



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE A. BAUMANNII
ENFEKSİYONU, RİSK FAKTÖRLERİ VE
ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EVRİM KÜTÜK

DİYARBAKIR-2011



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE A. BAUMANNİİ
ENFEKSİYONU, RİSK FAKTÖRLERİ VE
ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. EVRİM KÜTÜK

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. RECEP İŞİK

DİYARBAKIR-2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz.....	i
Özet.....	ii.
İngilizce Özet (Abstract).....	iii-iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
1. Giriş ve Amaç.....	1-2
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Nozokomiyal Enfeksiyon.....	3-4
2.1.1. Nozokomiyal Enfeksiyon Sınıflaması.....	4-6
2.2. Yoğun Bakım Ünitesi Tanımı Ve Enfeksiyonları.....	7
2.2.1. YBÜ Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri.....	7-10
2.2.2. YBÜ’nde Görülen Enfeksiyonlar.....	10-12
2.2.3. YBÜ’nde Enfeksiyon Etkenleri.....	13
2.3. Acinetobacter Baumanni.....	14-15
2.3.1. Virülansta Etkili Olan Faktörler.....	15-16
2.3.2. Antibiyotik Rezistans Mekanizmaları.....	16-17
2.3.3. Enfeksiyonları.....	17-20
2.3.3.1. Enfeksiyonların Sınıflaması.....	20-23
2.3.4. Tedavi.....	23-25
2.4. YBÜ’nde Skorlama Sistemleri.....	26
2.4.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II SKORU.....	27-28
2.4.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).....	28-29
3. Materyal ve Metod.....	30
3.1. Çalışma Alanı.....	30
3.2. Hasta Popülasyonun Özellikleri.....	30
3.3. Laboratuvar.....	30-31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Bulgular.....	32-35
4.2. Antibiyotik Çeşitlerine Göre Antibiyogram Sonuçları.....	36-37
4.3. Yıllara Göre Direnç Oranları.....	38-40
4.4. Karbapenem Direncinin Değerlendirilmesi.....	41-43
4.5. Yaşayan Ve Ölen Hastaların Karşılaştırması.....	44-45
5. Tartışma.....	46-54
6. Sonuç ve Öneriler.....	55-56
7. Kaynaklar.....	57-69

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit hocama, her zaman pozitif tavrıyla bizlere destek olan ve eğitimimde emeği bulunan Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel hocama, hasta-hekim ilişkisi ve klinik tecrübelerimizin gelişiminde büyük katkıları bulunan Prof. Dr. Recep Işık hocama, kliniğimizin gelişmesinde ve eğitimimizde emeği bulunan, anne şefkatini her zaman hissettiğim hekim ve insan olarak örnek aldığım Prof. Dr. A. Füsün Topçu hocama, bizlerin her zaman yanında olan bu ailede ki; Doç. Dr. Gökhan Kırbaş, Doç. Dr. A. Çetin Tanrıkulu, Yard. Doç. Dr. Levent Akyıldız, Yard. Doç. Dr. Abdurrahman Abakay ve Yard. Doç. Dr. Cengizhan Sezgi hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, dostluk, arkadaşlık ve kardeşlik ilişkisini yaşadığım asistan arkadaşlarıma, tüm klinik, yoğun bakım hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, Refik Katanalp ve Pınar Gül'e teşekkür ederim.

Özel olarak; yoğun bakım ünitemizin kurulması, yoğun bakım ünitesinde hasta takibi ve yönetiminde bizleri eğiten, yoğun bakımda asistanlık eğitimimizde emeği geçen Doç. Dr. Tekin Yıldız ve Doç. Dr. Güngör Ateş'e, tez konusunun belirlenmesi, vaka toplama ve analiz sürecinde ayrılış tarihine kadar tez yöneticim olan ve sonrasında da her zaman tecrübelerini benimle paylaşarak, desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Tekin Yıldız'a, ayrıca tez ve istatistik konusunda da büyük katkıları nedeniyle Doç. Dr. Güngör Ateş'e,

Baba şefkatini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin gelişmesi ve ortaya çıkışında önemli katkıları bulunan tez yöneticim, sayın Prof. Dr. Recep Işık hocama ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde hep yanımda olan, en kötü sıkıntılarında üstesinden gelmem için ellerinden gelenin de üstünde sabır, şefkat ve emek harcayan ve kaç yaşına gelmiş olursam olayım hep korunacak ve sakınılacak gözle bakan, çocukları olmaktan gurur duyduğum annem ve babama, kardeşlerim Burcu, Baran ve Deran'a, hayatımıza girdiği ilk günden beri neşe kaynağımız, ailemizin en küçük üyesi yeğenim Yağız Ege'ye sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Evrim KÜTÜK

ÖZET

Amaç: Yoğun bakım kökenli enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında Acinetobacter'ler önemli bir yer tutmaktadırlar. Biz bu çalışmamızda, solunumsal yoğun bakımında kültürlerinde A. baumannii üreyen hastalara ait demografik verileri, klinik özelliklerini ve yıllar içerisinde antibiyotik direnç durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklar Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ağustos 2006 – Haziran 2010 tarihleri arasında yatan hastalarda, laboratuara gönderilen örneklerin kültür sonuçlarında, Acinetobacter baumannii üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. A. baumannii enfeksiyonunda risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik; yaş, cinsiyet, ilk 48 saat içinde başlanmış olan antibiyotik tedavileri, sigara içme öyküleri, eşlik eden komorbiditeler, sistemik steroid uygulanma öyküsü, dopamin infüzyon ihtiyacı, kültür antibiyogram sonuçları, NIMV ve İMV uygulamaları ve uygulanma süreleri, hastanede kalış süreleri, APACHE II, SOFA skorları ve sonuç (yaşayan, ölen) değerlendirildi.

Bulgular: : Toplam 70 olgu değerlendirildi. Hastaların 45'i (%64.3) erkek, 25'i (%35.7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 62.36 ± 16.8 yıl, sigara içme miktarı 57.27 ± 33.3 paket/yıl, sistemik steroid kullanım %45.7, ilk 48 saat içinde antibiyotik tedavisi alma %97.1, dopamin infüzyonuna gereksinim %85.7, ek hastalık bulunma %94.3 oranındaydı. Gerçekleşen mortalite oranı %87.1 idi. NIMV'a 43 hastada, IMV'a 66 hastada ihtiyaç duyuldu. APACHE II skoru 24.69 ± 8.37 ve SOFA skoru 10.43 ± 3.42 idi. Örneklerin izole edildiği yerler; kan (%47), trakeal aspirat (%31), idrar (%8.3), yara yeri (%8.3), kateter (%4.8) olarak bulundu. Hastaların %41.4'üne (29 hasta) ilk 48 saat içinde seftriakson başlanmıştı. Karbapenemlere ve sefaperazon/sulbaktamada karşı yıllar içinde artan oranda direnç tespit edildi. Kolitsin direnci yoktu. Sigara içme miktarı ($p=0.05$) ve hastanede kalış süresi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.03$).

Sonuç: YBÜ'mizde A. baumannii'nin karbapenem grubu antibiyotik direnci önemli bir sorundu ve hastanede kalış süresinin uzaması ve sigara içme miktarı mortalite ile ilişkiydi.

Anahtar kelimeler: A. baumannii, antibiyotik direnci, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Objective: Acinetobacters have a significant place within pathogens causing infections arising from intensive care. Our objective in this study is to evaluate demographic data, clinical characteristics and antibiotic resistance conditions by years belonging to patients whom *A. baumannii* grew in respiratory intensive care cultures.

Material and method:

The patients who have hospitalized between August 2006 and June 2010 in Intensive Care Unit of Pulmonary Diseases Clinic of Dicle University Medical Faculty having *Acinetobacter baumannii* reproduction in their sample culture outcomes are included in the study. Age, sex, antibiotic treatments initiated within the first 48 hours, smoking stories, accompanying comorbidities, systemic steroid administration story, dopamine infusion requirement, culture antibiogram results, NIMV and IMV applications and application periods, duration of hospitalization, scores and outcomes (live, deceased) of APACHE II and SOFA has been evaluated in order to determine the risk factors of *A. baumannii* infection.

Findings: 70 cases in total have been evaluated. 45 of the patients (64.3 %) were female, while 25 of them were (35.7 %) male. The average was 62.36 ± 16.8 years, smoking amount was 57.27 ± 33.3 packs / year, systemic steroid administration was 45.7 %, the rate of receiving antibiotics treatment within the first 48 hours was 97.1 %, dopamine infusion requirement was 85.7 %, and rate of additional diseases was 94.3 % among then patients. The actual mortality rate was 87.1 %. NIMV is required for 43 patients, while IMV is required for 66 patients. APACHE II score was 24.69 ± 8.37 and SOFA score was 10.43 ± 3.42 . The samples were found to be isolated in blood (47 %), tracheal aspirate (31 %), urine (8.3 %), wound site (8.3 %), catheter (4.8 %). 41.4 of the patients (29 patients) had been started ceftriaxone within the first 48 hours. An increasing resistance over year has been detected in carbapenems and cephalosporins/sulbactams. There was no colistin resistance. There were a significant relation between smoking amount ($p=0.05$) and duration of hospitalization ($p=0.03$).

Conclusion: The carbapenem type antibiotics resistance of *A. baumannii* in our intensive care unit was a significant problem and long durations of hospitalization and smoking amount was related to mortality.

Keywords: *A. baumannii*, antibiotics resistance, intensive care unit

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ARDS: Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

DIC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

DM: Diabetes Mellitus

DTA: Derin Trakeal Aspirasyon

EPIC: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalans Sonuçları)

HGP: Hastanede Gelişen Pnömoni

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NIMV: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance (Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi)

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SBİP: Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni

SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TGP: Toplumdan Gelişen Pnömoni

TSI: Üç Şekerli Demirli besiyeri

VİP: Ventilatörle İlişkili Pnömoni

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

YB: Yoğun Bakım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal enfeksiyonlar son 50 yıldır, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastayı fiziksel ve psikolojik yönden olumsuz etkilemekte, aynı zamanda sosyal ve ekonomik bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere dünyanın birçok ülkesinde, hastane enfeksiyonlarının azaltılması amacıyla nozokomiyal enfeksiyonların tanımlanma, saptanma, izlenme ve önlenmesine yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) tarafından 1970 yılında ABD’de Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi (NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance) kurulmuştur. CDC sisteme katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında hastane enfeksiyonlarının tanımlarını yayınlamıştır (1).

Hastanede gelişen enfeksiyonlar içerisinde ilk sırayı idrar yolu enfeksiyonları oluşturmakta ve bunu pnömoniler takip etmektedir. Hastanede gelişen enfeksiyonlar, toplumdan gelişen enfeksiyonlarla kıyaslandığında hem morbidite hem de mortalite açısından daha yüksek oranlara sahiptir. Bir hastanenin yada birimin nozokomiyal enfeksiyon oranı hasta bakım kalitesini gösteren en önemli ölçütlerden birisidir (2,3).

Hastane birimleri içerisinde de Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hastane yatak kapasitesinin çok az bir kısmını oluşturmalarına karşın, klinik tablosu ağır olan hastaların izlendiği, invaziv girişimlerin yoğun olarak uygulandığı yerler olduklarından, nozokomiyal enfeksiyonların neredeyse %25’i buralarda gelişmekte ve bu oranlar giderek artmaktadır. Sonuçta da mortalitenin ve hastanede kalış süresinin yüksek olduğu hastane birimleri haline gelmektedir (4,5).

YBÜ’de enfeksiyon etkenleri yönünden değerlendirildiğinde; NNIS raporunda, primer kan yoluyla oluşan enfeksiyonlarda en sık saptanan patojenler gram pozitifler olup (tüm patojenler içindeki oranlar sırasıyla Koagülaz negatif stafilokoklar %36, Enterococcus %16 ve S. aureus %13), gram negatif oran ise %17 (en sık Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.) olarak bildirilmiştir (6).

Bütün bu bilinenlerin yanı sıra her hastanenin, hatta aynı hastane içindeki farklı birim ve yoğun bakımların kendine özgü bir patojen florası ve antibiyotik

direnç paterni mevcuttur. Bu nedenle her hastanenin ve birimin kendi florasının ve direnç paternlerinin bilinmesi tanı ve tedavi kolaylığı sağlamakta ve sağkalımda etkili olmaktadır.

Sorun bakterilerden olan *Acinetobacter* cinsi, üyeleri ilk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiş ve günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır (7).

Acinetobacter türleri doğada toprak ve sularda yaygın olarak bulunan, hareketsiz, 35-37°C'de üremeyi seven, kesin aerob, gram-negatif, nonfermantatif, oksidaz negatif, indol negatif, genellikle nitrat negatif, katalaz pozitif basillerdir. Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli (TSI) besiyeri ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar (8).

A. baumannii, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. johnsonii* en çok bilinen ve üretilen türlerdir. *Acinetobacter* türleri arasında en sık ve en önemli klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (9).

A. baumannii'nin neden olduğu enfeksiyonlarının önemli bir kısmı zayıf patojen olmasına rağmen cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilmesi nedeniyle, bağışıklık sistemi baskılanmış, invaziv girişimlere maruz kalmış hastalarda görülmektedir. Bu durum düşünüldüğünde YBÜ hastaları risk altında olmaktadır. Özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonu ve nadiren de risk faktörü bulunan hastalarda menenjit, keratit, endokardit şeklinde görülmektedir.

A. baumannii'nin neden olduğu enfeksiyonların hastane ve YBÜ'lerinde artış göstermiş olması, antibiyotik direnç durumlarının yıllar içinde değişmesi, çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkması, hastane ve YBÜ'lerinin sorun bakterisi olarak tanımlanması ve kliniğimizde 2008 yılı verilerinde kültürde en fazla üretilen mikroorganizmalar arasında ilk sıralarda bulunması dikkat çekicidir.

Biz bu çalışmamızda, solunumsal YBÜ'mizin açıldığı Ağustos 2006 ile Haziran 2010 yılları arasında etken patojenin yapmış olduğu enfeksiyonları, hastalara ait demografik verileri ve yıllar içerisinde antibiyotik direnç durumunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nozokomiyal Enfeksiyon

Nozokomiyal terimi Latince nosos (hastalık) ve komein (bakım) kelimelerinden oluşur. Hastane enfeksiyonları ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. CDC tarafından hastane enfeksiyonu tanımı şu şekilde yapılmaktadır. Hastanın hastaneye başvurduğu anda veya hastaneye yattığında henüz inkübasyon döneminde olmayan, daha sonra gelişen, hatta bazen hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Bir başka deyişle hastane enfeksiyonları hastaneden alınan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlardır. Hasta hastaneye yattığında zaten var olan bir enfeksiyon hastane enfeksiyonu olarak kabul edilemez. Hastane enfeksiyonları kuluçka süresine bağlı olarak genellikle hasta yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu edildikten sonra 10 gün içinde gelişir. Ancak lejyonelloz gibi uzun inkübasyonlu enfeksiyonlar bu kurala uymazlar (10). Viruslar için uzun süren inkübasyon dönemleri nedeniyle bu tanım geçerli değildir. Son zamanlarda sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon terimi sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. (11)

Hastane enfeksiyonu oranı hasta bakım kalitesini gösteren en önemli ölçüttür. Hastane enfeksiyonları hastanın altta yatan ve hastaneye başvurmasına neden olan asıl hastalığı dışında önemli oranda hastalık, ölüm ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon prevalans oranları hastaneye kabul edilen hastalar için %5-17 arasında değişmektedir. Yoğun Bakım (YB)'da bu oran daha da yüksektir (3).

Nozokomiyal enfeksiyonlar sıklıkla çoğul dirençli gram-negatif mikroorganizmalarla oluşmaktadır. Bu tedavisi güç enfeksiyonlar geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi bozulmuş konak savunması ve potansiyel olarak patojen bakterilerle kolonizasyon olmak üzere iki esas patofizyolojik faktöre dayanmaktadır. Bu faktörler birbirlerinden bağımsız olarak gelişebilirse de, enfeksiyon oluşumu için her iki mekanizmanın varlığı gerekmektedir. Bakterilerle kolonizasyon hastanede kalma süresine bağlı olup, çeşitli sebeplerle kritik hastalarda sıktır. Antibiyotik kullanımı normal florayı baskılayarak patojen bakterilerle endojen kolonizasyona sebep olur.

