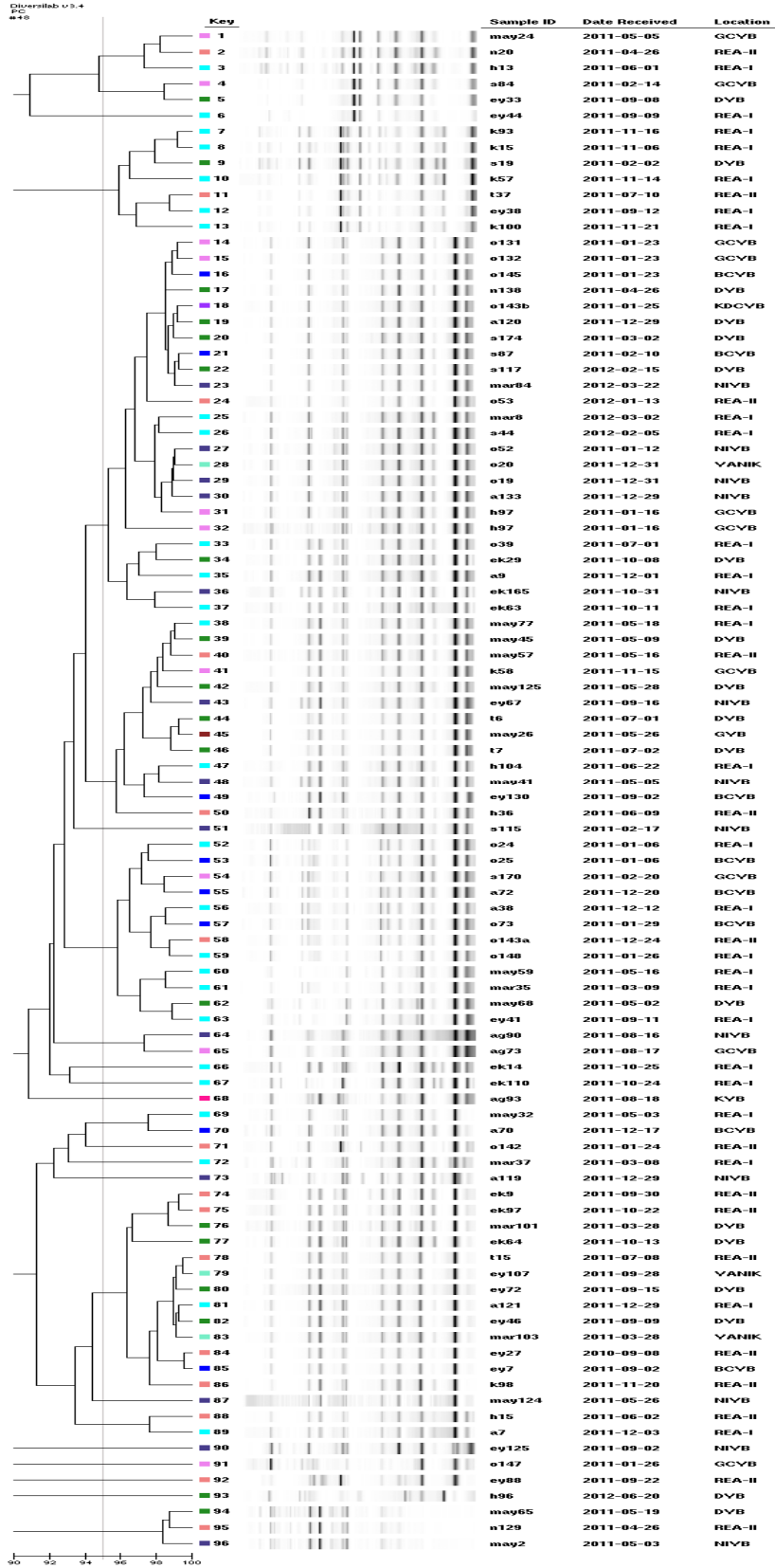
Genotiplendirilen 96 izolatın 83’ü 24 farklı küme içerisinde yer aldı (Şekil 6). Bu veriye göre izolatların kümeleşme oranı %86 olarak bulundu. En büyük küme; 24 izolatın yer aldığı P5 ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; P6 (13 izolat), P17 (13 izolat), P8 (12 izolat), P4 (7 izolat), P1 (3 izolat), P2 (2 izolat), P9 (2 izolat), P13 (2 izolat) P19 (2 izolat) kümeleri takip etmektedir (Şekil 6)



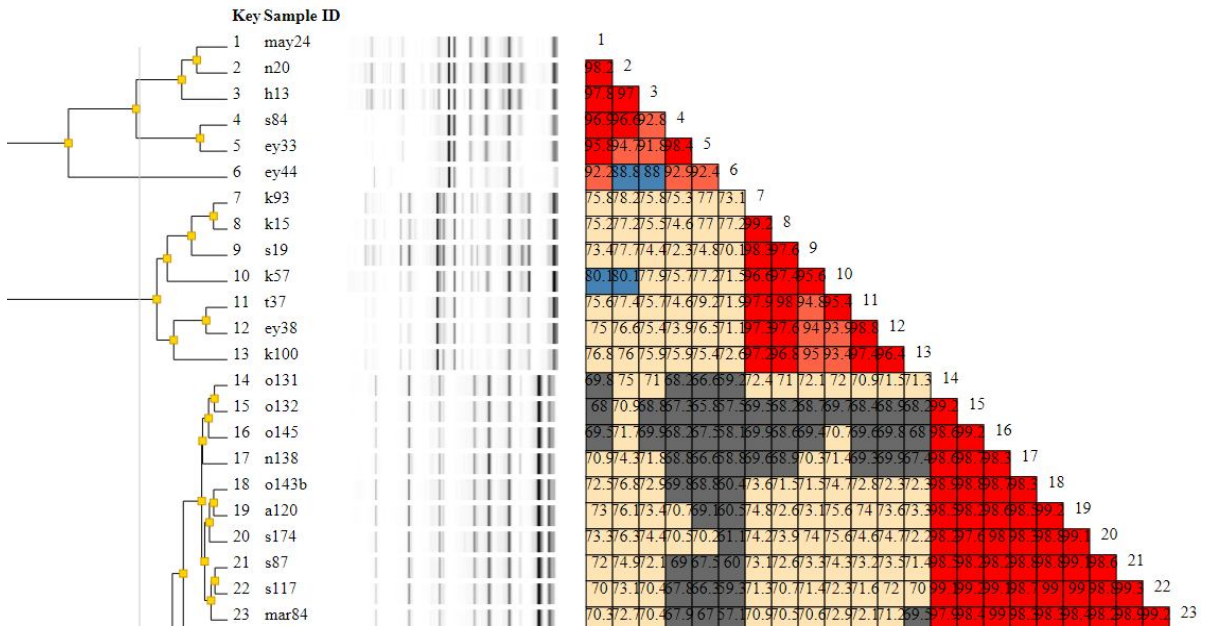
Şekil 1. Rep-PCR ürünlerinin elektroforezi ile oluşan (ar128, h96, may24, n20 nolu izolatlar) elektroferogramlar