Bu durum antibiyotik kullanım süresine ve hangi antibiyotiklerin kullanıldığına bağlı olarak değişmektedir (12,13).

2.1.1. Nozokomiyal Enfeksiyon Sınıflaması: (14,15)

A. Cerrahi Alan Enfeksiyonları

1. Yüzeysel insizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonu
2. Derin insizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonu
3. Organ/Boşluk Cerrahi Alan Enfeksiyonu

B. Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

1. Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu
2. Klinik sepsis:

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):

Aşağıdaki parametrelerden iki veya daha fazlasının bulunması durumudur:

Vücut ısısı: $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$

Kalp atım hızı: >90 /dakika

Solunum sayısı: >20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg

WBC(Beyaz küre sayısı): >12.000 veya < 4.000 / mm^3 veya $> \% 10$ çomak

Sepsis:

Bilinen yada şüphelenilen enfeksiyon odağı

İki (2) veya daha fazla SIRS kriteri

Ağır Sepsis:

Sepsis ve birden fazla organ disfonksiyonu

MODS (iki veya daha fazla organ disfonksiyonu)

Hipotansiyon hipoperfüzyon (SEPTİK ŞOK)

C. Pnömoni

1. Hastanede gelişen pnömoni (HGP): Genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır (16,17).

2. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP): Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir (18).

3. Sağlık Bakımı ile İlişkili Pnömoni (SBİP): SBİP'ye ait yayınlar sınırlıdır. Ancak tanı ve tedavilerinin HGP'de tanımlananlar gibi yapılması önerilmektedir. Aşağıdaki özelliklerden birine sahip kişilerde gelişen pnömonilerdir (16).

- Son 90 gün içinde iki gün veya daha fazla hastanede yatma,
- Sağlık bakımı için uzun süreli bakım evinde kalma,
- Evde infüzyon tedavisi (antibiyotik dahil),
- Evde bası yarası bakımı yapılması,
- Son 30 gün içinde hemodiyaliz merkezine tedavi amaçlı devam etme,
- Aile bireylerinde çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu varlığı.

Hastanede gelişen enfeksiyonlarda ülkemizde yapılmış çalışmalarda HGP'nin bütün dünyada olduğu gibi hastane enfeksiyonları arasında 2. veya 3. sıklıkta olduğu görülmekte ve ülkemizdeki veriler %11-30 arasında (ortalama %19) iken dünya hastane enfeksiyonları içinde %15 olarak bildirilmektedir (19).

HGP etiyojisinde yer alan mikroorganizmalar, alta yatan hastalık, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebilmektedir. Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler "erken", 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar "geç" pnömoniler olarak tanımlanmaktadır (16).

Yapılmış olan farklı çalışmaların, sonuçları sonrasında HGP riskini arttıran faktörler: İleri yaş (>65), alta yatan hastalık, şok, bilinç kaybı, intrakraniyal basınç monitörlerinin kullanımı, kronik akciğer hastalığı, mekanik ventilasyon kullanımı ve süresi, ventilatör hortumlarının 48 saatten daha sık değiştirilmesi tekrarlanan entübasyon, fazla volümlü tüp beslemesi veya gastrik aspirasyon, antiasit veya H2 (histamin 2) reseptör bloker kullanımı, kış ve sonbahar ayları olarak sıralanabilir. Aklorhidri, antiasit veya H2 reseptör bloker kullanımı gastrik kolonizasyonu arttırmakta ve retrograd olarak orofarenks kolonizasyonuna yol açabilmektedir (4).

HGP'de kaba mortalite oranı %30-70 olmakla birlikte, bu kritik hastaların çoğu pnömoniden ziyade alta yatan hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. VİP'ye atfedilen mortalite oranı %33-50 olarak bildirilmektedir. Artmış mortalite oranı

bakteriyemi (özellikle P. aeruginosa, Acinetobacter spp. ile), medikal hastalıklar ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (16).

HGP'lerde mortaliteyi artıran faktörler:

- Uygunsuz antibiyotik kullanımı
- Önceden antibiyotik kullanımı
- Pnömoni öncesi hastanede yattığı süre veya YBÜ'nde kalma,
- Uzamış mekanik ventilasyon
- Yüksek riskli patojenlerle infeksiyon
- Multilober ve/veya bilateral pulmoner infiltratlar
- Altta yatan hastalığın ağırlığı (Yüksek APACHE II, SAPS skorları)
- Ağır sepsis/ septik şok
- İleri yaş (>65)
- Solunum yetersizliği varlığı / ağırlaşması (PaO₂/FiO₂< 250) olarak bildirilmektedir (19).

D. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında pek çok hastanede birinci sırada olup; ülkemizde yapılan araştırmalarda üriner sistem enfeksiyonlarının tüm hastane kökenli enfeksiyonların yaklaşık %40'ını oluşturduğu saptanmıştır (2).

E. İntravasküler Kateter Enfeksiyonları

İntravasküler kater varlığında gelişebilen hastane enfeksiyonları:

- Kolonize kateter
- Flebit
- Çıkış yeri enfeksiyonu
- Cep enfeksiyonu
- Tünel enfeksiyonu
- İntravasküler kateter ile ilişkili kan akımı enfeksiyonu
- İnfüzyon sıvısına bağlı bakteriyemi
- Septik tromboflebit
- Endarterit olarak sıralanabilir.

2.2. Yoğun Bakım Ünitesi Tanımı Ve Enfeksiyonları

Yoğun Bakım (YB)

Bir ya da daha fazla organ veya organ sistemlerinde oluşan, ciddi işlev bozuklukları veya yetmezliklerinin ve altta yatan nedenlerin izlem, tanı ve tedavisi ile bu işlevlerin sürdürülmesi için uygulanan yöntemlerin tümüdür (21).

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)

Bir ya da daha fazla organ veya organ sistemlerinde ciddi işlev bozukluğu nedeniyle yoğun bakım gereksinimi olan hastaların iyileştirilmesini amaçlayan, yerleşim biçimi ve hasta bakımı açısından ayrıcalık taşıyan, ileri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış, 24 saat yaşamsal göstergelerin gözlemi ve hasta tedavisinin yapıldığı birimlerdir (21).

YBÜ klinik tablosu ağır olan hastaların izlendiği, invaziv girişimlerin yoğun olarak uygulandığı yerler olduklarından; nozokomiyal enfeksiyonların sık görüldüğü, mortalitenin ve hastanede kalış süresinin yüksek olduğu hastane bölümleridir. YBÜ'leri hastane yatak kapasitesinin çok az bir kısmını oluşturmalarına karşın, nozokomiyal enfeksiyonların neredeyse %25'i buralarda gelişmektedir (4,5).

YBÜ'lerine kabul edilen hastaların az bir kısmının klinik gidişatının iyi olduğu bir gerçektir. Esasında YB'a alınması gereken hastaların potansiyel olarak durumlarının düzeltilebilir olması gibi bir özelliği taşımaları gerekir. Fakat yoğun bakımın endikasyon alanını YB tarifinin ruhuna uygun bir şekilde kesin çizgilerle ayırmak çoğu kez mümkün olmamaktadır (22).

2.2.1. YBÜ Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

A. Hastaya ait risk faktörleri

1. Yaş

Yaş ilerledikçe T hücre fonksiyonların bozulur ve serum IgG düzeyinde azalma ve çeşitli organ fonksiyonlarında, klirens mekanizmalarında da yaşa bağlı bozulmalar meydana gelir.

2. Altta yatan hastalık

3. Birden çok hastalık varlığı

Altta yatan hastalıklara bağlı olarak immün sistemde yetmezliğin oluşması etkili olabilmektedir. Diabetes mellitus (DM), renal yetmezlik, kalp yetmezliği gibi durumlar

4. İmmün yanıt (malignensi, nötropeni, steroid kullanımı)
5. Primer enfeksiyon varlığı
6. Hastada gelişen komplikasyonlar (Akut böbrek yetmezliği (ABY), Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), Dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), Sepsis)
7. Kırk sekiz saatten fazla ventilasyon desteği ihtiyacı
8. Serum albümin düzeyinin < 2.5 mg/dl olması
9. Serum kolesterol düzeyinin < 100 mg/dl olması
10. Mevcut hastalığın ciddiyeti de nozokomiyal enfeksiyon için bir risk faktörüdür (23,24).

APACHE II (Acut Respiratuar Phisology And Chronic Health Evaluation II), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) gibi çeşitli skorlarla tayin edilen hastalığın ciddiyeti nozokomiyal enfeksiyon gelişimiyle ilişkilidir ancak bu skorlamalar daha çok mortalite tahmininde kullanılmaktadır (25).

B. Çevresel etmenler

Genellikle deneyimsiz sağlık çalışanları veya yeterli sayıda sağlık çalışanının bulunmaması sonucu, çoğul antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların YBÜ'lerinde kolay yayılma olanağı bulmaktadır. Bu çapraz bulaşma ve çevreden bulaş eksojen kolonizasyona yol açar ve kaynak sağlık personeli dışında hasta ziyaretçileri ve çevredeki hastalar da olabilir. Ancak sıklıkla sağlık personelinin elleri aracılığıyla olmaktadır. Böylece antibiyotiklere dirençli, toplumda az sıklıkla görülen mikroorganizmalar ile özellikle gram-negatif basillerin yayılması ve bulaşı görülür. Sonuçta hastalar kolonize ya da enfekte olarak duyarlı hastalar için kaynak haline gelir. Çevreden bulaşmada diğer etmenler ise hastanede kullanılan eşyalar, uygulanan tıbbi araçlar, hava, su, yiyecek ve içecekler de risk oluşturabilmektedir (11,26,27).

C. YBÜ'ndeki teknolojik ilerlemeler, uygulanan tedavi ve invaziv girişimlere ait risk faktörleri

Deri ve mukoza bütünlüğünü bozan çoğul giriş yerleri (endotrakeal tüp, damar içi kateter, üriner kateter gibi) ve bunların hızla dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonu sonucu ortaya çıkar. Teknolojik ilerlemelerle çapraz kontaminasyon riskini etkileyen diğer faktörler, invaziv aletlerin antisepsisinin düzeyi, ünitelerdeki hasta sayısının çokluğu ve başka birimlerden dirençli bakteriler ile enfekte veya kolonize hastaların yoğun bakıma alınmasıdır (11,26,27).

İnvaziv girişimler o bölgedeki lokal savunmanın bozulmasına ve mikroorganizmaların vücuda direk girişine yardımcı olmakta ve bazen de organların normal drenajını bozup enfeksiyon gelişimine neden olmaktadır. Hangi tipi olursa olsun enstrümantasyon nozokomiyal patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (13).

Yoğun Bakımlarda sık kullanılan enstrümantasyonlar ve risk faktörleri:

1. İntravenöz - intraarteriyel kateter
2. Entübasyon - mekanik ventilasyon
3. Nazogastrik kateter

Enteral beslenme, hastada gerekli yapı taşlarının yerine konulması ve gerekli immün yanıtın oluşmasının sağlanması açısından önemli olmakla birlikte; nazogastrik kateter uygulaması başta HGP olmak üzere nozokomiyal sinüzit gelişimi açısından riski arttırmaktadır (23).

4. Üriner kateter
5. Antiasit, H2 reseptör blokörü, kortikosteroid tedavisi
6. Cerrahi girişim
7. Total parenteral nütrisyon (TPN)
8. Paralitik ajan verilmesi nozokomiyal pnömoni için bağımsız predispozan faktörleridir (27).

D. YBÜ'nin tipine ait risk faktörleri

Travma veya yanıklı hastaların yattığı YBÜ'lerinde nozokomiyal enfeksiyon sıklığının % 50'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (28).

E.YBÜ’nde kalış süresine ait risk faktörleri

Birçok yayında YBÜ’nde kalış süresinin uzunluğu risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Orta ve Güney Amerika, Hindistan, Fas ve Türkiye’deki 46 hastanenin çok merkezli, prospektif sürveyans çalışmasında da gösterildiği gibi; gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon oranları daha yüksek, bu çalışmada 2002 ve 2005 yılları arasında yapılmış ve cihaz ile ilişkili enfeksiyon % 14.7 oranında veya 1000 YBÜ günü başına 22.5 oranı bulunmuştur. Ventilator ilişkili Pnömoni (VIP), 1000 ventilator günü (dağılım 10.0-52.7 olgu) başına 24.1 olguda, santral venöz kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu; 1000 kateter gün (dağılım 7.8-18.5 olgu) başına 12.5 olguda, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları; 1000 kateter günü başına 8.9 olguda (1.7-12.8 olgu) görülmüştür (29).

F. Etken özelliklerine ait risk faktörleri

YBÜ’nde sık enfeksiyona yol açan bakterilerden olan *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve *Legionella pneumophila* değişik ortamlarda yaşamlarını sürdürebilir ve üreyebilirler. İn vivo gösterilememesine karşın bazı bakteriler (*P. aeruginosa*, *S. epidermidis* gibi) dokuya tutunduktan sonra amorf bir madde salgılar ve bir biyofilm tabaka oluştururlar. Bu biyofilm tabakaları bakterileri konak savunmasından ve antibiyotiklerden korur (30).

2.2.2. YBÜ’nde Görülen Enfeksiyonlar

YBÜ’nde enfeksiyonlar pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastanede gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde en sık idrar yolu enfeksiyonu görülmekteyken, YBÜ ise VIP’den sonra ikinci sıklıkla görülmektedir (2).

A. Pnömoni

Pnömoniler YB’larda en sık saptanan nozokomiyal enfeksiyonlar olup tüm hastane enfeksiyonlarının %20’sini, YBÜ’lerinde ise enfeksiyonların %40’ını oluşturmaktadır. YBÜ’nde daha sık enfeksiyon gözlenmesinde hastaların bilinçlerinin kapalı olması, mekanik ventilatöre bağlı olması etkilidir. Çünkü orofarenks ve üst gastrointestinal sistemi kolonize eden bakterilerin mikroaspirasyon yoluyla akciğer parankimine ulaşabilmesi nozokomiyal pnömoni patogenezinde

önemli bir basamaktır ve bu hastaların önemli bir kısmı da entübe edilmektedir ve endotrakeal tüp balonu çevresinden bakteri sızıntısı önem taşımaktadır. Aynı zamanda endotrakeal tüp öksürük refleksini ve mukosilyer fonksiyonları olumsuz etkileyerek konak savunması bozmakta ve enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Endotrakeal tüp kadar entübasyonun süresinin uzaması da önemli risk faktörlerindedir (4,31).

Pnömonilerin ortaya çıkış zamanlarına göre etiyoloji değişmektedir. Erken pnömonilerde temel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*'tur. Geç pnömonilerde ise %55-85 oranıyla ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* gibi gram (-) negatif etkenler yer alırken, gram (+) pozitif koklar; özellikle de *S. aureus* olguların %20-30'unda etken olarak görülmektedir (32).

YB birimi hastalarında HGP'nin gelişimi, genelde hem geç pnömoni şeklinde ortaya çıkmakta, hem de bu hastaların komorbid oldukları düşünüldüğünde mortal seyretmektedir (33).

HGP olgularında klinik bulgular silik, değişken ve bazı olgularda hiçbir semptom veya fizik muayene bulgusu olmayabilir. Sadece klinik ve radyolojik bulguların kullanılması ile nozokomiyal pnömoni tanısı konulmaya çalışılırsa nozokomiyal pnömoneye benzer pek çok olayla karışabilir. Tanıda kullanılacak bazı ipuçları; şuur değişikliği, ateş, taşipne, taşikardi ve anormal solunum sesleridir. Fizik muayenede konsolidasyona bağlı raller ve wheezing duyulabilir ancak daha önceden anormal akciğer bulgularının olması tanıyı zorlaştırır. Trakeostomi ve endotrakeal tüp olan hastalarda solunum sekresyonlarının görünümünde değişiklik olması veya oksijen ihtiyacının artması alt solunum yolu enfeksiyonu düşündürür. Pürülansın olması veya sekresyonlarının miktarının artması yoğun bakteriyel kolonizasyonu ve enfeksiyonu düşündürür (34).

B. VİP

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoni olarak tanımlanan VİP, YBÜ'lerindeki en sık enfeksiyondur. VİP %25-46 oranında polimikrobiyaldir. Mekanik ventilasyonun ilk haftasında gelişen pnömonilerde gram-pozitifler etken iken, beşinci gününde itibaren gelişenlerde *A.baumannii* ve diğer

nonfermantatif bakteriler etken olarak karşımıza çıkar. VİP'nin bağımsız olarak mortaliteyi artırıp arttırmadığı şüpheli olmakla birlikte YBÜ'nde yatışı uzattığı, hastanın ventilatörde kaldığı günleri arttırdığı ve sağlık harcamalarına ek yük getirdiği kesindir. VİP'nin antibiyoterapisi kompleks ve uzundur. Tanımlayıcı altın standart yoktur ve disiplinsiz antibiyotik kullanımıyla komplike hale gelebilir.

VİP tanısında, pnömoni tanısında normalde kullanılan ateş, lökositoz, balgam gram boyaması, yeni ya da değişen pulmoner infiltrasyon gibi bir takım yöntemlerin komplike ve ciddi hastalıklarda teşhis etmede yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Tanı ve tedavisi zor olmasına rağmen sebepleri daha iyi anlaşılmıştır. Endotrakeal tüp takılması, kontamine orafaringeal sıvıların koruyucu doğal bariyeri kirletmesine neden olur. Kan transfüzyonu, hiperglisemi, malnütrisyon YBÜ'lerinde sıkça görülen ve VİP riskini arttıran durumlardır (18,34).

Önlenmesi için:

- Aspirasyonu engellemek için yatak başının yükseltilmesi, 30-45 derece kaldırılması (ters trendelenburg pozisyonu),
- Beslenme tüpünün pozisyonunun kontrol edilmesi,
- İntestinal motilitenin sağlanarak beslenme volümlerinin ayarlanması ve regürjitasyonun önlenmesi için gastrik dilatasyondan kaçınılması,
- Emme portlu, sekresyonların emilebildiği endotrakeal tüplerin kullanılması,
- Ağız hijyenin sağlanması,
- Nozokomiyal pnömoninin önlenmesine yönelik CDC önerileri olan, personel eli ile kolonizasyon ve çapraz bulaşmanın önlenmesi,
- Solunum tedavi cihazlarının dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu,
- Uygun aşıların kullanımı
- Hasta ve personelin eğitimi zorunlu koruyucu önlemlerdir.
- Stres ülseri kanamasını önlemek üzere antiasit ve histamin 2 (H2) reseptör bloker yerine sükralfat kullanımının pnömoni gelişimini azalttığı genellikle kabul görse de, aralarında enfeksiyon gelişimi açısından bir fark olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (12,35,16).

2.2.3. YBÜ'nde Enfeksiyon Etkenleri

Yapılan çalışmalarda son yıllarda YBÜ'nde izole edilen bakteri popülasyonunda gram pozitif bakterilerin sıklığında artma gözlenmektedir. Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalans Sonuçları (EPIC: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışmasında; yoğun bakım enfeksiyon etkenleri arasında en sık %30 oranında *S. aureus* ve *Enterobacter* izole edilmiştir (36). Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonları Sürveyans raporunda; primer kan yoluyla oluşan enfeksiyonlarda en sık saptanan patojenler gram pozitifler olup (tüm patojenler içindeki oranlar sırasıyla Koagülaz negatif stafilokoklar %36, *Enterococcus* %16 ve *S. aureus* %13), gram negatif oran ise %17 (en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*) olarak bildirilmiştir (6).

Bir başka çalışmada ise Koagülaz negatif stafilokokların yoğun bakım enfeksiyon etkenleri arasında ilk sırada olduğunu bunu *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın takip ettiğini bildirmişlerdir (37).

2.3. Acinetobacter Baumanni

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 (7).

Acinetobacter türleri, 1939 yılında Debord'un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesi ile tanımlanmıştır (38).

Acinetobacter türleri doğada toprak ve sularda yaygın olarak bulunan, hareketsiz, 35-37°C'de üremeyi seven, kesin aerop, gram-negatif, nonfermantatif, oksidaz negatif, indol negatif, genellikle nitrat negatif, katalaz pozitif basillerdir. Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli (TSI) besiyeri ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar (8).

Üremenin logaritmik fazında 1-1.5 x 1.5-2.5 µm boyutlarında basil, üreme dışında ise kok şeklinde, daha çok kokobasil, ikişerli, küme halinde veya kısa zincir olarak görüldüğünden gram boyalı preparatların incelenmesinde Haemophylus ve Neisseria türleri ile karıştırılabilir. Gram negatif olan mikroorganizma gram boyamada kristal viyole uptake değişikliğine bağlı olarak yanlışlıkla gram pozitif kok olarak boyanabilirler ve bu durum tanıda zorluk yaşanmasına neden olur (39,7,40-42).

DNA benzerlikleri temel alınarak yapılan çalışmalarda henüz eklenmeyenlerle birlikte en son 32 genomik tür tanımlanmıştır. Yedi genomik türe özel isimler verilirken, diğer genomik türler isimlendirilmemiştir (40).

Acinetobacter baumannii, A. calcoaceticus, Acinetobacter genomik tür 3 ve Acinetobacter genomik tür 13TU, sakkorilitik özellikte olup oksidasyon-fermentasyon besiyerlerinde karbonhidratların hepsinden asit oluşturmaktadırlar. Fenotipik özellikler açısından birbirine benzerlik gösterdiklerinden bu dört tür daha sonra "A. calcoaceticus-A. baumannii kompleks" adı altında toplanmışlardır (43).

Tür düzeyinde ayırmda glukoz oksidatif etki, hemoliz ve 44 °C'de üreyebilme genelde yeterli olmaktadır. A. baumannii hemoliz yapmayarak, glukozu oksitleyerek ve 44°C'de üreyebilme yeteneği ile kolayca diğerlerinden ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan A. Iwoffi, hemoliz yapan A.

haemolyticus olarak adlandırılır. A. johnsonii diğer türlerden 37°C’de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (Tablo: 1) (44,45).

Tablo 1: Acinetobacter Tür Ayrımı

	A. Baumannii	A. Lwoffii	A. Haemolyticus	A. Calcoaceticus	A. Johnsonii
37°C üreme	+	+	+	+	—
41°C üreme	+	—	—	—	—
44°C üreme	+	—	—	—	—
Glukoza oksidatif etki	+	—	+	+	—
Hemoliz	—	—	+	—	—

Acinetobacter türleri arasında en sık ve en önemli klinik tablolara yol açan etken A. baumannii’dir (9).

Vücudun koltuk altı, kasıklar, parmak araları gibi nemli bölgelerinin florasında yer alırlar. Sağlıklı kişilerin yaklaşık %25’i normal florasında bu bakterileri taşırlar. Bazen sağlıklı kişilerin oral kavitesinde ve solunum yollarında da bulunur. Ancak yine de sağlıklı kişilerde taşıyıcılık hastanede yatanlara göre oldukça azdır (46,47).

2.3.1. Virülansta Etkili Olan Faktörler

Acinetobacter türleri virulansı zayıf, fırsatçı mikroorganizmalardır. Hücre duvarında lipopolisakkarit içermesine rağmen endotoksijenik hücre hasarı sınırlıdır (48).

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak düşük virulanslı olarak kabul edilmelerine rağmen virulanstan sorumlu faktörler de vardır.

Bunlar;

1. Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukoronik asitten oluşup, bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve fagositozdan korur. Ek olarak intravenöz kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

2. Fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlar.

3. Lipopolisakkarit ve lipid A: Hücre duvarında bulunan lipid A potansiyel toksik etki göstererek patojeniteyi artırır.

4. Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler.

5. Aerobaktin ve siderofor gibi demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir.

Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci sağlayan PER-1 enziminin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül infeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (9,49,7).

2.3.2. Antibiyotik Rezistans Mekanizmaları

Rezistans mekanizma intrensek veya kazanılmış olabileceği gibi, bazı mekanizmalarla da olabilmektedir.

Bu mekanizmalar:

- β -laktamaz üretimi (plazmid ve/veya kromozom kökenli, örneğin Oxa-23 suşu ile karbapenemaz üretir)
- Aminoglikozitleri inaktive eden enzim üretimi
- Antibiyotik reseptörlerinde mutasyonlar (örneğin florokinolon)
- Dış membran geçirgenliğinde azalma
- İçeri alınmanın azalması
- Penetrasyonun azalması, aktif dışarı atımdır (50,51,7).

Nozokomiyal infeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılan çoğul dirençli Acinetobacterler yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların tedavisinde büyük problemler yaşanmasına yol açar. Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin

yaygın kullanımı, *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir (52).

A. baumannii ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinlere doğal direnç özelliği gösterir (53).

Transpozonlar ve plazmidler, *Acinetobacter* türlerinin biyolojisinde önemli rol oynarlar. *Acinetobacter*lerin %80 oranında çeşitli molekül büyüklüklerinde çok sayıda plazmid taşıdıkları bildirilmiştir. Kromozomda lokalize transpozonlar aracılığıyla çoğul antibiyotik direnç geninin taşındığı bildirilmiştir (9).

Teropatik ilaç duyarlılıkları:

1. Tamamen duyarlı olan ilaçlar (full sensitive): aminoglikozidler, üçüncü kuşak sefolosporinler, kombine betalaktam/betalaktamaz (örneğin Piperacillin/Tazobactam)

2. Daha dirençli ilaçlar (more sensitive): karbapenem, amikasin, kolistin

3. Tam dirençli (panresistant): kolistin, tigesiklin

4. Çok ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu için standart bir tanıma ihtiyaç duyulmakta bu da 5 sınıf ilacın 3 tanesine direnç olarak tanımlanmakta (yani, florokinolon, aminoglikozid, sefalosporin, karbapenem ve ampisilin/sulbaktam) (50).

2.3.3. Enfeksiyonları

Hastanede gelişen enfeksiyonlara neden olan gram negatif dirençli basil enfeksiyonları, son 20 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sorun oluşturduğu kanıtlanmıştır. 1970'li yıllarda giderek artan insidansa sahip enterobacteria ailesinin yapmış olduğu dirençli nazokomiyal enfeksiyonlar hastane enfeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına yol açmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter* türleri de dahil olmak üzere aerobik gram-negatif basillerde önemli bir artışa neden olmuştur. Bu "yeni" patojen olan *Acinetobacter* hastanelerdeki enfeksiyon ve kolonizasyonda önemli rol oynar. Nazokomiyal enfeksiyonlar, bakteriyemi, üriner enfeksiyon, sekonder menenjit gibi enfeksiyonlarla suçlanmakla birlikte, majör olarak nazokomiyal pnömoni ve YBÜ'ndeki hastalarda VIP gelişiminde rol oynamaktadır. Nadir olarakta, toplumdan gelişen pnömoni etkeni olarak bildirilmiştir. *Acinetobacter*'ler genellikle

antibiyotiklere dirençli ve bu direnç nedeniyle de tedavisi zor olan enfeksiyonlara neden olurlar. Acinetobacter'ler çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere direnç geliştirdiğinden kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bütün bu sorunlara ek olarak hastane ortamında, cansız yüzeylerde, konakçıda uzun süre kalabilmesi fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır (7).

YB'da yatma, trakeostomi, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, invaziv girişimler ile yakın zamanda antibiyotik kullanılması (üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler vb) bu etkenlerle enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleri arasındadır. Tedavi sırasında kolaylıkla direnç gelişmemesi ise bu mikroorganizmaların önemli bir olumlu özelliği olarak nitelendirilmektedir (54-56,51).

A. baumannii enfeksiyonunun oluşumundaki risk faktörleri:

1. İleri yaş
2. Antimikrobiyal tedaviden sonraki 90 gün
3. Yapay cihazların kullanıldığı durumlarda
 - son 30 günde diyaliz
 - mekanik ventilasyon (uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, endotrakeal tüp ve trakeostomi varlığı)
 - sütür
 - kateter (santral venöz, intravenöz, üriner, enteral)
4. Toplum veya hastanede yüksek frekanslı antibiyotik direncine dair kanıtlar
5. Şiddetli immün süpresif hastalık ya da tedavi
6. Çoklu komorbidite olması (malignite, yanık, DM, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi)
7. Uzamış hastanede kalış (özellikle YBÜ'nde)
8. Uzun süreli bakım evinde kalma
9. Ek hastalık durumları
10. Ağır cerrahi girişim
11. Uzun süreli antibiyotik kullanımıdır (9,57-59,17,60).

Toplum kaynaklı enfeksiyonları nadir olarak görülür ve genelde alkol, sigara, KOAH, diyabet gibi altta yatan bir hastalık bulunan kişilerde enfeksiyona yol açar

(61). Sağlıklı bireylerde nadiren hastalık oluşturmasının nedeni virulansının düşük olması nedeniyledir. Ancak özellikle invaziv girişim ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygın olduğu yoğun bakım ünitelerinde, bağışık yanıtı ve savunma sistemi bozuk hastalarda her sistem ve organda hastalık oluşturabilirler (57).

Acinetobacter spp. son yıllarda hastane enfeksiyonlarının başlıca nedeni olup, morbidite ve mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunmaktadır (62,63). Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadırlar (57).

Hastane enfeksiyon etkenleri açısından *Acinetobacter* enfeksiyonları, özellikle YBÜ'lerinde önemli bir sorundur ve hastane enfeksiyonu salgınlarında da en sık gözlenen *Acinetobacter* türü *Acinetobacter baumannii*'dir (57,64).

Ülkemizde de *A. baumannii* enfeksiyonları oldukça yaygın olup hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar içinde önde gelmektedir (65).

Bu etkenlerin hastane enfeksiyonlarında sık olarak saptanmalarının nedenleri, dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanabilmeleridir (7).

Acinetobacter suşlarının cansız yüzeylerde 7 güne kadar canlılığını koruduğu bildirilmiştir ki, bu süre *Staphylococcus* ile aynı, *Escherchia coli* ve *Pseudomonas* spp.'den daha uzundur (bu iki bakteri de yüzeylerde en fazla 24 saat canlı kalabilir).

*Acinetobacter*lerin yüzeylerde uzun süre canlı kalabilme kabiliyeti muhtemelen farklı sıcaklık ve pH'larda üreyebilme yeteneğinden gelmektedir. Yüzey kültürlerinin enfekte hastanın taburcu olduğu günden 12 gün sonra dahi pozitif olduğu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (65,66).

Bakterinin hastane çevresinde uzun süre canlı kalabilmesinin bir diğer nedeni de kuruluğa dayanıklı olmasından kaynaklanmaktadır. Başka bir çalışmada ise kuru ortamda 21-30 gün canlı kalabildiği görülmüştür (67).

Hastanelerde ortamın ve/veya ekipmanın kolonizasyonu birçok hastane enfeksiyonundan sorumludur. Birçok salgında etkenin ortamdan hastalara bulaştığı moleküler epidemiyolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Kolonize ya da enfekte hasta olduğunda çevresel kontaminasyon artar. Tek bir solunum cihazının *Acinetobacter* ile kolonize olması olası bir salgının ilk basamağını oluşturur. Bu cihaz vasıtası ile *Acinetobacter* suşu, personel ve diğer hastalara kolaylıkla yayılmaktadır. Hastane ortamındaki diğer potansiyel enfeksiyon kaynakları: Lavabolar, yer bezleri, telefon,

dolaplar, yastıklar, çarşaflar, pamuk, cam yüzeyler, perdeler, battaniyeler, stetoskoplar, tansiyon aletleri, intravasküler kataterler, oda nemlendiricileri ve kapı kolları, hasta dosyalarıdır. Bunlar hasta ya da taşıyıcı personel tarafından kirletilirler (65,66). Taşıyıcılık, düşkün hastalarda, özellikle salgın zamanlarında yüksek oranda bulunmaktadır. Taşıyıcılıkta asıl rol deri bölgesindedir. Ancak solunum ve sindirim sisteminde de bazı durumlarda öne çıkabilir.

Sağlıklı kişi ve hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar kolonize ya da infekte eden suşun, endojen kaynaklı olmadığını, bir başka kişi vasıtası ile ya da çevreden bulaştığını göstermektedir (66).

Acinetobacter türleri hastane personelinin derisinde sürekli taşınan en yaygın gram negatif mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır. Rezervuar insanlar ve hastane çevresindeki cansız materyeller, hastalar arasında geçiş için elverişli bir durum sağlamaktadır (7). Bu geçiş sayesinde risk faktörü bulunan hastalarda kolaylıkla enfeksiyon ortaya çıkmaktadır.