Key	Chip-Well	Sample ID	Normalized Curve	(Show Graphs)	Key	Chip-Well	Sample ID	Normalized Curve	(Show Graphs)
1	20-4	ar128			53	21-11	h104		
2	36-2	h96			54	21-9	may41		
3	21-10	may24			55	43-2	ey130		
4	23-6	n20			56	25-4	h36		
5	21-12	h13			57	25-2	s115		
6	24-1	s84			58	20-5	o24		
7	39-4	ey33			59	18-8	o25		
8	39-7	ey44			60	24-6	s170		
9	21-6	may69			61	20-3	a72		
10	16-3	k93			62	19-9	a38		
11	16-2	k15			63	18-5	o73		
12	21-5	s19			64	19-8	o143a		
13	15-2	k57	!		65	19-7	o148		
14	36-7	t37			66	24-3	may59		
15	39-5	ey38			67	26-2	mar35		
16	16-5	k100			68	23-3	may68		
17	16-4	k96			69	39-6	ey41		
18	21-8	n130			70	36-11	ag90		
19	36-8	ag20			71	36-10	ag73		
20	19-3	o131			72	15-6	ek14		
21	19-2	o132			73	15-4	ek110		
22	19-1	o145			74	36-12	ag93		
23	26-3	n138			75	24-9	may32		
24	19-5	o143b			76	20-2	a70		
25	18-4	a120			77	19-4	o142		
26	21-4	s174			78	24-7	mar37		
27	24-4	s87			79	18-1	a119		
28	24-2	s117			80	15-10	ek9	!	
29	26-1	mar84			81	15-8	ek97		
30	20-8	o53	!		82	23-10	mar101		
31	24-8	mar8			83	15-3	ek64		
32	24-5	s44			84	36-6	t15		
33	20-7	o52			85	39-12	ey107		
34	18-3	a133			86	39-10	ey72		
35	18-7	o19			87	18-2	a121		
36	18-6	o20			88	39-8	ey46		
37	23-8	h97			89	21-7	mar103		
38	25-5	h97			90	39-2	ey27		
39	20-6	o39			91	39-1	ey7		
40	15-5	ek29			92	15-1	k98		
41	16-6	a9			93	25-3	may124		
42	15-9	ek165	!		94	25-7	h15		
43	15-7	ek63			95	16-8	a7		
44	23-5	may77			96	43-1	ey125		
45	23-4	may45			97	19-6	o147	!	
46	25-6	may57			98	39-11	ey88		
47	16-1	k58			99	23-2	mar06		
48	25-8	may125			100	23-1	mar86		
49	39-9	ey67			101	21-3	may65		
50	36-3	t6			102	21-1	n129		
51	36-1	may26			103	23-7	may2		
52	36-4	t7			104	21-2	h124		

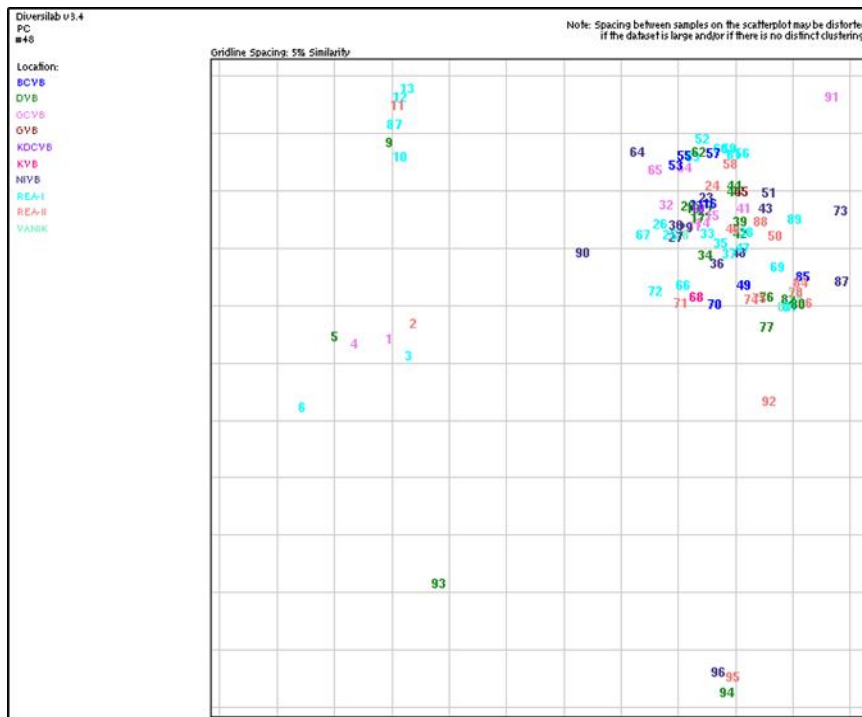
Şekil 2. İzolatların Rep-PCR sonucu oluşan bant profilleri.



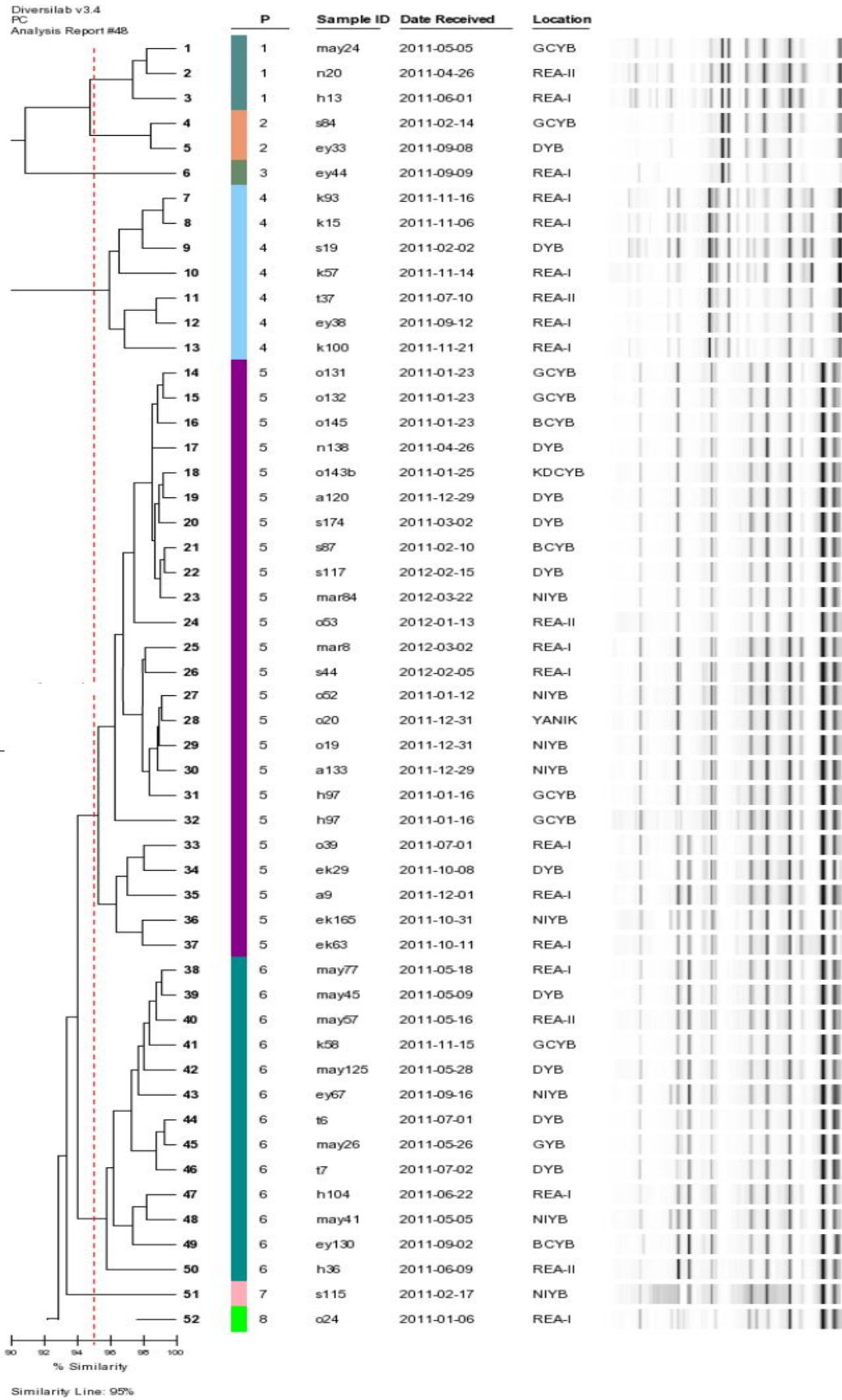
Şekil 3. *A. baumannii* izolatlarının (benzerlik oranı %90-100 arası olarak genişletilmiş) dendogramı.