2.3.3.1. Enfeksiyonların Sınıflaması

A. Pnömoni

-HGP

A. baumannii hastanede yatan hastaların çoğunlukla solunum yollarından izole edilmektedir. Birçok durumda üst solunum yolu kolonizasyonundan gerçek pnömoniyi ayırt etmek çok zordur. Amerikada yapılan geniş çaplı sürveyans çalışmasında yoğun bakımda kazanılmış pnömonilerin % 5–10'undan sorumlu patojenin A. baumannii olduğu bildirilmiştir. Fakat YBÜ'ndeki A. baumanniiye bağlı gelişen pnömoni oranlarının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Genellikle, A. baumannii enfeksiyonları olan hastalar YBÜ'nde kalış süresi uzamış hastalardır (68). Ancak salgın durumlarında ise hastaneye kabulün erken dönemlerinde de enfeksiyon oluşabilmektedir.

Acinetobacter pnömonileri multiloberdir. Kavitasyon, plevral effüzyon ve bronkopulmoner fistülle seyredebilir (69,70).

-TGP

Avustralya ve Asya'nın tropik bölgelerinde TGP etkeni olarak tanımlanmıştır (71-73). İlk vaka 35 yıl önce bildirilmiştir. A. baumannii nedeniyle gelişen TGP

dispne, öksürük ve ateş ile akut başlayıp solunum yetmezliği ve şoka hızlı ilerleyiş gösteren bir tablo ile karakterizedir. Oldukça mortal seyredip, mortalitesi ağır seyreden TGP'den %24 daha yüksektir. Çoğu vakada alkolizm, sigara, KOAH ve DM gibi altta yatan nedenler ile birliktelik ve yüksek mortalite oranları (%58-64) görülmüştür (74,72). Hastalık akut ve ağır seyirlidir ve çoğu hastada ARDS ve DIC gelişir. *A. baumannii* ile oluşan HGP'de TGP'ye kıyasla bakteriler daha dirençlidir. Ancak HGP'ye kıyasla, TGP'de daha yüksek mortalite görülmüştür. Bu yüzden bakteriyemi, ARDS, DIC ve erken ölüm insidansı yüksek olan TGP farklı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (75).

B. Bakteriyemi

Amerika'da 1995-2002 yılları arasında yapılmış olan geniş çaplı araştırma sonuçlarında *A. baumannii*'nin bakteriyemi nedenleri içinde onuncu en yaygın etiyolojik etmen olduğunu ve monomikrobiyal nazokomiyal bakteriyemi enfeksiyonlarının %1.3'ünden sorumlu olduğunu saptanmıştır. *A. baumannii* bakteriyemisi YBÜ'de kazanılmış enfeksiyonlara, YBÜ dışındaki enfeksiyonlardan daha yaygın olarak sebebiyet vermektedir (%1.6'ya karşı %0.9). *A. baumannii* bakteriyemisi sonucu ölüm oranları YBÜ'nde %34-43.4, YBÜ dışında ise %16.3'tür. *A. baumannii* bakteriyemisi YBÜ'ndeki üçüncü en yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu oranı sadece *P. aeruginosa* ve *Candida* bakteriyemisi geçmiştir (76). En sık pnömonilere sekonder olarak ve hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişir. İntravenöz kateterler, üriner sistem, yara ve deri enfeksiyonları ve abdominal enfeksiyonlar diğer bakteriyemi kaynaklarıdır. Kontamine ekipmanla bulaş bakteriyemileride bildirilmiştir. Yanık, travma hastaları ve kanser hastalarında daha sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır (77,78,66).

C. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

A. baumannii YBÜ'nde deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının %2.1'ine sebep olmaktadır. Yanık ünitelerinden çok bilinen bir patojendir ve bu hastaların tedavisi çok zordur. Venöz kateterle ilişkili selülit görülebilir. Genellikle kateter çıkarılması ile iyileşir. Polimikrobiyal enfeksiyonlara, sinerjistik nekrotizan fasilite yol açabilir (70,79,66).

D. İdrar yolu enfeksiyonları

A.baumannii çok sık olmayan durumlarda idrar yolu enfeksiyonlarının sebebidir. YBÜ'lerinde ki idrar yolu enfeksiyonlarının %1.6'sından sorumlu bulunmuştur. Genel olarak katater ile ilgili enfeksiyonlarla veya kolonizasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı hastalarda komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olması pek olağan değildir (70).

Acinetobacter türlerinin hastane personelinin %15–30'unun ellerinde kolonize olduğu, bu suşları hastalara ve cihazlara aktardıkları gösterilmiştir. Bu durumda idrar yolu enfeksiyonundan çok cihazların kontaminasyonunu düşündürmektedir (66).

E. Menenjit

Pnömoni ve bakteriyemiye ek olarak A. baumannii intrakraniyal enfeksiyonlara da neden olabilir. Acinetobacter menenjiti nadir görülen, ancak mortalitesi %20–27 arasında değişen önemli enfeksiyondur. En önemli risk faktörleri beş günden fazla tutulan ventriküler kateterler, ventrikülostomi ve/veya serobrosipinal sıvı kaçağının varlığıdır. A. baumannii'ye bağlı menenjit nöroşirürjik girişimler (örneğin lomber ponksiyon, miyelografi ve ventrikülogrofi) ve kafa travması gibi risk faktörü olan olgularda görülür. Sporadik vakalar bildirilmekle beraber, sıklıkla sekonder olarak gelişir (80,66).

A. baumannii menenjiti akut ya da yavaş seyir gösterebilir. Gram değişken boyanma özelliği göstermesi ve morfolojik olarak basil ya da kokobasil şeklinde olması nedeniyle serebrospinal sıvıda Neisseria menenjiti dahil yaygın görülen menenjit etkenleriyle karışabilmektedir (81).

Klinik bulgu olarak sıklıkla konvülsiyon ve mental durumda bozulma gözlenirken, ense sertliği daha geri planda saptanan bir bulgudur (77).

F. Endokardit

Acinetobacter endokarditi nadir olarak bildirilmektedir. Genelde protez kapak olan olgular bildirilmiştir (82).

G. Keratit

Endoftalmit ya da keratitte nadir olarak neden olur genelde kontakt lens kullanımıyla ilişkilidir (83).

H. Diğer

Acinetobacter peritoniti özellikle uzun süreli ayaktan periton diyaliz hastalarında ve diyabet hastalarında tarif edilmiştir. Hastaların çoğu diyalize ara vermeden başlanan antibiyotik tedavisine cevap vermektedir. Literatürde, perkütanöz transhepatik kolanjiyografi sonrası gelişen Acinebtobacter kolanjiti, travma sonrası gelişen osteomyelit ve tiroid apsesi vakaları vardır (65,77).

2.3.4. Tedavi

A. baumannii infeksiyonlarının tedavisi, bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olmasından dolayı oldukça güçtür. Karbapenemler, sulbaktam ve kolistin en etkili antibiyotikler olarak görünmektedir. Antibiyotiğe duyarlı Acinetobacter izolatlarının en etkili tedavisi β -laktam antibiyotiklerledir.

Ciddi Acinetobacter infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi önerilmektedir. En sık kullanılan kombinasyon, düşük direnç oranları ve in vitro sinerji göstermesinden dolayı imipenem+amikasindir. Genellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, β -laktam- β -laktamaz kombinasyonları veya karbapenemler sık sık bir aminoglikozid ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Ne yazık ki, çoğu nozokomiyal A. baumannii izolatları söz konusu antibiyotiklere dirençlidir (84,85).

Seftazidim+aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonu da etkili olabilir. İmipenem+siprofloksasin kombinasyonunun in vitro ve in vivo aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Sefoperazon+sulbaktam kombinasyonu A. baumannii'ye oldukça etkilidir (84).

Sulbaktam, Acinetobacter türleri üzerine bakterisidal etkilidir. Beta laktam antibiyotikle kombine edilmiş sulbaktam (sefoperazon+sulbaktam, ampisilin+sulbaktam) tedavide iyi bir alternatiftir (86). Sulbaktam intrinsik bakterisid aktivitesiyle A. Baumannii karşı etkili bu etkisini penisilin bağlayıcı protein 2 bağlanarak yapmaktadır (85). Sulbaktama duyarlı A. baumannii'nin kullanıldığı deneysel pnömoni modelinde, sulbaktam imipenem kadar etkili bulunmuş, bir başka çalışmada ise levofloksasinin imipenem veya amikasin ile kombinasyonu, levofloksasin monoterapisinden daha etkili bulunmamıştır (87,88).

Karbapenemler genellikle dirençli A. baumannii tedavisinde ilk seçenek ajanlardandır. Genel olarak klinik çalışmalar incelendiğinde olgu sayısı oldukça az

olmakla birlikte hastane kaynaklı pnömonilerde meropenem veya imipenem monoterapisi ile *A. baumannii* eradikasyonunun oldukça düşük oranlarda olduğu görülmüştür. Trakeobronşitli olgularda sulbaktam ve ampisilin-sulbaktam monoterapisi oldukça etkili bulunmuştur. Piperasilin/tazobaktam+amikasin ve seftazidim+amikasin tedavilerinde de tedavi sırasında direnç geliştiği ayrıca bildirilmiştir (84). *Acinetobacter*lere bağlı ventilatör ile ilişkili pnömonide imipenem-silastatin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (89).

Karbapenemler tedavide önemli ajanlar olarak kullanılmaktayken ilk kez 1991 yılında New York'ta hastane çapında karbapenem dirençli multirezistan *Acinetobacter baumannii* enfeksiyon salgınları bildirilmiştir. O zamandan beri, Arjantin ve dünyanın diğer bölgelerinden Belçika, Hong Kong, Kuveyt, Brezilya, Küba, İngiltere, Fransa, Singapur, İspanyadan karbapenem dirençli multirezistan *A. baumannii* raporları artarak bildirilmiştir. Şu anda, dirençli mikroorganizmaların hastanelerde yayılmakta ve dünya çapında büyük endişeye neden olmaktadır (90,91).

Karbapenemlere direnç durumlarında ise sulbaktam, *A. baumannii* karşı kullanılmaya devam edebilir veya imipenem ve meropeneme orta düzeyde dirençli durumlarda önceki *in vitro* çalışmalarda rifampisin+kolistin kombinasyonunda sinerjik etkisi olduğu bulunmuştur (92).

Colistimethate, *Bacillus colistinus* tarafından üretilen bir antimikrobiyal ve ticari olarak 1959 yılında kullanılmaya başlandı. Colistimethate, kolistin ile hidrolize edilmiş polimiksin E olarak bilinir. Kolistin katyonik deterjana benzer etki yaparak bakterilerin hücre duvarında tahribat yaparak intraselüler maddelerin sızıntısı sonucu hücre ölümünü gerçekleştirir. Kolistin böbrekler yoluyla atılır ve yarılanma ömrü 1.5-8 saattir (93). Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından duyarlı gram negatif bakterilerin neden olduğu akut veya kronik enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır.

İntravenöz kolistin ve polimiksinin nöro ve nefrotoksite ile ilişkisi olması nedeniyle rutin tedavide kullanımı kısıtlanmış ve özellikle rifampin ile kombine olduğunda daha fazla yan etki oluşturduğu durumu ortaya çıkmıştır (94).

Kolistin normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için en yaygın kullanım şekli de olan 12 saat arayla 2.5 mg/kg dozunda önerilir. Nefrotoksik, nörotoksik ve toksik pulmoner etkiler bu ilaç ile ilgili önemli olumsuz olaylardır. Kreatinin klerensi 75

ml/dk daha az olan hastalar için doz ve tedavi süreleri arasındaki aralığın ayarlanması tavsiye edilir. Ancak böbrek yetmezliği olan hemodiyalize alınan hastalarda hemodiyaliz ile atılabildiğinden doz ayarlaması gerekmez de hastaların böbrek fonksiyonunun takibi tavsiye edilir. Kolistinin terapötik seviyesinin izlenmesine yönelik, ABD dahil, kullanılabilir ticari yöntem yoktur (95).

Parenteral veya aerolize kolistin ilaçlara dirençli *A.baumannii* pnömonisi için son seçenek olabilir. Nebulize polimiksinin pnömonili hastalarda i.v tedaviye ek olarak ya da tek başına kullanımı değerli bir alternatif olabilir, ancak bu konudaki çalışmalar azdır ve tedavi edici olmasına rağmen bazen bronkospazma neden olması nedeniyle inhale kolitsin kullanımı sınırlanmaktadır. Bu durumlardan ötürü acil araştırmalara gerek duyulmaktadır. Kolitsin dahil tüm ilaçlara dirençli suşlar panrezistan olarak adlandırılmaktadır (96).

Tigesiklin, parenteral geniş spektrumlu bakteriyostatik bir ajandır. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda, duyarlı olduğu bilinen organizmaların sebep olduğu durumlarda kullanılmak üzere onaylanmıştır (97).

Tigesiklin, *Acinetobactere* karşı potansiyel klinik etkinlik göstermektedir. Tigesiklinin etki mekanizması ribozomal 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini engellemesidir. Tigesiklin 7-9 L/kg hacme sahip, dağılım ve yarılanma ömrü yaklaşık 42 saat olan bir ajandır. Yükleme doz olarak 100 mg ve 50 mg idame dozu ile 12 saatte bir önerilmektedir. Böbrek yetmezliği veya hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği hastaları için hiçbir doz ayarlaması gerekmez. Önemli yan etkiler kusma (% 29.5), bulantı (% 19.7) ve ishal (% 12.7) dir (98).

Yeni glycyline antibiyotik tigesiklin çok ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir. Fakat tedavinin başlangıcında direnç durumu mevcut değilken birkaç hafta içinde *in vivo* direnç oluşturduğunda bildirilmiştir (96).

Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği (IDSA) *A. Baumannii*'yi bir sorun patojen olarak tanımlamaktadır. Bu sıkıntılı MDR patojen *A. baumannii* enfeksiyonu için antimikrobiyal seçeneklerin değerlendirilmesi, etkili enfeksiyon önleme ve enfeksiyon kontrolü gereksinimi olduğunu ortaya koymaktadır (99).

2.4. YBÜ'nde Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemleri hasta gruplarının tanınmasında, mortalite ve morbidite tahmini yapmada, yoğun bakım ünitelerini performans açısından birbirleri ile karşılaştırmada ve hastanın takip ve tedavisinin düzenlemek gibi birçok amaçla kullanılmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında kullanım için hayatta kalma (mortalite) gibi esas olarak tek bir son noktaya yönelik olanlar ve organ disfonksiyon skorlarını da içeren (morbiditeyi) tanımlamaya yönelik olanlar olmak üzere iki ana tipte skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Mortalite ve morbiditeyi belirlemeye yönelik skorlama sistemlerinin basit bir karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir (100).

Tablo 2: Mortalite ve morbidite tahmini skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

	MORTALİTE (APACHE II, SAPS II, MPM)	MORBİDİTE (MODS, SOFA, LODS)
Amaç	Mortaliteyi tahmin eder	Morbiditeyi tanımlar (organ yetersizliği)
Kullanım kolaylığı	Sıklıkla karmaşık hesaplamalar	Genellikle basit
Zamanlama	Kabulde veya ilk 24 saat içinde	Tekrar tekrar ölçülebilir (günlük)
Hastalık süreci	Herhangi bir organ fonksiyonu için bilgi vermez	İstenilen bir organ fonksiyonu

2.4.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II SKORU

Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru Knaus ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilmiş ve bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur. Orijinal prototipin revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanılmaktadır. Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (101). (Tablo: 3)

1991 yılında APACHE III geliştirilmiş olup, 1998 yılında güncelleştirilmiştir. APACHE III daha karışık bir skortlama sistemidir, ancak yoğun bakım ünitelerinin performanslarını karşılaştırmada yararlı olduğu düşünülmektedir. APACHE III genel kullanıma açık olmayıp tahminde kullanılan eşitliklerin kullanımını için ücret ödenmesi gereklidir ve bu durum APACHE III'n kullanımını kısıtlamaktadır.

Tablo 3: APACHE II SKORU

APACHE II SKORLAMA SİSTEMİ									
Fizyolojik Değişkenler	Puanlar								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Ateş ° C	≥ 41	39–40.9	-----	38.5–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	≤ 29.9
OAB	≥160	130–159	110–129	-----	70–109	-----	50–69	-----	≤ 49
Nabız /dak	≥180	140–179	110–139	-----	70–109	-----	55–69	40–54	≤ 39
SS /dak	≥ 50	35–49	-----	25–34	12–24	10–11	6–9	-----	≤ 5
Oksijenizasyon	≥ 500	350–499	200–349	-----	< 200	-----	---	---	-----
FIO ₂ ≥ 0.5: A-a DO ₂ kullanılır									
FIO ₂ < 0.5: PaO ₂ (mm Hg)	----- -	----- -	----- -	-----	> 70	61–70	----- -	55–60	< 55
Serum Na	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149	-----	120–129	111–119	≤ 110
Serum K	≥ 7	6–6.9	----- -	5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9	----- --	< 2.5
Kreatinin*	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9	-----	0.6–1.4	-----	<0.6	----- -	-----
Hct	≥ 60	----- -	50–59.9	46–49.9	30–45.9	-----	20–29.9	----- -	< 20
Wbc (1000'de)	≥ 40	----- -	20–39.9	15–19.9	3–14.9	-----	1–2.9	----- -	< 1
Glasgow Koma Skoru	Hastanın Glasgow koma skoru								
Yaş	< 44 yaş 0 puan , 45–54 yaş 2 puan , 55–64 yaş 3 puan , 65–74 yaş 5 puan , > 74 yaş 6 puan								
Serum HCO ₃ **	≥ 52	41–51.9	----- -	32–40.9	22–31.9	----- ---	18–21.9	15–17.9	< 15

*Akut böbrek yetmezliğinde puanlar 2 katı olur.

** Arteriyel kan gazının olmadığı durumda venöz HCO₃ kullanılır.

***Kronik organ yetmezliği veya immune supresyon durumunda ; elektif post-op 2 puan, acil post op dönem ve opere olmayanlarda 5 puan

2.4.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım ve Acil Tıp topluluğunun organize ettiği konsensus konferansı sırasında geliştirilmiştir. Septik hastalarda, gruplarda zaman içinde organ yetersizliğinin derecesini kantitatif ve objektif olarak tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden “Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi” olarak yeniden adlandırılmıştır. Skorlama sistemini tasarlarken konferansa katılanlar çalışılacak sistem sayısını solunum, koagulasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve böbrek olmak üzere altı ile sınırlamaya karar vermişlerdir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve her gün için en kötü değer kaydedilmiştir. Hastanın alabileceği en yüksek SOFA skoru 24’tür. Yüksek bir total SOFA skoru (SOFA max) ve yüksek bir delta SOFA (SOFA max-kabul sırasındaki SOFA) skoru kötü bir sonuçla ilişkili olduğu ve yaşamaya devam edenlere kıyasla ölenlerde zaman içinde total skorun arttığı gösterilmiştir (102).

Tablo 4: SOFA SKORU

SOFA SKORU				
	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	< 400	< 300	< 200 Solunumsal destekle birlikte	< 100
Trombosit (10 ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	> 12
Hipotansiyon	MAP < 70	Dopamin veya dobutamin ≤ 5	Dopamin ≥ 5 Epinefrin ≤ 0.1 Norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin > 15 Epinefrin > 0.1 Norepinefrin > 0.1
GCS	13-14	10-12	6-9	< 6
Kreatinin mg/dl	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	> 5

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Alanı

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklar Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ağustos 2006–Haziran 2010 tarihleri arasında yatan hastalarda, laboratuara gönderilen örneklerin kültür sonuçlarında, *Acinetobacter baumannii* üremesi olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan onay alınarak yapıldı.

3.2. Hasta Popülasyonun Özellikleri

Hastaya ait verilere, hasta dosyalarının ve tıbbi kayıtların incelenmesi yolu ile ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, ilk 48 saat içinde başlanmış olan antibiyotik tedavileri, sigara içme öyküleri, eşlik eden komorbiditeler, sistemik steroid uygulanma öyküsü (Hastanemize başvurmadan önce sevk edildikleri devlet hastanesinde, fakültemiz acil servisinde, transfer alındıkları diğer bölümlerde ve bizim YBÜ'nde kültürde üreme olmadan önceki öyküleri idi. Bu bilgiye dosya ve tedavi çizelgeleri incelenerek ulaşıldı), hastanın takipleri sırasında mevcut hipotansiyonu agresif sıvı tedavisine yanıt vermeyen ve dopamin infüzyon ihtiyacı olanlar (septik şok tablosunda olanlar), kültür antibiyogram sonuçları, solunumsal YBÜ'nde uygulanan non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulamaları ve uygulanma süreleri, hastanede kalış süreleri ve sonuç (yaşayan, ölen) gibi veriler hazırlanmış olan hasta kayıt formuna işlendi. Hastaların yatışlarının ilk gününe ait olan ve YBÜ'nde mortalite tahmininde yaygın olarak kullanılan APACHE ve SOFA değerleri hesaplandı ve hasta kayıt formuna işlendi.

3.3. Laboratuvar

Laboratuara gönderilen kültür örneklerinden; kan kültür örnekleri, hasta başında her iki koldan 8-10 ml olacak şekilde kan alındı ve alınmış olan kanlar BD BACTEC plus+Aerob c/F 30 ml kan kültür tüplerine konarak bekletilmeden laboratuara gönderildi. Gönderilen örnekler BACTEC 9240 ya da BACTEC 9120 cihazında üreme oluncaya kadar bekletildi. Bu süre maksimum 7 gündü. Pozitif

sinyal veren kan kültür şişeleri cihazdan alındıktan sonra EMB, kanlı agar besi yerlerine ekildi. Solunum yolu örnekleri de sterilizasyon kurallarına uygun olarak, çevreden kontaminasyon olamayacak şekilde derin trakeal kültür için kullanılan steril örnek tüplerine, idrar örnekleri ise hastaların mevcut foley kateterlerinden yine sterilizasyon kurallarına dikkat edilerek, steril tek kullanımlık enjektörlere alındı. Yara sürüntü örnekleri, steril sürüntü örnek çubuklarıyla alınarak EMB, kanlı agar besi yerlerine direkt olarak ekildi. Ekilen tüm besi yerleri etüvde (Bimderz® ya da Heraew®) 35 santigrat derecede 18-24 saat bekletildi. Sonrasında üreyen mikroorganizma kolonileriyle Phoenix 100 cihaz nda antibiyogram çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değişkenler ise oran olarak verildi. Veriler arası ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare ve Student-t testi kullanıldı. P değeri ≤ 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Solunumsal YBÜ'nde kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üremesi olan 70 hastaya ait 84 örnek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 45'i (%64.3) erkek, 25'i (% 35.7) kadındı. Yaş ortalaması 62.36 ± 16.8 yıldır.

Sigara içme öyküsü yönünden hastalar değerlendirildiğinde 70 hastanın 30'unda sigara içme öyküsü vardı. Sigara içen hastaların sigara içme miktarı 57.27 ± 33.3 paket/yıldır.

Son 90 gün içinde hastanede yatış öyküsü olan 55 (%78.6) hasta mevcuttu.

Yakın zamanda sistemik steroid kullanım durumlarına bakıldığında, 32 (%45.7) hasta kullanmıştı, 37 hasta (%52.9) kullanmamıştı ve 1 hastaya ait bilgiye ulaşamadı (%1.4).

İlk 48 saat içinde antibiyotik tedavisi alma %97.1 (68 hasta) ve dopamin infüzyonuna gereksinimi %85.7 (60 hasta) oranındaydı.

Gerçekleşen mortalite oranı %87.1 (61 hasta) olup, %12.9 (9 hasta) yaşamıştı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 5 gösterilmiştir.

Tablo 5: Demografik Özellikler

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	25 (% 35.7)
Erkek	45 (%64.3)
Sigara Öyküsü	
Var	30 (%42.9)
Yok	40 (%57.1)
Steroid Kullanım Öyküsü	
Var	32 (%45.7)
Yok	37 (%52.9)
Dopamin İhtiyacı	
Var	60 (%85.7)
Yok	10 (%14.3)
Hastanede Yatış Öyküsü	
Var	55 (%78.6)
Yok	15 (%21.4)
Sonuç	
Yaşayan	9 (%12.9)
Ölen	61 (%87.1)

NIMV'a 43 hasta, IMV'a 66 hastada ihtiyaç duyuldu. NIMV uygulanma süresi 5.15 ± 6.52 (1-39, range: 38) gün, IMV uygulanma süresi ise 19.5 ± 23.94 (1-138, range: 138) gündü.

Solunumsal YBÜ'ne kabul edildikleri ilk 24 saat içinde en kötü değerleri alınarak hesaplanan APACHE II skoru 24.69 ± 8.37 ve SOFA skoru 10.43 ± 3.42 idi.

Hastanede kalış süresi, 26.03 ± 24.23 (1-139, range 138) gündü (Tablo 6).

Tablo 6: Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

	ORTALAMA ± SD
Yaş (yıl)	62.36 ± 16.8
Sigara (paket/yıl)	57.27 ± 33.3
NIMV (gün)	5.15 ± 6.52
IMV (gün)	19.5 ± 23.94
Hastanede Kalış Süresi (gün)	26.03 ± 24.23
APACHE II	24.69 ± 8.37
SOFA	10.43 ± 3.42

Ek hastalık bulunma oranı %94.3 (66 hasta) olduğu görüldü. Ek hastalıkların dağılımı Tablo 7’de verildi.

Tablo 7: Ek Hastalık

EK HASTALIK	
KOAH	26 (% 37.1)
Konjestif Kalp Yetmezliği /Koroner Arter Hastalığı	15 (% 21.4)
Böbrek Yetmezliği	14 (% 20)
Pulmoner Tromboemboli	9 (% 12.9)
Diabetes mellitus	9 (% 12.9)
Serebrovasküler Olay	9 (% 12.9)
Akciğer Tüberkülozu Öyküsü	6 (% 8.6)
Malignite	6 (% 8.6)
Hipertansiyon	5 (% 7.1)
Parapnömonik Efüzyon	4 (% 5.7)
Bronşektazi	4 (% 5.7)
Kas hastalığı	4 (% 5.7)

Hastalarda üreme olan 84 kültürün örnek alma yerlerine göre dağılımı Tablo 8’de verildi.

Tablo 8: Kültürlerin Örnek Alınma Yerleri

KAN	DTA	İDRAR	YARA YERİ	KATATER
40 (% 47.6)	26 (% 31)	7 (% 8.3)	7 (% 8.3)	4 (% 4.8)

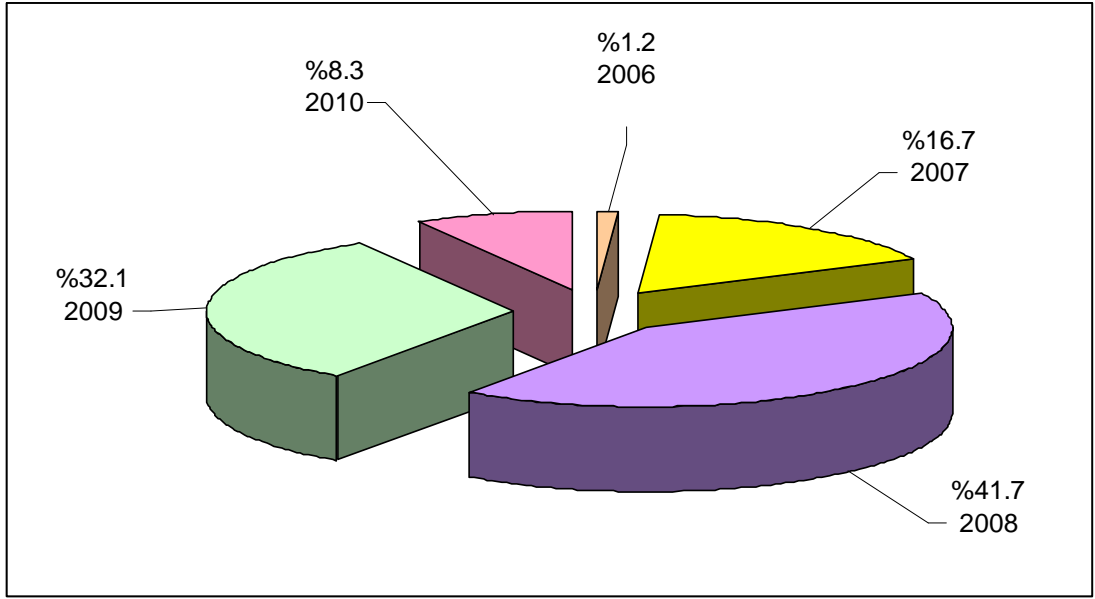
Hastaneye yatıştan, kültürde üreme olan zamana kadar geçen süre 15.55 ± 1.19 gündü.

Hastaların ilk 48 saat içinde almış oldukları antibiyotikler incelendiğinde; seftriakson 29 hasta (%41.4), sefaperazon/sulbaktam 7 hasta (%9.9), piperasilin+tazobaktam 3 hasta (%4.3), levofloksasin 6 hasta (%8.6), meronem 8 hasta (%11.5), imipenem 6 hasta (%8.5) almıştı (Tablo 9).

Tablo 9: İlk 48 Saatte Başlanan Antibiyotikler

İlk 48 saatte başlanan antibiyotik	n	%
Seftriakson	29	41.4
Meronem	8	11.5
Sefaperazon/Sulbaktam	7	9.9
Levofloksasin	6	8.6
İmipenem	6	8.5
Piperasilin+Tazobaktam	3	4.3

Alınan kültürde *A. baumannii* üremesi olan örneklerin yıllara göre dağılımı 2006 yılı Ağustos ayından yıl sonuna kadar olan süre içerisinde 1 (%1.2), 2007 yılında 14 (%16.7), 2008 yılında 35 (%41.7), 2009 yılında 27 (%32.1), 2010 yılı Haziran ayına kadar ise 7 (%8.3) şeklindeydi (Şekil 1).



Şekil 1: A. baumannii Üremesi Olan Örneklerin Yıllara Göre Dağılımı

4.2. Antibiyotik Çeşitlerine Göre Antibiyogram Sonuçları

Levofloksasin 18 örnekte (%21.4) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 66 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 6 (%9.1) ve direnç 60 (% 90.9) idi.

Amikasin sülfat 1 örnekte (% 1.2) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 83 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 28 (%33.7), direnç 55 (%66.3) idi.

Siprofloksasin 1 örnekte (%1.2) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 83 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 5 (%6), direnç 78 (%94) idi.

Sefoperazon/sulbaktam sodyum 61 örnekte (%72.6) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 23 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 21 (%91.3), direnç 2 (%8.7) idi.

İmipenem 1 örnekte (%1.2) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 83 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 20 (%24.1), direnç 63 (%75.9) idi.

Meropenem 2 örnekte (%2.4) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, 82 bilgisi bulunan örnekte duyarlılık 20 (%24.4), direnç 62 (%75.6) idi.

Kolistin 76 örnekte (%90.5) antibiyogramda duyarlılığına bakılmamıştı, kalan 8 örnekte ise tamamı duyarlıydı.

Sefotaksim, piperasilin sodyum, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, kloromfenikol, aztreonam, sefepim hidroklorür, trimetoprim+sulfametoksazol, gentamisine ait duyarlılık ve direnç oranları da Tablo 10'da verildi.

Tablo 10: Örneklerin Antibiyogram Sonuçları

ANTİBİYOTİK	ÖRNEKLERİN ANTİBİYOGRAM SONUÇLARI			
	DUYARLI		DİRENÇLİ	
	n	%	n	%
Gentamisin	5	4.8	79	95.2
Sefotaksim	0	0	61	100
Piperasilin sodyum	0	0	66	100
Piperasilin-tazobaktam	2	3.6	54	96.4
Kloromfenikol	0	0	12	100
Trimetoprim + sulfametoksazol	9	10.8	74	89.2
Seftazidim	5	6	78	94
Aztreonam	1	3.8	25	96.2
Sefepim hidroklorür	12	14.5	71	85.5
Levofloksasin	6	9.1	60	90.9
Siprofloksasin	5	6	78	94
Amikasin sülfat	28	33.7	55	66.3
Sefoperazon / sulbaktam sodyum	21	91.3	2	8.7
Meropenem	20	24.4	62	75.6
İmipenem	20	24.1	63	75.9
Kolistin	8	100	0	0

n: çalışılan örnek sayısı, % : oran

4.3. Yıllara Göre Direnç Oranları

Yıllara göre direnç oranlarının değerlendirilmesinde 2006 yılına ait sadece bir tane örnek bulunması nedeniyle gözardı edildi.