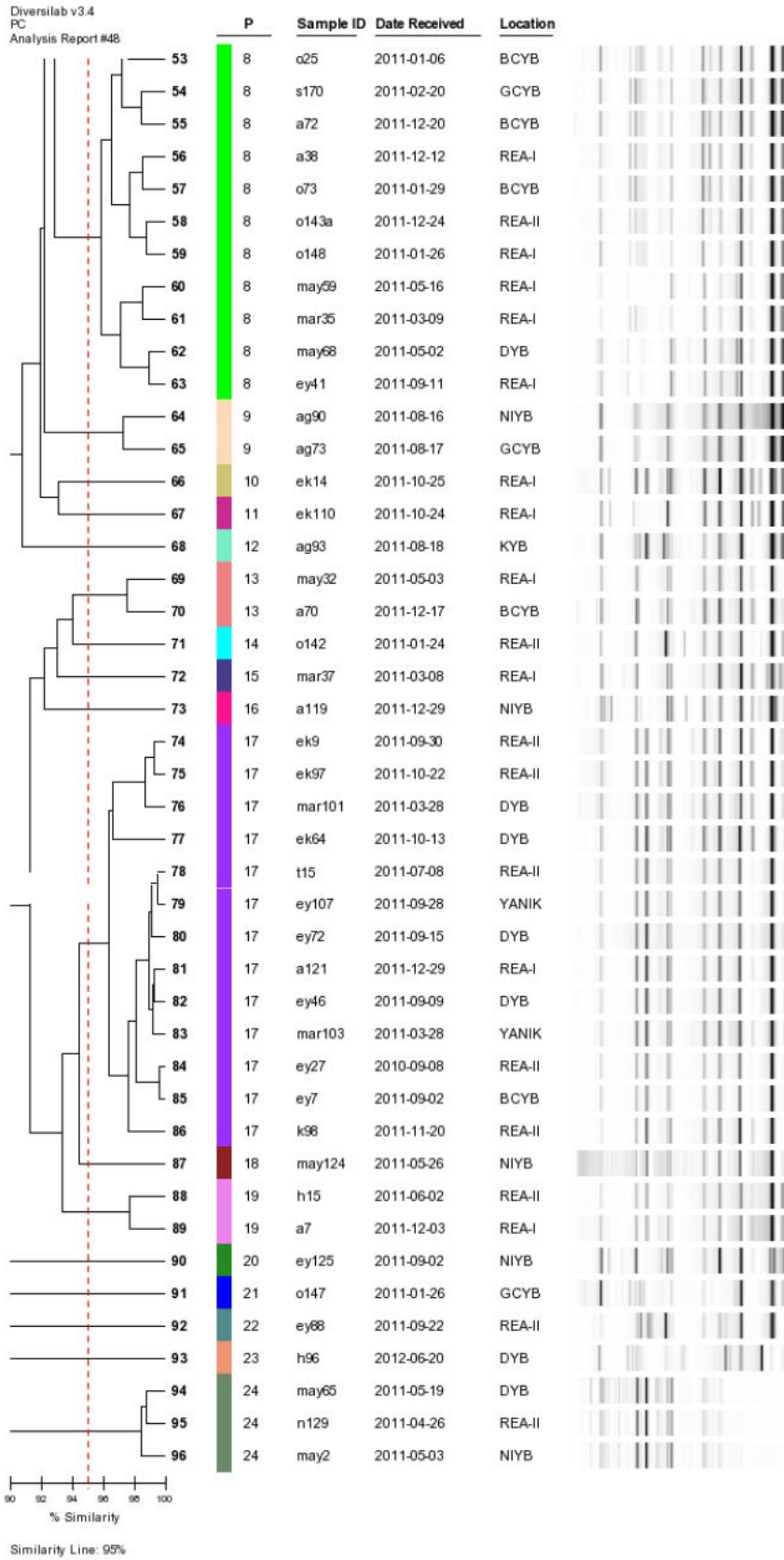
Şekil 4. *A. baumannii* izolatlarının benzerlik matrisi.



Şekil 5. *A. baumannii* izolatlarının “scatterplot” analizi.



Şekil 6. %95 benzerlik katsayısına göre yapılan kümeleşme analizi.



Şekil 6. %95 benzerlik katsayısına göre yapılan kümeleşme analizi.

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım imkanlarının artması ve buna paralel olarak daha ağır hastaların takip edilmesi, hastaların konak savunmasının bozulması, girişimsel işlemler ve izlemler, çoklu antibiyotiklere maruz kalma ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon gibi nedenler YBÜ'de hastane kökenli enfeksiyonların artmasındaki başlıca risk faktörleridir (98). *Acinetobacter* yakın zamana kadar enfeksiyona göre kolonizasyon kapasitesi daha fazla olan düşük virülanslı bir mikroorganizma olarak düşünülmekteydi. Fakat günümüzde *A. baumannii* başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyonlar tüm dünyada hızla artış göstermektedir (99). *Acinetobacter*'in, antimikrobiyallere karşı çoğul direnç kazanma yeteneği, dış ortamda birçok yüzeyde canlı kalabilme kapasitesi, HE açısından önemini daha da arttırmaktadır. Bu çalışma ile *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen hastane kökenli enfeksiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi, mortalitesi ve maliyeti yüksek olan bu enfeksiyonun özelliklerinin incelenmesi ve önlenmesi için değerlendirme yapılması ve *Acinetobacter* izolatlarının genotiplendirilmesi hedeflenmiştir.

Literatürde YBÜ'de gelişen hastane kökenli enfeksiyonlar için farklı üreme yerleri, farklı odaklar, merkezler ve üniteler arasında farklı oranlar ve tipler bulunmuştur. Richards ve arkadaşları ABD'de tüm hastane kökenli enfeksiyonların %77'sinin pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (33). Bir diğer çalışmada ise pnömoni (%40), üriner sistem (%26), yara yeri (%13) YBÜ'de gelişen en sık enfeksiyon bölgeleri olarak bulunmuştur (100). Otuz altı ülkenin katıldığı, 2004-2009 yılları arasında YBÜ'de yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık hastane kökenli enfeksiyonlar; kateter- ilişkili kan dolaşımı

enfeksiyonu (Kİ-KDE) (1000 kateter gününe göre insidans dansitesi 7), VİP (1000 ventilatör gününe göre insidans dansitesi 15,8) ve üriner kateter-ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (ÜKİ-ÜSE) (Kİ (1000 üriner kateter gününe göre insidans dansitesi 6,5) olarak bulunmuştur (101). Türkiye hastane enfeksiyonları 2010 yılı sürveys raporunda 1000 alet gününe göre enfeksiyon hızları: anestezi reanimasyon YBÜ’de; VİP hızı 12.8, Kİ-KDE hızı 5.7, ÜKİ-ÜSE hızı 5.2; beyin cerrahisi YBÜ’de; VİP hızı 21.2, Kİ-KDE hızı 6.2, ÜKİ-ÜSE hızı 5.9, genel cerrahi YBÜ’de; VİP hızı 13.2, Kİ-KDE hızı 4.6, ÜKİ-ÜSE hızı 3.8 ve nöroloji YBÜ’de; VİP hızı 16.9, Kİ-KDE hızı 6.9, ÜKİ-ÜSE hızı 7.5 olarak bildirilmiştir (102).

Acinetobacter türleri herhangi bir bölgede hastane enfeksiyonu olarak karşımıza çıkabilirken başlıca solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve yara enfeksiyonuna neden olurlar. Pek çok merkezde *A. baumannii*’ye bağlı hastane kökenli pnömoni olgularında önemli bir artış söz konusudur (18, 103). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık hastane kökenli enfeksiyon tipi VİP ve *Acinetobacter*’in en sık üreme bölgesi olarak ise trakeal aspirat kültürü (%63) saptandı.

Acinetobacter türlerinin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyon gelişimi risk faktörlerine yönelik yapılan daha önceki çalışmalarda, çok değişkenli analizler sonucunda bağımsız risk faktörü olarak; erkek cinsiyet, ileri yaş (14, 104, 105), yüksek APACHI II skoru (14, 21, 105), hastane ve YBÜ’de uzamış yatış süresi (21, 106), önceki YBÜ ve hastane yatış hikayesi, enteral beslenme (14, 79, 107), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin) (108), invaziv girişimler (SVK, mekanik ventilasyon, üriner kateterizasyon, cerrahi girişim) (3, 5, 14, 105, 109, 110), yoğun bakım hastalarında immünsupresyon, planlanmamış acil yatış ve solunum sıkıntısı olarak tespit edilmiştir (109).