Sefotaksim, trimetoprim+sulfametoksazol, piperasilin sodyum, piperasilin-tazobaktam, kloromfenikol, aztreonam, sefepim hidroklorür, seftazidim antibiyotiklerine ait yıllara göre direnç oranı Tablo 11’de verildi.

Tablo 11: Antibiyotiklerin Yıllara Göre Direnç Oranları

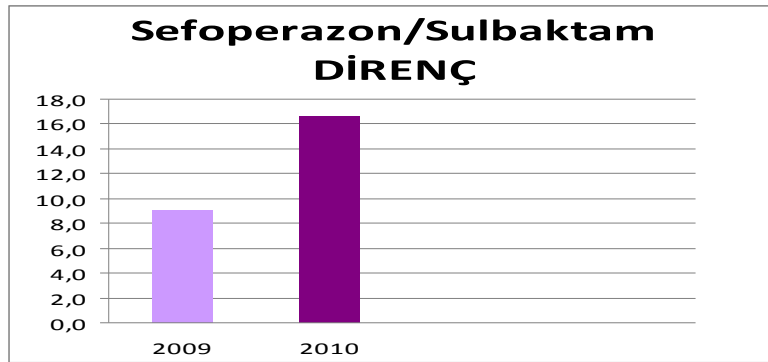
ANTİBİYOTİKLERİN YILLARA GÖRE DİRENÇ ORANLARI (%)				
ANTİBİYOTİK	2007	2008	2009	2010
Sefotaksim	100	100	100	100
Trimetoprim + Sulfametoksazol	92.3	85.7	96.3	71.4
Piperasilin Sodyum	100	100	100	100
Piperasilin-Tazobaktam	Veri yok	95.5	100	85.7
Kloromfenikol	100	100	Veri yok	Veri yok
Aztreonam	100	91.7	Veri yok	Veri yok
Sefepim Hidroklorür	61.5	80	100	100
Seftazidim	92.3	91.4	96.3	100

Levofloksasin:

2007 yılında %100, 2008 yılında %90.3, 2009 yılında %95.8, 2010 yılında %71.4 oranında direnç mevcuttu.

Sefoperazon / Sulbaktam Sodyum:

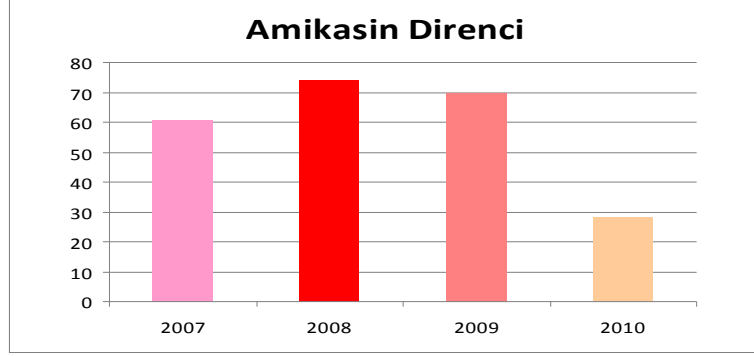
2007 yılında veri yoktu, 2008 yılında %0, 2009 yılında %9.1, 2010 yılında %16.7 oranında direnç mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 2: Sefoperazon/Sulbaktam Yıllara Göre Direnç

Amikasin Sülfat:

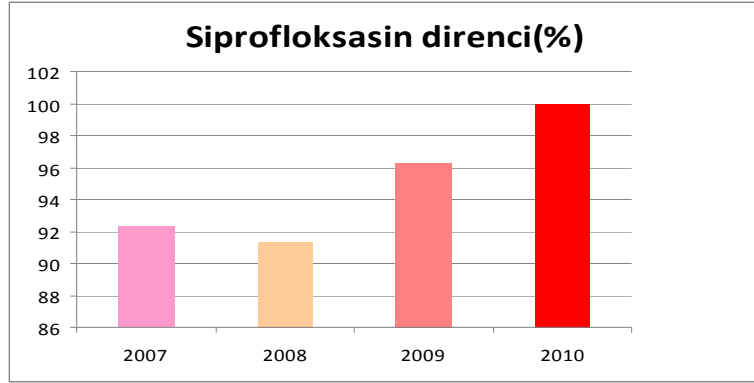
2007 yılında %61.5, 2008 yılında %74.3, 2009 yılında %70.4, 2010 yılında %28.6 direnç mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3: Amikasin Yıllara Göre Direnç

Siprofloksasin:

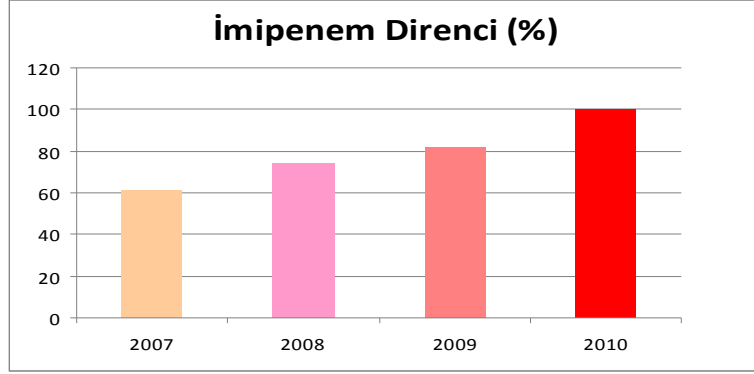
2007 yılında %92.3, 2008 yılında %91.4, 2009 yılında %96.3 ve 2010 yılında %100 direnç mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 4: Siprofloksasin Yıllara Göre Direnç

İmipenem:

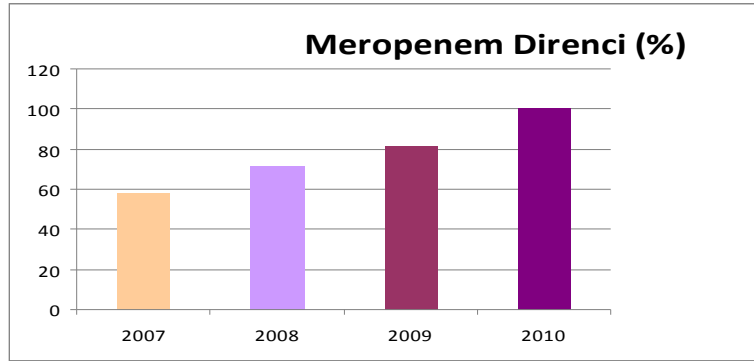
2007 yılında %61.5, 2008 yılında %74.3, 2009 yılında %81.5, 2010 yılında %100 oranında direnç mevcuttu (Şekil 5).



Şekil 5: İmipenem Yıllara Göre Direnç

Meropenem:

2007 yılında %58.3, 2008 yılında %71.4, 2009 yılında %81.5, 2010 yılında %100 oranında direnç mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6: Meropenem Yıllara Göre Direnç

Kolistin:

2006 ve 2007 yıllarında veri yoktu, 2008 yılında %0, 2009 yılında veri yoktu, 2010 yılında %0 direnç mevcuttu.

4.4. Karbapenem Direncinin Değerlendirilmesi

Hem meropenem, hem imipenem direnci olan hastalar karbapenem dirençli, hem meropenem, hem imipenem duyarlı olan ya da herhangi birine duyarlı olduğu bilinen hastalarda karbapenem duyarlı olarak alındı ve bu iki grup karşılaştırıldı.

Hastalardan bir tanesinde karbapenem direncine ait bilgi olmadığından sistemik steroid alma öyküsü dışında tüm gruplar 69 hasta üzerinden, sistemik steroid alma öyküsüne dair bir hastanın bilgisi olmadığından sistemik steroid alma öyküsü karbapenem direnci 68 hasta üzerinden değerlendirmeye alındı.

Karbapenem direnci olguların %72.5'inde (50 hasta) tespit edildi. Karbapenem dirençli 34 (%49.3) hasta erkek, 16 (%23.2) hasta kadındı. Karbapenem dirençli 49 (%71) hasta ilk 48 saat içinde antibiyotik tedavisi almıştı ve 21 (%27.5) hastanın ilk antibiyotik tedavisi tedavi seftriakson, 13 hastada (%17.4) ise ilk başlanmış olan antibiyotik tedavisi karbapenemdi.

Karbapenem dirençli 42 (%60.9) hastanın dopamin infüzyon ihtiyacı, 38 (%55.1) hastanın öncesinde hastaneye yatış öyküsü, 24 (%35.3) hastanın sistemik steroid kullanım öyküsü vardı ve 43 (%62.3) hasta ölmüştü. Karbapenem dirençli ve duyarlı hastalar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Karbapenem Dirençli-Duyarlı Hastalarda Risk Faktörleri Karşılaştırması

ÖZELLİKLER		KARBAPENEM		p
		DİRENÇLİ	DUYARLI	
Cinsiyet	Erkek	34(%49.3)	10(%14.5)	0.24
	Kadın	16(%23.2)	9(%13)	
Hastanede Yatış Öyküsü	Yok	12(%17.4)	3(%4.3)	0.46
	Var	38(%55.1)	16(%23.2)	
Dopamin İnfüzyon İhtiyacı Durumu	Yok	8(%11.6)	2(%2.9)	0.56
	Var	42(%60.9)	17(%24.6)	
Sistemik Steroid Kullanım Öyküsü	Yok	25(%36.8)	11(%16.2)	0.61
	Var	24(%35.3)	8(%11.8)	
İlk 48 Saatte Antibiyotik Alma Öyküsü	Yok	1(%1.4)	1(%1.4)	0.47
	Var	49(%71)	18(%26.1)	
İlk Seftriakson Tedavisi Alma Durumu	Yok	31(%44.9)	9(%13)	0.27
	Var	19(%27.5)	10(%14.5)	
Sonuç	Yaşayan	7(%10.1)	2(%2.9)	0.70
	Ölen	43(%62.3)	17(%24.6)	

Karbapenem dirençli ve duyalı hastaların yaş ortalaması, sigara yükü, NIMV, IMV uygulanma süreleri, yatış süreleri, APACHE II, SOFA ve skoruna ne ait karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 13).

Tablo 13: Karbapenem Dirençli-Duyarlı Hastalarda Risk Faktörü Karşılaştırması

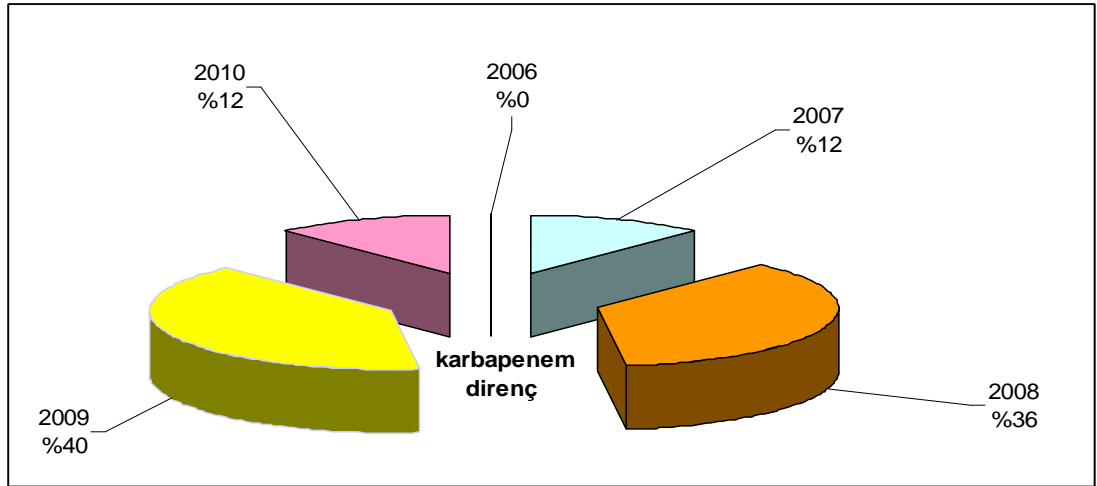
	KARBAPENEM (ORTALAMA ± SD)		p
	DİRENÇLİ	DUYARLI	
Yaş (yıl)	60.58±16.28	66.63±17.41	0.19
Sigara (paket/yıl)	56.27±31.84	54.29±38.9	0.90
NIMV (gün)	4.53±4.0	8.12±12.56	0.45
IMV (gün)	19.09±21.18	18.95±30.30	0.98
Hastanede Kalış Süresi (gün)	24.54±21.82	28.63±30.19	0.63
APACHE II	24.14±7.80	25.58±9.75	0.53
SOFA	10.38±3.2	10.26±3.72	0.90

Karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı ise; 2006 yılında yoktu, 2007 yılında 6 (%12), 2008 yılında 18 (%36), 2009 yılında 20 (%40), 2010 yılının ilk 6 ayında 6 (%12) hasta şeklindeydi (Tablo 14).

Tablo 14: Karbapenem Dirençli-Duyarlı Hastaların Yıllara Göre Karşılaştırması

		YILLAR					p
		2006	2007	2008	2009	2010	
KARBAPENEM	DUYARLI	1 (%1.4)	6 (%8.7)	8 (%11.6)	4 (%5.8)	0	0.03
	DİRENÇLİ	0	6 (%8.7)	18 (%26.1)	20 (%29)	6 (%8.7)	

Karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı Şekil 7’de verildi.



Şekil 7: Karbapenem Direncinin Yıllara Göre Dağılımı

4.5. Yaşayan Ve Ölen Hastaların Karşılaştırması

Kültürlerinde *A. Baumannii* üremesi olan hastaların tümü değerlendirildiğinde gerçekleşen mortalite oranı %87.1 (61 hasta), yaşayanların oranı ise %12.9 (9 hasta) idi.

Yaşayan ve ölen hastaların yaş, sigara, APACHE II ve SOFA skoru, IMV'da ve hastanede kalış süreleri Tablo 15'de verildi.

Yaş, APACHE II ve SOFA skoru, IMV uygulanma süresi açısından yaşayan ve ölenlerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Toplamda 30 sigara içme öyküsü olan hastanın 27 tanesi öldü. Sigara içme miktarları ölen ve yaşayanların sırasıyla 61.22 ± 32.75 paket/yıl, 21.67 ± 10.40 paket/yıldı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.05$).

Yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı bulunan diğer faktörde hastanede kalış süresiydi ($p=0.03$).

Tablo 15: Yaşayan ve Ölen Hastaların Risk Faktörü Karşılaştırması 1

	ÖLEN	YAŞAYAN	p
Yaş (yıl)	63.34±15.9	55.67±22.09	0.20
Sigara (paket/yıl)	61.22±32.75	21.67±10.40	0.05
APACHE II	24.4±8.7	26±5.4	0.50
SOFA	10.49±3.46	10.0±3.31	0.69
IMV (gün)	15,84±17.25	42.25±46.76	0.15
Hastanede Kalış Süresi (gün)	21.5±17.8	56.6±38.36	0.03

Sistemik steroid kullanma ve hastanede yatış öyküsü, dopamin infüzyonu ihtiyacı, ek hastalık bulunma durumları ve cinsiyet açısından yaşan ve ölenlerin karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 16).

Tablo 16: Yaşayan ve Ölen Hastaların Risk Faktörü Karşılaştırması 2

		ÖLEN	YAŞAYAN	p
CİNSİYET	ERKEK	41(%58.6)	4(%5.7)	0.18
	KADIN	20(%28.6)	5(%7.1)	
HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ	YOK	12(%17.1)	3(%4.3)	0.35
	VAR	49(%70)	6(%8.6)	
DOPAMİN İNFÜZYON İHTİYACI DURUMU	YOK	7(%10)	3(%4.3)	0.08
	VAR	54(%77.1)	6(%8.6)	
SİSTEMİK STEROİD KULLANIM ÖYKÜSÜ	YOK	30(%43.5)	7(%10.1)	0.16
	VAR	30(%43.5)	2(%2.9)	
EK HASTALIK	YOK	3(%4.3)	1(%1.4)	0.43
	VAR	58(%82.9)	8(%11.4)	

5. TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonlarının yol açtığı morbidite ve mortalite nedeniyle; hasta, toplum ve sağlık ekonomisi açısından önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Hastane enfeksiyonlarının oluşum oranı yaklaşık %5-10 arasında değişmekte ve YBÜ'leri, diğer bölümlere göre daha fazla sıklıkla ortaya çıktıkları yerler olarak tanımlanmaktadır (103).

Hastanelerde antibiyotiklere dirençli bakterilerin oranları ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye değişmektedir. Hastane kökenli enfeksiyonlara neden olan patojenler arasında antibiyotiklere karşı direnç oranları ise artmaktadır (104,105).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda tedavinin başarısını belirlemede en önemli faktör başlangıçta seçilen yeterli ve uygun antimikrobiyal rejimlerin zamanında başlanmasıdır (106). Bu nedenle YBÜ'nde direnç oranlarının bilinmesi tedavi politikalarının oluşturulmasına ciddi katkı sağlayacaktır (56).

Son 20 yılda hastanede gelişen enfeksiyonlara neden olan gram negatif dirençli basil enfeksiyonlarının, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sorun oluşturduğu kanıtlanmıştır. Yıllar içerisinde hastane ve YBÜ'lerinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artmasıyla birlikte, sorun bakteriler olarak belirtilen ve içerisinde *Acinetobacter*'lerinde olduğu enfeksiyon insidansında artışlar olmuştur (7).

Acinetobacter'ler genellikle antibiyotiklere dirençli ve bu direnç nedeniyle de tedavisi zor olan enfeksiyonlara neden olurlar (7).

Hastane enfeksiyon etkenleri açısından *Acinetobacter* enfeksiyonları, özellikle YBÜ'lerinde önemli bir sorundur ve hastane enfeksiyonu salgınlarında da en sık gözlenen *Acinetobacter* türü *Acinetobacter baumannii*'dir (57,64).

Acinetobacter suşlarının cansız yüzeylerde 7 güne kadar canlılığını koruduğu bildirilmiştir ki, yüzey kültürlerinin enfekte hastanın taburcu olduğu günden 12-30 gün sonra dahi pozitif olduğu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (65-67).

Birçok çalışma ve ATS, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişiminde suçlanan risk faktörleri olarak; ileri yaş, YBÜ'sinde kalma, invaziv işlemlere maruziyet (uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, endotrakeal tüp, trakeostomi

varlığı, santral venöz, intravenöz, üriner, enteral), ek hastalık (malignite, yanık, DM, karaciğer fonksiyon bozukluğu, immünsüpresyon ya da immün sistemi baskılayan tedavi örneğin sistemik steroid gibi), sık hastaneye yatış öyküsünün bulunması ya da yakın zamanda, son 90 gün içinde, hastanede yatış öyküsünün olması, yakın zamanda antibiyotik kullanılması (üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler vb) suçlanmaktadır (9,57-59,16,60).

A. baumannii enfeksiyonunda risk faktörlerine yönelik yapılmış çalışmalarda; Mulin ve ark. erkek cinsiyet ve APACHE II skoru yüksekliğini risk faktörü olarak belirtmişti (107). Scerpella ve ark. ile yine Mulin ve ark. YBÜ'sinde uzun süre kalmanın risk oluşturduğunu anlamlı bulmuştu (108,107). Gomez ve ark. (109), Levin ve ark. (110) ve Kaul ark. (111) IMV uygulamasının risk oluşturduğunu belirtmişti. Scerpella ve ark. (108) ile Mulin ve ark. (107) öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü risk faktörü olduğunu göstermişti. Montero ve ark. (68) 54 aylık periyoda YBÜ'sinde A. baumannii ve diğer mikroorganizma üreyen hastaları karşılaştırdıkları çalışmada uzun süreli hastanede yatışın, IMV'da kalmanın ve IMV'da uzun kalış süresinin, öncesinde antibiyotik kullanım öyküsünün anlamlı olduğunu göstermişti. Garmendia ve ark. (112) immünsüpresyonun, ek hastalığın (solunum ve böbrek yetmezliği), yüksek APACHE II skorunun, septik şokun, mekanik ventilasyon uygulamasının, invaziv girişimlerin, risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların %94.3'ünde IMV uygulandığı, %94.3'ünde en az bir ek hastalığı olduğu ve hastaların %97.1'inde 3. kuşak sefalosporin, levofloksasin, karbopenem, sefoperozon/sulbaktam, piperasilin-tazobaktam gibi geniş spektrumlu antibiyotikler başlandığı görüldü. Ayrıca hastaların %85.7'sinde septik şok mevcuttu.

Yapılmış olan birçok çalışmada hastaların cinsiyet dağılımında erkek cinsiyetin daha baskın olduğu görülmüş (113,114). Mulin ve ark. (107) yaptığı çalışmada erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet %64.3 oranındaydı.

Yapılmış olan bu çalışmalarda A. baumannii üremesi olan hastaların, kontrol grubuyla (A. baumannii üremesi olmayan hastalar) karşılaştırması yapılmış ve bu gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda ise kontrol grubu olmaması nedeniyle veriler ancak yüzdeler ile ifade edilebildi. Fakat yine de çalışmamızdaki oranların çoğunun %90'lar civarında olması nedeniyle YBÜ'ne ait risk faktörlerine yönelik ışık tutucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılmış vaka-kontrol çalışmalarında A. baumannii üremesi olan hastaların yaş ortalaması Garmendiave ark. (112) 53.5 ± 15.1 yıl, Montero ve ark. (68) 59.5 ± 12.4 yıl, Wah-Shing Leung ve ark. (115) 68.8 ± 14.1 yıl olarak bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda yaş bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmekle birlikte, olgular genellikle ileri yaş grubundaymış. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 62.36 ± 16.8 yıldı.

ATS ve Türk Toraks Derneği'nin Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Uzlaş Raporu, son 90 gün içinde hastanede yatma öyküsünün hastane kökenli enfeksiyon için risk faktörü olduğunu belirtmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %78.6'sında son 90 gün içinde hastanede yatış öyküsü vardı.

İmmünsüpresyona neden olması nedeniyle hastaların YBÜ'e yatışlarından önce ya da A. baumannii üremesi olmadan önce almış oldukları sistemik steroid öyküsü değerlendirildi ve hastaların %46.4'ü, yani yaklaşık yarısı sistemik steroid tedavisi almışlardı. Ancak uygulanmış olan sistemik steroid tedavisiyle ilgili olarak uygulanmış doz ve uygulandığı süre verilerimiz yeterli değildi. Jung-Jr Ye ve ark. (113) yaptıkları çalışmada immün süpresyon için en az 2 hafta boyunca günde 20 mg prednizolon ve eşdeğeri olarak tanımlamışlardır.

Hastalarımızın sigara içme öyküsü %42.9 idi. Wah-Shing Leung ve ark.(115) yaptığı çalışmada %55.4 bulmuşlardır.

Çalışmamızda sigara içen hasta sayısının neredeyse yarıya yakın olması, çalışmanın Göğüs Hastalıkları Solumsal YBÜ'si hastalarında yapılmış olmasına bağlandı.

ATS, HGP'leri etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalara, altta yatan hastalıklara, risk faktörlerinin varlığı ve pnömoninin ortaya çıkış süresi ile değişebildiğini belirtmekte ve hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömonileri "erken", 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanları ise "geç" pnömoniler olarak tanımlanmaktadır. Esen ve ark. yaptığı çalışmada Acinetobacterlerin HGP'ler içerisinde geç ortaya çıkan pnömoniler ve enfeksiyonlarda etken olarak

karşılaştığının saptamışlardır (32). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde hastaneye yatıştan ortalama 15.55 ± 1.19 gün sonra kültürde üreme olduğu görüldü.

A.baumannii suşlarının izole edildikleri klinik örneklerin dağılım oranları ile ilgili yapılan çalışmalarda Erben ve ark. (116) sıklık sırasını yara (%34), kan (%28), kateter (%16), trakeal aspirat (%12) balgam (%8) , Balcı ve ark. (117) trakeal aspirat (%43), yara yeri (%24.1), idrar (%13.9), kan (%11.4), BOS (%6.3), kateter (%1.3), Jung-Jr Ye ve ark. (113) trakeal aspirat (%81.2), kan (%11.3), yara (%7.5); Wang-Huei Sheng ve ark. (118) ise, kan (%69), balgam (%15), idrar (%7), yara (%5) olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızdaki örnekler ise kan (%47), trakeal aspirat (%31), idrar (%8.3), yara yeri (%8.3), kateter (%4.8) olarak sıralanmaktaydı. Bizim çalışmamızda ve diğer örnek çalışmalarda sıralamada farklılıklar görülmekteydi. Bu durumla ilişkili olarak bizim çalışmamızda alt solunum yolu örneklerinin toplam üreme içindeki payının ilk sırada olmamasının çeşitli nedenleri olabilir. Entübe edilmeyen hastaların da çalışmaya alınmış olması, örneklerinin gerektiği sıklıkta alınmamış olması ve bunun yanında alt solunum yolların örneklemek için kullanılan tıbbi malzemelerin temininde yaşanan sorunlarda yeterli örnek alınmamasının nedenleri olarak sıralanabilir.

Hastaların YBÜ'ne kabulündeki ilk günde en kötü değerleri alınarak hesaplanan APACHE II 24.69 ± 8.37 (9-43 range 34), ve SOFA skorları 10.43 ± 3.42 (1-16 range 15) olarak bulundu. Bu değerler APACHE II için Jung ve ark. (119) yaptığı çalışmada çalışmada 24.0 ± 7.9 , Alp ve ark. (120) yaptığı çalışmada 24.51 ± 7.64 oranlarına benzerdi. SOFA ise Alp ve ark. (120) yaptığı çalışmada 7.78 ± 3.41 , Montero ve ark. (68) yaptıkları çalışmada ise 7 ± 4.1 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın APACHE II skoru sonuçları sayısal olarak literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar olmasına rağmen; SOFA skoru sonuçlarımız daha yüksekti. Ancak hem APACHE II hem de SOFA skorları ölen ve yaşayan hastaların karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans (NNIS) Sistemi'nin 1998–2002 ve 1998–2003 verilerine göre, dahili/cerrahi YBÜ'de en sık kullanılan antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, birinci kuşak sefalosporinler,

parenteral vankomisin, antipseudomonal penisilinler, ampisilin ve ikinci kuşak sefalosporinlerdir ve sözü geçen antibiyotiklerin yaygın kullanımı enfeksiyonlara direnç gelişimiyle sonuçlanmaktadır (121,122).

Her hastanenin, hatta aynı hastane içindeki farklı yoğun bakımların kendine özgü bir patojen florası ve antibiyotik direnç paterni mevcuttur. Bu farklılık klinisyenin hastane enfeksiyonlarına bakış açısını etkileyerek uygulanacak ampirik antibiyoterapiye yön verebilmektedir. Uygun olmayan antibiyoterapi uygulamaları dirençli patojenlerin gelişimine de neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin kullanımını düzenleyerek mikroorganizmalardaki antibiyotik direncinin en aza ineceği bildirilmektedir (123-126). Bu nedenle A. Baumannii'ye antibiyotik direnç durumunu değerlendirmek üzere antibiyogram sonuçları inceledi. Kendi yoğun bakım ünitemizin A. baumannii'ye karşı direnç paternlerini ortaya koymaya çalışıldı ve yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı (Tablo 17).

Tablo 17: A.baumannii'ye Karşı Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması

ÇALIŞMALARIN DİRENÇ ORANI KARŞILAŞTIRMASI										
Antibiyotikler	DİRENÇ (%)									
	2004 (a)	2006 (b)	2007 (c)	2008 (d)	2009 (e)	2010 (f)	2011 (h)	2011 1 (k)	2011 (m)	Y B Ü
Rifampisin									82.2	
Gentamisin	83.4	92.9		90.2	75	85	93	70		95.2
Seftazidim		97.3		92.7	100	92	86	98	89.8	94
Trimetoprim + Sulfametoksazol				85.9		85	90	79		89.2
Levofloksasin			86	85		91				90.9
Seftriakson				97.8		100	87.5			
Moksifloksasin									76.6	
Ofloksasin								95.8		
Tobromisin	50		4	70.6	46					
Siprofloksasin	75	94.4	88	84.7	97		75	100		94
Amikasin sülfat	75	81.1		76	97	81	77	52	68.3	66.3
Sefoperazon / Sulbaktam Sodyum	40	46								8.7
İmipenem	8.4	73.4	7	54.3	73	72	56	14.6		75.9
Meropenem			7	68.4	79				70.8	75.6
Kolistin									6.3	0
(a) Yılmaz ve ark. (127)										
(b) Gündüz ve ark. (128)										
(c) Özlü ve ark.(129)										
(d) Karagöl ve ark. (130)										
(e) Alp ve ark. (120)										
(f) Aral ve ark. (131)										
(h) Aminizadeh ve ark. (132)										
(k) Jazani N.H.ve ark. (133)										
(m) Büyük ve ark. (134)										
(1) Bizim çalışmamız										

YBÜ'nde A. baumannii ilaç direnç oranlarının çalışıldığı çalışmalar ile bizim çalışmamızın verileri benzerdi (Tablo 17). Bu bilgiler ışığında gentamisin, seftazidim, trimetoprim+sulfametoksazol'un A. baumannii enfeksiyonlarının

tedavisinde bir seçenek olmaktan uzak olduğu görülmektedir. *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaları sonucunda aminoglikozidlere de direnç gelişiminin ortaya çıktığını ve ne yazık ki tedavideki önemini yitirdiğini düşünmekteyiz.

Florokinolonlar ülkemizde kullanıma girdikten sonra fazla miktarda tüketilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* suşlarının bu antibiyotiklere %32.5-100 oranında dirence sahip olduğu bildirilmektedir (135). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak direnç oranı %90.9 saptandı. Bulgularımız levofloksasinin de *A. Baumannii* tedavisinde bir seçenek olmadığını düşündürmektedir.

İspanya'da 1991- 1996 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1532 *Acinetobacter* izolatının siprofloksasin direncinin %54.4'den %90.4'e yükseldiği saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda ise direnç oranları yıllar içerisinde %91.4'den %100'e yükselmiştir.

Sefaperazon/sulbaktam direnç oranını diğer çalışmalara oranla daha düşüktü. Bu veri aslında olumlu olmakla beraber, bizim çalışmamızda da yıllara göre sefaperazon/sulbaktam direnç oranlarına bakıldığında %9.1'den %16.7'ye yükseldiğini ve sefaperazon/sulbaktam kullanımında yine de dikkatli olunmasını, endikasyonların titizlikle belirlenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Sarıgül ve ark. (137) *A. baumannii* üremesi olan 100 hastayı yaşayan ve ölen hastalar olarak karşılaştırdığında, yaş, antibiyotik kullanım öyküsü, DM, hemotolojik malignite ve hastanede kalış süresinin mortalite için risk faktörü olduğunu istatistiksel olarak göstermişler, ancak IMV, invaziv girişim ek hastalık için anlamlı fark bulamamışlardır. Chen ve ark. (138) invaziv girişim uygulanan hastalarda *A. baumannii* bakteriyemisinde mortalite oranının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Gruppe ve ark. (139) ise 219 *Acinetobacter* bakteriyemili hastada ileri yaşın mortalite üzerine etkili olduğunu saptamışlardır. Montero ve ark. (68) APACHE II, SOFA, antibiyotik kullanım öyküsünün, sepsis ve septik şokun mortalitede etkili olduğunu saptamıştır.

Bizim çalışmamızda ise; yaş, APACHE II ve SOFA skoru, IMV uygulanma süresi, sistemik steroid kullanma öyküsü, dopamin infüzyonu ihtiyacı, ek hastalık,

cinsiyet ve hastanede yatış öyküsü, açısından yaşayan ve ölenlerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Yaşayan ve ölenler arasında anlamlı fark bulunan faktörler; hastanede kalış süresi (ölen/yaşayan: 21.5 ± 17.8 / 56.6 ± 38.36 , $p=0.03$) ve sigara içme miktarlarıydı. (ölen/yaşayan: 61.22 ± 32.75 / 21.67 ± 10.40 paket/yıl, $p=0.05$)

Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda hastaların homojen olmaması, hasta sayımızın az olması, mevcut A.baumannii için tespit edilen risk faktörlerinin tüm hastalarda yaygın olarak bulunuyor olması nedeniyle anlamlı fark bulamamızın nedenleri olabilir.