Bizim çalışmamızda, tek değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre, hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimini etkileyen risk faktörleri; yaş, pulmoner hastalık, serebrovasküler hastalık, üriner kateter, mekanik ventilatör tedavisi, trakeotomi, SVK, enteral beslenme, PEG, karbapenem kullanımı, 3. kuşak sefalosporin kullanılmaması, CRP düzeyi ve yüksek APACHE II skoru olarak bulundu. Çok değişkenli regresyon analizi sonrasında ise; yaş, mekanik ventilatör uygulaması, trakeotomi uygulaması, PEG uygulaması, karbapenem kullanımı ve sefalosporin kullanılmaması hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk

faktörü olarak tespit edildi. Çalışmamızda hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi riskinin PEG ile enteral beslenen hastalarda 9.49 kat arttığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da enteral beslenmenin *Acinetobacter* türleri kolonizasyon/enfeksiyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur (14, 59, 111), Günümüzde YBÜ’de gastrointestinal sistemleri fonksiyonel olan hastaların en kısa süre içinde enteral beslenmeye başlamaları gerektiği düşünülmektedir. Enteral beslenmenin gastrointestinal sistemde bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyonu önlediği, ayrıca sekretuvar IgA salgısını arttırdığı (112) ve böylece enfeksiyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Ancak verilen besinlerin anabolik etkileri açısından enteral beslenme, parenteral beslenmeye göre ikinci planda kalmaktadır (113). Carrilho ve arkadaşlarının bir yıl süren, YBÜ’deki 540 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada enteral beslenmenin, YBÜ’deki hastalarda etkenden bağımsız olarak pnömoni riskini arttırdığı bulunmuştur (114). Heidegger ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde enteral beslenmenin yeterli enerji ve protein hedeflerini özellikle ilk bir hafta içinde sağlayamadığı belirtilmiştir (115). Buna bağlı olarak enteral beslenme kullanılan hastalarda, enfeksiyon hızında artış, yara iyileşmesinde bozulma; mekanik ventilasyon, hastanede kalış ve iyileşme sürelerinde uzama gözlenmiştir. Bu meta analizde belirtilen, enteral beslenen hastalarda enfeksiyon hızında artış, yara iyileşmesinde bozulma, mekanik ventilasyon, hastanede kalış ve iyileşme sürelerinde uzama gibi bulgular, çalışmamızda saptadığımız PEG ile beslenmenin mortalitede bağımsız risk faktörü olmasını açıklayabilir (115).

Enteral beslenme solüsyonunda ve kullanılan enteral beslenme aparatlarında da mikroorganizma kolonizasyonu ve buna bağlı enfeksiyon olabileceği düşünülmektedir. Thurn ve arkadaşlarının çalışmasında 24 adet enteral beslenme sıvısından kültür için örnek alınmıştır, ayrıca eş zamanlı olarak hastaların farenks ve rektal bölgelerinden de kültürler alınmıştır. Toplam 13 solüsyonda mikroorganizma üremesi saptanmış olup, iki hastada, enteral solüsyonda üreyen *A. baumannii*’ye bağlı pnömoni gözlenmiştir (116). Enteral beslenmenin, çalışma sırasında takip edilen hastalarda olumlu immünolojik ve mikrobiyal etkilerinin olduğu düşünülmesine rağmen, *Acinetobacter* türlerinin kolonizasyon ve enfeksiyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Muhtemel immünolojik faktörlerin yanında özellikle yeterli kalori ve protein desteğinin sağlanamaması ve solüsyonların *Acinetobacter* türleri ile kolonizasyonunun buna sebep olabileceği düşünülebilir. Enteral beslenme sırasında hasta uyumunun olmadığı

durumlarda da yeterli kalori ve protein desteğinin sağlanması kesintiye uğramaktadır. Bu yüzden özellikle ilk bir hafta parenteral desteğin, enteral beslenme yanında verilmesi (115) ve hastanın uyumunun beslenme yolunun belirlenmesinde bir faktör olarak değerlendirilmesinin, enteral beslenmeye bağlı kolonizasyon/enfeksiyon riskini azaltabileceği düşünülebilir. Solüsyon ve aparatlardaki kolonizasyonu önlemek için de sağlık personelinin standart enfeksiyon koruma önlemlerine uyması, aparatlara yeterli ve uygun dezenfeksiyonun yapılması gereklidir (117). Etkili olabilecek muhtemel yerel veya sistemik immünolojik faktörlerin daha sonra planlanacak çalışmalarda incelenmesi, beslenme yolunun seçiminde rol oynayabilir.

Çalışmamızda hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon riskinin mekanik ventilatör kullanımı ile 5.68 kat arttığı gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde entübe olarak izlenen hastalar *Acinetobacter* kolonizasyonuna daha yatkın olmaktadırlar. Amerika'da *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu hastane kökenli bakteriyemiler incelendiğinde *A. baumannii* bakteriyemisinin entübe olan travma hastalarında daha sık olduğu gözlenmiştir (118). Aynı çalışmada, *A. baumannii* bakteriyemisinin diğer gram negatif bakteriyemilerle karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon ve YBÜ'de yatış ile daha çok ilişkili olduğu bulunmuştur (118). Birçok çalışmada da solunum sistemi ve buraya yönelik invaziv işlemler sekonder bakteriyemi odağı olarak bulunmuştur (119-121).

Antibiyotik kullanma öyküsünün bakteriyemi dahil hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon riskini arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (109, 111). Çalışmamız kapsamında *Acinetobacter* üremesi olan vaka grubu ile *Acinetobacter* üremesi olmayan kontrol grubu arasında en az bir antibiyotik kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Kültürde *Acinetobacter* üremesi olan hastalarda *Acinetobacter* üremesi olmayanlara göre beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve aminoglikozid kombinasyonu ve karbapenem kullanımı anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Bu sonuçlar, özellikle karbapenemler başta olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobiyallerin kullanımı ile *A. baumannii* gibi dirençli mikroorganizmaların seçilmesi ile açıklanabilir. Yoğun bakım hastalarının antimikrobiyal tedavi ihtiyaçlarının daha fazla olması da bu seçilmeye katkıda bulunmaktadır.

Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; çok değişkenli analiz sonucunda karbapenem grubu antibiyotik kullanımı ve sefalosporin kullanılmaması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Karbapenem grubu antibiyotik kullanılmasının 6.02 kat *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimini arttırdığı çalışma sonunda tespit edilmiştir. *Acinetobacter* türlerine bağlı gerek kolonizasyon/enfeksiyon oluşumunda (3, 14, 105, 107) gerekse antibiyotik direncinin gelişmesinde (59) geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozit antibiyotik gruplarının sık kullanılmasının *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (14). Falagas ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, 20 vaka-kontrollü çalışma değerlendirilmiş olup ÇİD *A. baumannii*'nin, kolonizasyonu/enfeksiyonuna en sık neden olan faktörün 20 çalışmanın 11'inde önceki antibiyotik kullanımı olduğu bulunmuştur (21). Bu çalışmalarda en sık 3. kuşak sefalosporin (4/11 çalışmada) ve karbapenemlerin (4/11 çalışmada) risk faktörü olduğu, bu antibiyotik gruplarını takiben sırası ile florokinolon, aminoglikozit ve metronidazolün diğer risk faktörlerini oluşturduğu belirtilmiştir. Merkezimizde ESBL üreten gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının oldukça yüksek saptanması nedeniyle, genellikle kritik hastaların yönetiminde ampirik tedavide karbapenemler tercih edilmektedir. Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak sefalosporin kullanılması hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişmesinde riski azaltan bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu veriye dayanarak; ampirik tedavide mümkün olduğunca karbapenem kullanımının 3. kuşak sefalosporin kullanımına kaydırılmasının ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarının kontrolünde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Yanık hastalarında *A. baumannii* bakteriyemisi için risk faktörlerine yönelik yapılan çalışmada kadın cinsiyet, toplam vücut alanının %50'sinden fazlasında yanık olması, *A. baumannii* kolonizasyonu ve hidroterapi bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (118), Nötropeni, uzamış (>7 gün) sefalosporin kullanımı, erkek cinsiyet de *Acinetobacter* bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (5, 7). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu hastaları cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında ise erkek ve kadın cinsiyet arasında bir fark bulunmamıştır.

Yurt dışı kaynaklı birkaç makalede yaş, hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak rapor edilmemiştir (99, 109, 121).

Çalışmamızda ise yaş, hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Günümüzdeki mevcut bulgular girişimsel işlemlerin hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörü olduğunu desteklemektedir (3, 14, 105, 107). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üriner kateterizasyon, SVK ve trakeotomi açılması ile yoğun bakım ilişkili enfeksiyon arasında tek değişkenli analizlerde bağlantı bulmalarına rağmen çok değişkenli analiz sonuçlarına göre bu faktörlerin enfeksiyon için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (98). Çalışmamızda tek değişkenli regresyon analize göre vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan, ancak bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmayan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler bulunmaktadır (SVK kullanımı, batın cerrahisi, kardiyak işlem ve üriner kateterizasyon). Bu veri çalışma sırasında çok sayıda faktörün incelenmesi ve bunların etkileşimi nedeni ile bağımsız risk faktörü olarak gözlenmedikleri şeklinde açıklanabilir. Bununla birlikte çalışmamızda trakeotomi uygulanan hastalarda hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişme riskinin 5,29 kat arttığı saptanmıştır.

Önceki çalışmalarda ileri yaş, altta yatan hastalığın şiddeti, bakteriyemi kaynağı olarak pnömoni varlığı, septik şok, mekanik ventilasyon ve uygunsuz antimikrobiyal tedavinin *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (14, 110, 122, 123). Savaş ilişkili travması olan askerlerde *A. baumannii*'ye bağlı mortaliteyi araştıran bir çalışmada *A. baumannii*'nin mortaliteyi arttırmadığı gözlenmiştir (108). Çalışmamızda vaka grubundaki hastaların mortalite oranı (%40.7) kontrol grubu hastalarından (%30.5) daha fazla olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildi. Mortalite için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda risk faktörü olarak bulunan yaş, mekanik ventilatör tedavisi, beslenme şekli, sefalosporin kullanımı ve APACHE II skoru çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Yapılan geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi sonucuna göre son modelde, beslenme şekli ve yüksek APACHE II skoru hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Tek başına yüksek APACHE II skorunun, artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ülkemizden bir çalışmada yüksek APACHE II skorunun enfeksiyon için değil, mortalite için anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak

yüksek APACHE II skoru mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. APACHE II skorunun yüksek olduğu *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda mortalitenin de yüksek olacağı beklenen bir durumdur. Ayrıca, YBÜ ilişkili enfeksiyon riskinin yüksek APACHE II skoru ile arttığı da belirtilmiştir (124). Çalışmamızda vaka grubunda hastaların APACHE II skorları (23.7±7.3) kontrol grubu hastalarından (19.6±7.1) anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca, APACHE II skorları vaka ve kontrol grupları arasında tek değişkenli analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmasına rağmen olasılıkla çok sayıda faktörün incelenmesi ve bunların etkileşimi nedeni ile bağımsız bir risk faktörü olarak gözlenmemiştir.

Literatürde ÇİD ve pan-rezistans kavramları için farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanım kargaşası çalışmalarda karışıklığa neden olmakta ve sonuçları etkilemektedir. Bu nedenle en kısa zamanda herkes tarafından kabul gören bir tanımlamaya ihtiyaç bulunmaktadır. *A. baumannii* klinik izolatlarının YBÜ’de % 30’dan fazlası sıklıkla florokinolonları ve karbapenemleri de içeren en az üç sınıf antibiyotiğe dirençli saptanmaktadır (18). Çalışmamızda izolatların %94’ünde ÇİD tespit edilmiştir. Aminoglikozit grubu antibiyotikler arasında çalışılan izolatların en duyarlı olduğu aminoglikozit; netilmisin (62/66) olarak saptanırken, amikasin (79/108) direnci oldukça yüksek bulunmuştur. Özdem ve arkadaşları hastane kökenli *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal duyarlılığı araştırdıkları çalışmalarında netilmisin direncini 2007 yılında %57,1 iken 2010 yılında %60,2 olarak bulmuşlar; amikasin direncinin ise 2007 yılında %47,2’den 2010 yılında %63’e çıktığını rapor etmişlerdir (125). Vitkauskiene ve arkadaşları ise amikasin direncini verilerimizle uyumlu olarak %79,8 olarak bildirmişlerdir (126). Dizbay ve arkadaşları VİP etkeni *A. baumannii* izolatlarında netilmisin direncini %30,3 ve amikasin direncini %63,6 olarak rapor etmişlerdir (127). Aynı merkezde 5 yıllık periyodu içeren retrospektif analizlerinde ise hastane enfeksiyonu etkeni *A. baumannii* izolatlarında netilmisin direncini %23,8, amikasin direncini ise % 68,3 olarak bildirmişlerdir (103). Bu veriler çalışmamız verileri ile uyumludur.

A. baumannii izolatlarında 1990’ların başlarından itibaren karbapenemlere direnç rapor edilmektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde bu türlerde karbapenem direncinin giderek arttığı gözlenmektedir. Karbapenem dirençli *A. baumannii*, antibiyotik tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak kaşımıza

çıkılmaktadır. Wareham ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* türlerindeki karbapenem direncini 2000 yılında %0 bulurken, 2006 yılında %55 olarak bulmuşlardır (7). Özdem ve arkadaşları 2007 yılında imipenem direncini %32,7, meropenem direncini ise %31,8 olarak bildirirken; 2010 yılında imipenem direncini %74, meropenem direncini % 80,3 olarak rapor etmiştir (125). Dizbay ve arkadaşları 2008 yılında imipenem direncini % 80,3, meropenem direncini %71,2 olarak bulmuşlardır (127). Yurt dışı kaynaklı güncel bir makalede ise *Acinetobacter* izolatlarında karbapenemlere karşı direnç %40,4 olarak rapor edilmiştir (126). MYSTIC 1997-2000 çalışmasında pek çok ülkede meropenem duyarlılığı %0-7 arasında bulunmuştur (103). Bu veriler çalışmamızda saptadığımız yüksek karbapenem direnci (imipenem için %82,4, meropenem için %88) ile uyumludur.

Acinetobacter türlerindeki bu antibiyotiklere karşı dirençte artış tedavi seçeneklerini kısıtlamakta ve klinisyenlerin alternatif antibiyotiklere yönelmesinde yol açmaktadır. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen yeni seçenek ilaçların başında kolistin ve tigesiklin gelmektedir. Çalışmamızdaki izolatlarda tigesiklin duyarlılığı %99,1 bulunmuştur. Merkezimizde 2008 yılında yapılan bir çalışmada ÇİD *Acinetobacter* suşlarında tigesiklin duyarlılığı buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle %100 olarak saptanmış olup, verilerimizle uyumludur (128). Ülkemizden, Dizbay ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada saptadıkları ÇİD *Acinetobacter* izolatlarında %25,8 oranındaki tigesiklin direnci (127) ve 2010 yılında Özdem ve arkadaşlarının saptadıkları %5,5 oranındaki tigesiklin direnci (125) çalışma verilerimizden yüksektir. Kim N.H ve arkadaşları karbapenem dirençli *A. baumannii* bakteriyemisinde %22'lik bir tigesiklin direnci rapor etmiş olup (129) verilerimizden oldukça yüksektir. Çalışmamızda dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için diğer bir alternatif ilaç olan kolistin duyarlılığı %100 olarak bulunmuş olup bu veri ülkemizden yapılan diğer çalışma verileri ile uyumludur (127, 130).

Antibiyotik maliyeti ve temin edilmesindeki zorluk da tedaviyi olumsuz etkilemektedir. ÇİD'in %90'larda olmasının önemli nedenlerinden biri antibiyotik kullanma öyküsünün yüksek olması olabilir. Usluer ve arkadaşlarının 2002 yılında ülkemizde yaptığı bir çalışmada, üniversite hastanesi ve Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim veren 18 hastanede, yatan hastalarda antibiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. Yatan 971 hastanın 2900'ünün (%30.6) antibiyotik kullandığı, kullanılan antibiyotiklerin

%78.4'ünün ampirik olarak başlandığı fakat çoğu tedavinin uygunsuz olduğu belirtilmiştir (131).

Acinetobacter'lerin genotiplendirilmesinde PFGE (pulsed field gel electrophoresis), AP-PCR (arbitrary primed-polymerase chain reaction), Rep-PCR ve MLVA (multiple-locus variable number tandem repeat analysis) gibi bir çok farklı yöntem kullanılmaktadır (132-134). Çalışmamızda hastanemiz YBÜ'den izole edilen *A. baumannii* izolatları arasındaki klonal ilişkinin araştırılması için standardizasyonu ve laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği yüksek olan Rep-PCR tabanlı Diversilab Sistemi (Biomerieux, Fransa) kullanıldı. Bu yöntemle toplam 96 *A. baumannii* izolatı 24 farklı küme içerisinde yer aldı. İzolatlar arasındaki klonal yakınlığın bir göstergesi olan "kümeleşme oranı" %86 olarak bulundu. Bu kümeleşme oranı, izolatlar arasındaki klonal yakınlığın oldukça yüksek olduğunun, diğer bir deyişle hastalar arasında çapraz bulaş oranının yüksekliğinin önemli bir göstergesidir. Ayan ve arkadaşlarının 2003 yılında hastanemizde yaptıkları çalışmada, 18 ay içerisinde hastane enfeksiyonu olarak izole edilen 38 *A. baumannii* suşunu PFGE ve AP-PCR ile tiplendirmişlerdir (135). Yine hastanemizde 2008 yılında yapılan bir tez çalışmasında, hastane enfeksiyonu olarak izole edilen 135 *A. baumannii* izolatı arasındaki klonal ilişki PFGE yöntemi ile araştırılmıştır. Üç yıllık bir süreyi kapsayan ve hem servis hem de yoğun bakım izolatlarını kapsayan bu çalışmada kümeleşme oranı %62.6 olarak bulunmuştur (136). Ancak araştırmacılar sadece yoğun bakımlar dikkate alındığında kümeleşme oranının yükseldiğini bildirmişlerdir. Hasta popülasyonları ve çalışma süreleri farklı olmasına rağmen, bu sonuçlar *A. baumannii* enfeksiyonlarının hastanemizde giderek daha fazla problem olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise 14 aylık bir dönemde izole edilen 66 *A. baumannii* izolatı PFGE ile tiplendirilmiş ve bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak kümeleşme oranı %80.3 olarak bulunmuştur (137). Güdücüoğlu ve arkadaşları ise yoğun bakım hastalarından izole edilen 8 *A. baumannii* suşunun, 18 çevre izolatı ile klonal olarak ilişkili olduğunu saptamıştır (138). Çalışmamızda en fazla izolat sayısına sahip P5 kümesinde yer alan 24 suşun izolasyon tarihleri incelendiğinde, bu klonun hastanemizde yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü görülmektedir. Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da salgın klonu olan *A. baumannii* izolatlarının hastanede 9-24 ay kalabileceği gösterilmiştir (136). Bu sonuçlar, özellikle dirençli salgın klonlarının önlem alınmadığı durumda hastane

ortamında uzun yıllar kalabileceğini ve hastadan hastaya taşınabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi açısından ciddi problemlerle karşı karşıya bulunmaktayız. Klinik kullanıma giren veya girme umutları olan antibiyotiklerin son yıllarda oldukça azalması, yakın bir gelecekte uygun ve etkili bir tedavi seçeneği beklenmeyen ÇİD izolatlar için antibiyotik kullanım stratejilerinin ve enfeksiyon kontrolünün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Çok ilaca direncin artan sıklıkta görülmesi nedeniyle tedavi başarısızlıklarının önlenmesi için uygun antibiyotik tedavi seçimi kritik derecede önem taşımaktadır. Hastanede hastalar ile sağlık bakım sistemi arasındaki temasın derecesi, önceki antibiyotik tedavisi ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda bireye özgü, bakterinin doğrulandığı veya bu bakteriden kuşkulanan hastalarda tedavi kararını vermenin daha doğru olacağı savunulmaktadır.

Başta YBÜ’de çalışanlar olmak üzere, tüm hastane personeline gerekli enfeksiyon kontrol eğitiminin verilmesi; hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası teması ve üniteler arası bakteri geçişini azaltmasında katkı sağlayacağı tartışmasız kabul görmektedir. Yoğun iş gücü, emek ve maliyet gerektirse de kapsamlı sürveyans çalışmalarının yapılması ve verilerin doğru yorumlanıp, önerilerle birlikte hastane çalışanlarına düzenli olarak geri bildirilmesinin bu kişilerin davranışları üzerinde etkili olacağı açıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda;

1. Yaş, mekanik ventilatör uygulaması, trakeotomi uygulaması, PEG uygulaması, karbapenem kullanma ve sefalosporin kullanmama öyküsü hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu.
2. Mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri, enteral beslenme şekli ve yüksek APACHE II skoru olarak tespit edildi. *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi mortalite üzerine etkili bulunmadı.
3. İzolatların %94'ünde çoklu antibiyotik direnci saptandı. İmipenem direncinin %82.4 ve meropenem direncinin %88 oranında olduğu tespit edildi. Kolistin duyarlılığı %100 ve tigesiklin duyarlılığı %99,1 olarak bulundu.
4. En fazla izolat sayısına sahip P5 kümesinde yer alan 24 suşun izolasyon tarihleri incelendiğinde, bu klonun hastanemizde yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü görüldü. En büyük küme; 24 izolatın yer aldığı P5 ile kodlanan küme olarak saptandı.
5. İzolatlar arasındaki klonal yakınlığın bir göstergesi olan “kümeleşme oranı” %86 olarak bulundu.

Öneriler;

1. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır, bu nedenle özellikle *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak saptadığımız karbapenemler gibi geniş spektrumlu antimikrobiyallerin uygun kullanımı sağlanmalıdır. Ampirik tedavide özellikle 3. kuşak sefalosporin kullanımı uygun durumlarda düşünülmelidir.

2. Yoğun bakım ünitelerinde uygulanması kaçınılmaz olabilen ve çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için bağımsız risk faktörü olarak saptanan invaziv girişimlerin endikasyonunun doğru konulması ve uygulamaların enfeksiyon kontrol ve önlem standartlarına uygun olarak yapılmasının gerekliliği çalışmamızla bir kez daha ortaya konulmuştur.
3. Çalışmamızda en fazla izolat sayısına sahip klonun hastanemizde yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü görülmektedir. Özellikle dirençli salgın klonlarının önlem alınmadığı durumda hastane ortamında uzun yıllar kalabileceği ve hastadan hastaya taşınabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, diğer risk faktörlerinin yanında hasta bakımında rol alan tüm sağlık personelinin el yıkama gibi enfeksiyon kontrol protokollerine uyması gereklidir.
4. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları ve direnç paternlerini; her bölümdeki hastane enfeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi amaçlanmalı, her hastanenin sürekli güncellenen sürveyans programları bulunmalıdır.
5. *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesi, multidisipliner katılımlı bir ekip işi olmalıdır.

7. ÖZET

Bu çalışma ile erişkin yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde hastane kökenli çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* enfeksiyonları, özellikle *Acinetobacter baumannii*, gelişiminde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerini belirleyerek *Acinetobacter* enfeksiyonu oranlarını azaltmak için görüş ve önerilerde bulunmak ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirilmesi ile tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve izolatların genotiplendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırma ileriye dönük vaka-kontrol çalışması olarak yapılmış olup, Nisan 2011-Mart 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin YBÜ'de yatan ve hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon atağı saptanan 108 vaka ile aynı dönemde erişkin YBÜ'de takip edilen ve kültürlerinde üreme olmayan 105 kontrol grubu hastası karşılaştırılarak enfeksiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı. Tek ve çok değişkenli regresyon analizi yapılarak hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon atağı gelişimini ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri belirlendi.

Çok değişkenli regresyon analizi sonrasında son modelde yaş, mekanik ventilatör uygulaması, trakeotomi uygulaması, PEG uygulaması, karbapenem kullanımı ve 3. kuşak sefalosporin kullanılmaması hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyon atağı gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Mortalite için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde son modelde, mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri ise enteral beslenme şekli ve APACHE II skoru tespit edilmiştir. Bu risk faktörlerinin kontrolü, özellikle karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotik

kullanımının kısıtlanması ve ampirik tedavide 3. kuşak sefalosporinlerin uygun durumlarda tercih edilmesi desteklenmelidir.

İzolatların %94'ünde çoklu antibiyotik direnci saptanmıştır. İmipenem direncinin %82.4 ve meropenem direncinin %88 oranında olduğu gözlenmiştir. Kolistin duyarlılığı %100 ve tigesiklin duyarlılığı %99,1 olarak bulundu.

Çalışmamızda en fazla izolat sayısına sahip klonun hastanemizde yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü tespit edildi. Bu veri ile özellikle ÇİD *Acinetobacter baumannii* salgın klonlarının önlem alınmadığı durumda hastane ortamında uzun yıllar kalabileceği ve hastadan hastaya taşınabileceği ortaya konulmuştur.

8. SUMMARY

ADULT INTENSIVE CARE UNIT-ACQUIRED NOSOCOMIAL MULTI-DRUG RESISTANT ACINETOBACTER INFECTIONS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND GENOTYPING ANALYSIS

We aimed in this study to identify risk factors which thought to be influential in the development of nosocomial multi-drug-resistant *Acinetobacter* especially *A. baumannii* infection in adult intensive care units and make comments and suggestions in order to reduce *Acinetobacter* infections rates and development of treatment protocols with evaluation of antimicrobial susceptibility and genotyping of isolates.

This research is being a prospective case-control study tried to determine risk factors which are thought to play a role in the development of infection compared with nosocomial *Acinetobacter* infection attack was determined with 108 cases and 105 patients whose are control group with any infection are being followed during the same periods between April 2011-March 2012 in adult intensive care units of Inonu University Faculty of Medicine Turgut Ozal Medical Center. The risk factors affecting mortality and nosocomial *Acinetobacter* infection attack are identified with analysis of univariate and multivariate regression.

Age, application of mechanical ventilation, tracheotomy and percutan enterogastrostomi (PEG) and a history of using carbapenem and non-using cephalosporin was found to be an independent risk factor for growth of *Acinetobacter* on culture after multivariate regression analysis in final model. Enteral feeding and APACHE II score were found independent risk factors affecting mortality in the multivariate logistic regression analysis for mortality in final model. Control of these risk factors and restriction of implementation of broad-spectrum antibiotics such as

carbapenems especially in patients who do not need can reduce the rate of nosocomial infections due to *Acinetobacter spp.*

Multiple antibiotic resistance was determined in 94% of the isolates. It's observed that the imipenem resistance was 82.4% and meropenem resistance was 88%. All isolates were susceptible to colistin. Tigecycline susceptibility was determined as %99,1.

In our study observed that the clone which have a many number of isolates continued existence of the hospital was approximately 14 months. This data suggest that multi-drug resistant *Acinetobacter* clone can remain for many years in the hospital environment and can transmitted from patient-to-patient if precautions are not taken.

9. KAYNAKLAR

1. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
2. Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):980-2.
3. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2005;11(11):868-73.
4. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):355-63.
5. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 2004;25(8):646-9.
6. Kim YA, Choi JY, Kim CK, Kim CO, Kim MS, Choi SH, et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(3):234-40.
7. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2008;27(7):607-12.
8. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 1993;2(2):81-7.
9. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(7):540-6.

10. Canton R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(4):315-25.
11. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews*. 1996 ;9(2):148-65.
12. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012;13(16):2319-36.
13. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(3):538-82.
14. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(5):692-9.
15. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medical microbiology*. 2006;55(Pt 12):1619-29.
16. Zeana C, Larson E, Sahni J, Bayuga SJ, Wu F, Della-Latta P, et al. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2003;24(4):275-9.
17. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):219-26.
18. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(2):105-14.
19. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(2):685-6.

20. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *The Journal of hospital infection*. 2009;73(2):143-50.
21. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *The Journal of hospital infection*. 2006 ;64(1):7-15.
22. Mortensen BL, Skaar EP. Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* infection. *Cellular microbiology*. 2012;14(9):1336-44.
23. Goel VK, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC microbiology*. 2001;1:16.
24. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksall I, et al. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Journal of medical microbiology*. 2001;50(7):642-5.
25. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003;361(9374):2068-77.
26. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):444-65.
27. Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care * 4: Nosocomial pneumonia. *Thorax*. 2002;57(4):366-71.
28. Ece T, Arman D, Akalın H, Alataş F, Biberoglu K, Çakar N, ve ark. Toraks derneği erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg* 2002;3(4):1-13.
29. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416.
30. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *The American journal of medicine*. 1993;94(3):281-8.

31. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Derg* 2007;55(2):153-9.
32. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31 Suppl 4:S139-43.
33. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2000;21(8):510-5.
34. Öztürk F, Gündeş S, Isık C. Nozokomiyal Bakteriyemili Hastalarda Risk Faktörleri, Etiyoloji ve İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 2008(42):17-27.
35. Apostolopolou E, Katsaris G, Katostaras T. Risk factors for nosocomial bloodstream infections. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2003;12(12):718, 20-6.
36. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *The Journal of hospital infection*. 2006;64(3):282-7.
37. Visca P, Petrucca A, De Mori P, Festa A, Boumis E, Antinori A, et al. Community-acquired *Acinetobacter radioresistens* bacteremia in an HIV-positive patient. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(6):1032-5.
38. Petersen K, Cannegieter SC, van der Reijden TJ, van Strijen B, You DM, Babel BS, et al. Diversity and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection at a military medical center. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(1):159-66.
39. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(9):4916-7.

40. Gleeson T, Petersen K, Mascola J. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with meropenem and rifampicin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(3):602-3.
41. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(6):848-54.
42. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikian OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksali I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *The Journal of hospital infection*. 2007;65(3):251-7.
43. Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK, et al. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2007;28(6):720-2.
44. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Critical care medicine*. 2005;33(5):1136-40.
45. Oncul O, Keskin O, Acar HV, Kucukardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *The Journal of hospital infection*. 2002;51(1):47-51.
46. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;14(5):1145-8.
47. Lye WC, Lee EJ, Ang KK. *Acinetobacter* peritonitis in patients on CAPD: characteristics and outcome. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 1991;7:176-9.
48. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA, Jr. *Acinetobacter* peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Southern medical journal*. 1991;84(5):607-10.

49. Schabereiter-Gurtner C, Maca S, Rolleke S, Nigl K, Lukas J, Hirschl A, et al. 16S rDNA-based identification of bacteria from conjunctival swabs by PCR and DGGE fingerprinting. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(6):1164-71.
50. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*. 1995;8(4):557-84.
51. Thomson JM, Bonomo RA. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! *Current opinion in microbiology*. 2005;8(5):518-24.
52. Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, Perez F, Helfand MS, Bethel CR, et al. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(7):2941-8.
53. Yılmaz E, Akalın H, Özakın C, Kısa Ö, Kubar A, Gedikoğlu S, ve ark. *Acinetobacter baumannii* kökenlerindeki beta-laktamaz enzimlerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile tiplendirilmesi. *Flora Derg*. 2002;7:233-40.
54. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Yong D, Woo GJ, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in an intensive care unit. *The Journal of hospital infection*. 2005;59(3):242-8.
55. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, et al. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(8):1214-22.
56. Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, Santana JL, Otero DM, Leon CF, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(3):1354-7.
57. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L, et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(6):1260-2.
58. Shi WF, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*. *Chinese medical journal*. 2005;118(2):141-5.

59. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2002;8(11):687-93.
60. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(12):3375-80.
61. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. Selection of topoisomerase mutations and overexpression of *adeB* mRNA transcripts during an outbreak of *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;54(4):821-3.
62. Wisplinghoff H, Decker M, Haefs C, Krut O, Plum G, Seifert H, et al. Mutations in *gyrA* and *parC* associated with resistance to fluoroquinolones in epidemiologically defined clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(1):177-80.
63. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the *tet(A)* determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(3):477-80.
64. Pankey GA. Tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005; 56 (3) : 470-80.
65. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(4):592-9.
66. Akalm H. Kolistin. *Ankem Derg*. 2007;21(Ek 2):26-8.
67. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(10):3471-84.
68. Van Looveren M, Goossens H, Group AS. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;10(8):684-704.

69. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(9):1333-41.
70. Williams JD. beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(3):494-7.
71. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy*. 2001;21(2):142-8.
72. Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2003;4(8):1289-96.
73. Gomez J, Simarro E, Banos V, Requena L, Ruiz J, Garcia F, et al. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1999;18(5):358-61.
74. Li J, Coulthard K, Milne R, Nation RL, Conway S, Peckham D, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(6):987-92.
75. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;28(4):916-7.
76. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;35(2):194-9.
77. Akalın H. Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p. 133-47.

78. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2006;5:10.
79. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12(12):1227-30.
80. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2007;11(5):402-6.
81. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC infectious diseases*. 2005;5:1.
82. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE, et al. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Annals of internal medicine*. 1970;72(6):857-68.
83. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2001;7(6):434-40.
84. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2007;19(6):650-7.
85. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2009;63(2):217-22.

86. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14 Suppl 6:2-8.
87. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB, Ghole VS. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2003;9(2):187-90.
88. Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O, Cosar G. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(11):818-21.
89. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(2):317-22.
90. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(4):611-4.
91. Giacometti A, Cirioni O, Del Prete MS, Barchiesi F, Paggi AM, Petrelli E, et al. Comparative activities of polycationic peptides and clinically used antimicrobial agents against multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46(5):807-10.
92. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1271-81.
93. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2003;24(4):284-95.
94. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*. 1988;16(3):128-40.
95. Performance standart for antimicrobial disk susceptibility Testing; Approved standard M2-A9 and M7-A7. 18 th ed: Wayne, PA; 2008. CLSI.

96. Tygacil package insert. Philadelphia, PA; June 2005 [updated June 2005; cited]; Available from.
97. [cited]; Available from: <http://www.sfar.org/scores2/apache2>
98. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Japanese journal of infectious diseases*. 2005;58(5):297-302.
99. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection*. 2010;38(3):173-80.
100. Ponce de Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Critical care medicine*. 2000;28(5):1316-21.
101. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American journal of infection control*. 2012;40(5):396-407.
102. <http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr>. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA). 2010.
103. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(10):741-6.
104. Siau H, Yuen KY, Ho PL, Wong SS, Woo PC. *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999;28(1):26-30.
105. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Current opinion in infectious diseases*. 2005;18(4):306-13.
106. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infection control and hospital epidemiology* : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2007;28(3):293-8.

- 107.Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2005;38(2):127-36.
- 108.Kang G, Hartzell JD, Howard R, Wood-Morris RN, Johnson MD, Fraser S, et al. Mortality associated with *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia among patients with war-related trauma. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010;31(1):92-4.
- 109.Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(7):939-46.
- 110.Erbay A, Idil A, Gozel MG, Mumcuoglu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34(6):575-9.
- 111.Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1995;14(7):569-76.
- 112.Sano Y, Gomez FE, Kang W, Lan J, Maeshima Y, Hermsen JL, et al. Intestinal polymeric immunoglobulin receptor is affected by type and route of nutrition. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2007;31(5):351-6; discussion 6-7.
- 113.O'Leary MJ, Xue A, Scarlett CJ, Sevette A, Kee AJ, Smith RC. Parenteral versus enteral nutrition: effect on serum cytokines and the hepatic expression of mRNA of suppressor of cytokine signaling proteins, insulin-like growth factor-1 and the growth hormone receptor in rodent sepsis. *Critical care (London, England)*. 2007;11(4):R79.
- 114.Carrilho CM, Grion CM, Bonametti AM, Medeiros EA, Matsuo T. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2007;11(3):339-44.

- 115.Heidegger CP, Darmon P, Pichard C. Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. Current opinion in critical care. 2008;14(4):408-14.
- 116.Thurn J, Crossley K, Gerds A, Maki M, Johnson J. Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. The Journal of hospital infection. 1990;15(3):203-17.
- 117.Oie S, Kamiya A, Hironaga K, Koshiro A. Microbial contamination of enteral feeding solution and its prevention. American journal of infection control. 1993;21(1):34-8.
- 118.Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;31(3):690-7.
- 119.Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine. 1995;74(6):340-9.
- 120.Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005;11(11):874-9.
- 121.Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999;115(5):1378-82.
- 122.Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009;63(4):775-80.

- 123.Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglikis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(6):1251-4.
- 124.McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. *Nosocomial Infections Surveillance System. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(5):1133-7.
- 125.Ozdem B, Gurelik FC, Celikbilek N, Balikci H, Acikgoz ZC. [Antibiotic resistance profiles of *Acinetobacter* species isolated from several clinical samples between 2007-2010]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2011;45(3):526-34.
- 126.Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene K, Rimdeika R, Sakalauskas R. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2012.
- 127.Dizbay M, Altuncekcic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(1):29-32.
- 128.Ahmet M, Çiğdem K, Yasemin E, Funda Y. Çoğul Direnç veya Ekstrem İlaç Direnci Olan 30 *Acinetobacter* Suşunda in Vitro Tigesiklin Duyarlılığının Disk Difüzyon, E-test ve Buyyon Mikrodilüsyon Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;18(4):257-62.
- 129.Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Kim ES, Park SW, et al. Tigecycline in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: Susceptibility and clinical outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2012.
- 130.Sinirtas M, Akalin H, Gedikoglu S. Investigation of colistin sensitivity via three different methods in *Acinetobacter baumannii* isolates with multiple antibiotic resistance. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009;13(5):e217-20.
- 131.Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2005;4:16.

- 132.Jiang W, Liu H, Zhong M, Yang YC, Xiao DW, Huang WF,et al. Study on the Resistant Genes to Carbapenems and Epidemiological Characterization of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. *Microbial drug resistance* (Larchmont, NY). 2012 Jul 30.
- 133.Hauck Y, Soler C, Jault P, Merens A, Gerome P, Nab CM, et al. Diversity of *Acinetobacter baumannii* in four French military hospitals, as assessed by multiple locus variable number of tandem repeats analysis. *PloS one*. 2012;7(9):e44597.
- 134.Chang KM, Huang WC, Chiou CS, Shen GH, Huang CC, Wen FS,et al. Suitable restriction enzyme for standardization of pulsed-field gel electrophoresis protocol and interlaboratory comparison of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2012.
- 135.Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *The Journal of hospital infection*. 2003;54(1):39-45.
- 136.Çalışkan A. *Acinetobacter*'lerde Direnç ve Klonal İlişkinin Araştırılması [Uzmanlık]: T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
- 137.Cetin ES, Durmaz R, Tetik T, Otlu B, Kaya S, Caliskan A, et al. Epidemiologic characterization of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital by pulsed-field gel electrophoresis. *American journal of infection control*. 2009;37(1):56-64.
- 138.Guducuoglu H, Durmaz R, Yaman G, Cizmeci Z, Berktas M, Durmaz B, et al. Spread of a single clone *Acinetobacter baumannii* strain in an intensive care unit of a teaching hospital in Turkey. *The new microbiologica*. 2005;28(4):337-43.

10. EKLER

EK.1 Epidemiyolojik Hasta Formu

HASTA ADI –SOYADI:	DOSYA NO:
HASTA NO:	YATIŞ TARİHİ:
YAŞ / CİNS:	RAPOR TARİHİ:
YOĞUN BAKIM ÜNİTE:	GENOTİPİ:
GELDİĞİ YER(HASTANE-EV):	ÖNCEKİ SERVİS / SONRAKİ SERVİS
HASTANIN YATIŞ TANISI:	ENFEKSİYON KAÇINCI GÜN GELİŞTİ
MALİGNENSİ: KC. YETMEZLİĞİ:	SEREBROVASKÜLER HASTALIK:
BÖBREK YETMEZLİĞİ: DM:	KARDİYOVASKÜLER HASTALIK:
PULMONER HASTALIK:	İMMÜNSUPRESYON:
WBC: CRP : PLT:	
İNVAZİV GİRİŞİM /ADI :	İDRAR SONDASI :
VENTİLASYON:	CVP KATETER :
TRAKEOTOMİ :	BESLEME ŞEKLİ :
İZOLASYON YERİ:	ATAK SAYISI:
ÖNCEKİ ANTİBİYOTİK KULLANIMI:	KÜLTÜR SONRASI ANTİBİYOTİK:
EXİTUS (ÜREMENİN KAÇINCI GÜNÜNDE):	TEDAVİ SÜRESİ:
ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI :	

EK.2 Apache II Formu

ADI SOYADI	YAŞ	DOSYA NO
VÜCUT ISISI	KALP HIZI	SOLUNUM HIZI
ORTALAMA ARTER BASINCI((SİSTOLİK+ 2x DİYASTOLİK) /3)		
FİO2		
Pa CO2		
PaO2		
ARTERİYEL PH		
Kan Na	Kan K	
ABY	VAR	YOK (CRE, İDRAR ÇIKIMINA GÖRE)
HEMATOKRİT	WBC	
GLASKOW KOMA SKALASI		
GÖZ AÇMA	SÖZLÜ İLETİŞİM KURMA	MOTOR CEVAP
Spontan : 4	Oryante 5	Emirlere uyma 6
Söz ile göz açma: 3	Konfü konuşma 4	Ağrıyı lokalize etme 5
Ağrı ile göz açma 2	Uyumsuz kelimeler 3	Ağrılı, uyarı, uzak, çalışır 4
Hiçbiri 1	Anlaşılmaz sesler 2	Anormal fleksiyon 3
	Hiçbiri(entübe) 1	Anormal ekstansiyon 2
		Hiçbiri 1
GENEL DURUM	ACİL POSTOPERATİF ELEKTİF POSTOPERATİF MEDİKAL	

<http://www.sfar.org/scores2/apache2> (97)