A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler diğer bazı bakteriyel enfeksiyonlarda (ESBL pozitif E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa vb.) olduğu gibi son seçenek durumunda olduğu için karbapenem direncinin ayrı bir önemi vardır.

Çalışmamızda imipenem, meropenem direnci Alp ve ark. (120) ve Aral ve ark. (131) sonuçlarına benzer şekilde %75'ler civarındaydı. Bu direnç durumunun yıllar göre arttığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde çalışmamızda gösterildi. Bu durum YBÜ'sinde sadece A. Baumannii değil birçok sorun bakterinin bulunması ve karbapenem grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımının direnç gelişiminde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Karbapenem grubu antibiyotik direnci gelişen olgularımızı ayrıca değerlendirdiğimizde %72.5 (50 hasta) oranında karbapenem direnci tespit edildi. Karabapenem direnci gelişen hastalarda cinsiyet, hastanede yatış öyküsü, dopamin kullanım ihtiyacı, sistemik steroid kullanma öyküsü, ilk 48 saat içinde antibiyotik kullanımı ve antibiyotik tedavisi olarakta seftriakson ve karbapenem alma durumları açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Karbapenem dirençli ve duyarlı hastalarda yaş, sigara yükü, NIMV ve IMV uygulanma süreleri, hastanede kalış süreleri, APACHE II ve SOFA skoru açısından da istatistiksel olarak fark yoktu.

Falagas ve ark. (140) karbapenem direnç gelişiminde risk faktörü olarak; önceden antibiyotik tedavisi almış olmanın, 3. kuşak sefalosporin ve IMV uygulamasının risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Known ve ark. (141) A.

baumannii bakteriyemili hastalarda mortalite ile karbapenem direnci arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir.

Park ve ark. (142) karbapenem dirençli 26 hastayla 52 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; yaşın, hastanede kalış süresinin, IMV uygulamasının, 3. kuşak sefalosporin, aminoglikozit, karbapenem tedavisi almanın, APACHE II skorunun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğunu göstermişlerdir.

Dimitrios ve ark. (143) Mart 2008'de yayınladıkları çalışmada 41 kolistin direnci olan kültür değerlendirilmiş ve bu kültürlerden 6 tanesinde etken patojeni A. Baumannii olarak bildirmiştir. Yine Türkiye'den 2011 yılında yayınlanmış olan çalışmada 2009-2010 yılları arasında 79 çok ilaca dirençli hastanede gelişen A. Baumannii enfeksiyonlarının kolistin direnci %6.3 olarak bildirilmiştir (134).

Bizim çalışmamızda ise kolistin direnci olan olgumuz yoktu. Çalışmamızın başladığı 2006 Ağustos tarihinden 2010 yılı başına kadar kolistin preparatı henüz ülkemizde mevcut değildi. Ancak 2010 yılı başlangıcında kimi hastalara yurt dışından preparat getirilerek kullanabilinmişti. Yaygın kullanımda olmaması nedeniyle çalışmamızda direnç görülmediğini düşünmekteyiz. Artık ülkemizde bulunan bu preparatın kullanıma başlanmasıyla ilerleyen zamanlarda kolistin direnci ile ilgili daha fazla veri oluşacağı düşünülebilir.

Tüm dünyada yapılmış çalışmalarda direnç oranları birbirinden farklı olmakla beraber, kimi antibiyotikler için yakın sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu tür çalışmalarla her klinik birim kendi florasını ve direnç oranlarını ortaya koyabilecek ve bu sayede kombinasyon tedavilerinin şekli ve antibiyotiklerin kullanım algoritması ortaya çıkabilecektir. İlaçların sırayla kullanımını ancak mevcut YBÜ'deki mikrobiyolojik floranın ve direnç durumlarının bilinmesiyle yapılabilir. Antibiyotiklerin kullanım algoritması, var olan antimikrobiyal direnç problemini azaltmayacaktır; ancak yeni gelişebilecek dirençleri önleyecektir (144).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

YBÜ’imizde A. baumannii’nin karbapenem grubu antibiyotik direnci önemli bir sorundu ve hastanede kalış süresinin uzaması ve sigara içme miktarı mortalite ile ilişkiydi. Hastalarımızın önemli bir kısmında ek hastalık mevcuttu ve yine önemli sayıda hastada septik şok tablosuyla ağır hastalık durumları vardı. Tedavide de karbapenem grubu dışında sefoperazon/sulbaktam dirençlerinde artış olması dikkat çekiciydi. Hasta grubumuzda mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle A. baumannii YBÜ’imizde ciddi bir sorun olduğunu düşünmekteyiz.

Önemli olan A. baumannii’nin enfeksiyonunu ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemektir. Bunun için ise öncelikli olarak risk grubunda olan hastaların önceden tahmin edilebilmesi için geniş hasta öyküsünün alınması önemlidir. Çünkü yakın zamanda hastanede yatış öyküsü, kullanılmış olan antibiyotik tedavileri, ek hastalıkların mutlaka sorgulanması hastaneden ya da toplumdan gelişen enfeksiyon ayrımı ve tedavi seçimi için önemlidir.

Hastaların YBÜ’ne alındıklarında, hatta enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan tüm hastalarda, ilk doz ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce mutlaka bazal kültürler alınmalıdır.

Geniş hasta öyküsü sonrası, mevcut YBÜ’nin A. Baumannii enfeksiyonu için uygun olan tedaviye en kısa sürede, kombine ve ampirik olarak başlanması en önemli adımdır. Tedavinin belirlenmesinde de YBÜ’ne ait direnç durumlarının bilinmesi tedavi kolaylığı sağlayacaktır.

Kültür antibiyogram sonuçları sonrası A. Baumannii enfeksiyonu üremesi olan hastalar öncelikle mutlaka izole edilmelidir. Çünkü diğer hastalar için kaynak oluşturmasını engellemek salgınların önüne geçmek için önemlidir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının gerekli tedbirleri almalı ve bulaşı önlemek için gerekli dikkati göstermelidir. İzole edilemeyen durumlarda hasta başında A. baumannii üremesi mevcudiyetine yönelik uyarıcı yazı aslınmasında önerilebilir. Çünkü bilinmektedir ki diğer hastalara bulaşta sağlık çalışanlarının özellikle el hijyeni tüm hastane enfeksiyonlarında olduğu gibi önemli basamaktır. Bunun yanı sıra invaziv işlemler, tıbbi müdahalelerde de dikkatli davranılmalıdır. Her hasta başında alkol bazlı el dezenfektanı bulunması ve kullanım alışkanlığının yaygınlaşması enfeksiyonun yayılımını önleyecektir.

A. baumannii üremesi olan hastalarda antibiyogram sonuçlarına göre tedavi tekrardan düzenlenmelidir. Çünkü artan oranlarda karbapenem grubu antibiyotik direnci görülmekte ve giderek artan antibiyotik dirençleri tedaviyi zorlaştırarak hastaların hem hastanede kalış sürelerinin uzamasına hemde mortalitede artışa neden olmaktadır.

Çalışmamızın eksik yanı sadece A. baumannii üremesi olan hastalardan oluşması ve kontrol grubu olmaması nedeniyle eleştirilebilir. Ancak yine de hasta grubumuzun özellikleri ve antibiyotik direnç durumları bilgisiyle YBÜ’ mizde tanı ve tedavi de yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Erol S. Hastane enfeksiyonları sürveyansı. Öztürk S, Saltoğlu N, Aygün A (eds). Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol. Orhan matbaacılık, 2008;43 51
2. Gülay Z, Ercan H, ktem A, Yulug N. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 11:91-100
3. Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M. A comparison of infections in different ICU's within the same hospital. Critical Care Medicine 1995; 13: 472-476.
4. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumoniae. Chest 1995; 108: 1-6.
5. Akalın H. Yoğun bakım birimi enfeksiyonları ve konsltasyonları. Eraksoy H, Yenen OŐ (editrler).İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 87-94.
6. Richards, M. J, Edwards, J. R, Culver, D. H. Gaynes, R. P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Critical Care Medicine, Issue: Volume 27(5), 1999, pp 887-892.
7. Bergogne-Berezin E. and Towner K.J. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. Clinical Microbiology Rewievs. 1996; 148-165
8. Palabıyıkğlu İ, Bengisun S. Yoğun bakım Ünitesi ve diğer nitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal Acinetobacter Baumannii suşlarının in vitro antiyotik duyarlılıkları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:107-110.
9. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed.London: Arnold; 1998.p.187-229
10. Uzun . Hastane enfeksiyonları: Tanımlar. Doganay M, nal S (editrler).Hastane İnfeksiyonları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:35-37
11. House of Commons Committee of Public Accounts. The management and control of hospital acquired infections in acute NH Strustsin England. www.publications.parliament.

12. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care unit. *Lancet* 2003;361:68-77
13. Peters M, Petros A, Dixan G, Inwald D, Klein N. Acquired immunoparalysis in pediatric intensive care; prospective observational study. *BMJ* 1999;319:9-10.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, (ed). *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1996:1-20.
15. Dellinger P.R et al . Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe sepsis and Septic Shock 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327
16. ATS. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46(No:22-1).
18. Rello J, Ausina V, Castella J, Net a; Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992;102:525-9
19. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Haziran 2009.
20. Cramer DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: State of the art and perspective for the 1990's. *Am J Med* 2001; 91:44-53.
21. T.C Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7063/yogun-bakim-unitelerinin-standartlari-genelgesi-200853.html>
22. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım ve Yoğun Bakım Üniteleri. Ankara: Türkiye Klinikleri Baskı: 2003: s.3–6
23. Biberoglu K. Yoğun bakım infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. *Flora Dergisi* 2(2): 79-84, 1997.
24. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 92(2): 161-66, 1992.

25. Mc Cusker ME, Perisse AR, Roghman MC. Severity of illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit patients. *Am J Infect Control* 30(3): 139-44, 2002.
26. Livrelli V, De Champs C, Di Martino P, Darfevielle-Michaud A, Forestier C, Joly B. Adhesive properties and antibiotic resistance of *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Serratia* clinical isolates involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol* 1996; 34:63-69.
27. Tabak F. Yoğun Bakım infeksiyonları: Tanımlar ve Epidemiyoloji. Ed: Köksal , Çakar N, Arman D, Yoğun Bakım infeksiyonları. s. 46, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005
28. Cook DJ et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129(6): 433-40, 1998.
29. Rosenthal, VD, Maki, DG, Salomao, R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145:582.
30. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(4): 236-48, 1996.
31. Toejada AA, Bello DS, Chacon VE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29:30409.
32. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:144-8
33. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdinç FŞ, ark. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalitenin ilişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:47-55.
34. Chu L. A, Witt M. D. ICU in Infectious Diseases. *Current Diagnosis and treatment ICU series* 2011; 15; 379-381.
35. Platt R, Goldman DA, Hopkins CC. Epidemiology on nosocomial infections. In: *Infectious Diseases*; Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1998: 18-22

46. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nazokomiyal Patojen olarak Acinetobacterlerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 88-93.
47. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of Acinetobacter spp. *J Med Microbiol* 1997; 46: 721-46.
48. Allen DM, Jarman BJ. Acinetobacter species. In: Mandell, Douglas, Bennett. Principles and practices of infectious diseases. 7th ed. New York: Elsevier; 2010: 2881–6.
49. 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. *J Med Microbiol* 2001; 50: 642–5
50. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 751–62 [review]
51. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826–36.
52. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem resistant Acinetobacter species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101–6.
53. Diren Ş. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımı. Sempozyum dizisi 2002; s. 19–24.
54. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA: Acinetobacter pneumonia: A review, *Med Gen Med* 2007; 9(3): 4-15.
55. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT: Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6): 463-72.
56. Jones RN: Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years, *Chest* 2001;119 (Suppl 2): S 397-404

57. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal Acinetobacter infeksiyonları. *Flora* 1999; 4:170–6.
58. Villegas MV, Hartstein AL. Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 284-295.
59. Bayuga S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, el-Sadr W, Larson E. Prevalence and antimicrobial patterns of Acinetobacter baumannii on hands and nares of hospital personel and patients: the iceberg phenomenon again. *Heart Lung.* 2002; 31(5): 382-390.
60. Rello J, Diaz E. Acinetobacter baumannii: a threat for the ICU Intensive Care Med. 2003; 29: 350-351.
61. Kuşçu F ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli Acinetobacter Baumannii izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-testi yöntemiyle araştırılması. *Klinik Dergisi* 2009; 22(2): 48-51
62. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 868–73
63. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3471–84
64. Akalın H. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları: risk faktörleri ve epidemiyolojisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2001; 5: 5-16.
65. Aktaş F. Gram negatif -bakterilerin hastane enfeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Ulusoy S, Lelebicioğlu H, Arman D (edt) *Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004; 199-201.
66. Gündeş S, Vahaboğlu H. Acinetobacter türleri ve Acinetobacter ile gelişen infeksiyonlar, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*, 2003; 6(4).
67. Javad A., Seifert H., Snelling A.M., Heritage J., Hawkwy P.M. Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 1938-1941
68. J. Garnacho-Montero ,C. Ortiz-Leyba · E. Fernandez-Hinojosa, T. Aldabo Palas, · J. A. Marquez Vacaro, F.J.Jimenez-Jimenez Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings *Intensive Care Med* (2005) 31: 649–655

69. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agent Chemother* 2006; 50: 29415.
70. Gaynes, R., and J. R. Edwards. 2005. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 41:848–854
71. Anstey, N. M., B. J. Currie, M. Hassell, D. Palmer, B. Dwyer, and H. Seifert. 2002. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter pneumonia* in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J. Clin. Microbiol.* 40: 685–686.
72. Anstey, N. M., B. J. Currie, and K. M. Withnall. 1992. Community-acquired *Acinetobacter pneumonia* in the Northern Territory of Australia. *Clin. Infect. Dis.* 14: 83–91
73. Bick, J. A., and J. D. Semel. 1993. Fulminant community-acquired *Acinetobacter pneumonia* in a healthy woman. *Clin. Infect. Dis.* 17: 820–821.
74. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001; 120: 1072-1077.
75. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, et al. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii pneumonia* as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006; 129: 102-109.
76. Wisplinghoff, H., T. Bischoff, S. M. Tallent, H. Seifert, R. P. Wenzel, and M. B. Edmond. 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 39: 309–317.
77. Aygün G, Öztürk G. *Acinetobacter* cinsi bakteriler ve enfeksiyonları Vahaboğlu H (eds). *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar*, 2004; 21-25.
78. Bahar H, Esen N *Acinetobacter* ve diğer nonfermentatif basiller. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (edt). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1618-1623.
79. Trottier, V., P. G. Segura, N. Namias, D. King, L. R. Pizano, and C. I. Schulman. 2007. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. *J. Burn Care Res.* 28: 248–254.

80. Igra-Siegman Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 8439.
81. Kortepeter MG, Lemmon JW, Moran KA. A soldier with traumatic brain injury and meningitis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1675–6.
82. Menon, T., S. Shanmugasundaram, B. Nandhakumar, K. Nalina, and Balasubramaniam. 2006. Infective endocarditis due to *Acinetobacter baumannii* complex a case report. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 49: 576–578.
83. Corrigan, K. M., N. Y. Harmis, and M. D. Willcox. 2001. Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea* 20: 463–466.
84. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane infeksiyonlarında. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.269–89.
85. Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2946–50
86. Willams JD. Beta laktamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefaperazon. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 4947.
87. Rodriguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jimenez- Mejias ME et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 479–82.
88. Joly-Guillou ML, Wolff M, Farinotti R, Bryskier A, Carbon C. In vivo activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikasin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 827–30.
89. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1425–30.
90. Go, E. S., C. Urban, J. Burns, B. Kreiswirth, W. Eisner, N. Mariano, K. Mosinkasnipas, and J. J. Rahal. 1994. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 344:1329–1332

91. Urban, C., E. Go, N. Mariano, B. J. Berger, I. Avraham, D. Rubin, and J. J. Rahal. 1993. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *anitratus*. *J. Infect. Dis.* 167: 448–451.
92. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 494-5.
93. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook: With International Trade Names Index*. 15th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2007.
94. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; 53: 274–8.
95. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M and Boyle A.D. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-Resistant Pathogen in Critical Care *Crit Care Nurse* 2008; 28: 15-25
96. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, et al. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1198–201.
97. Institute of Medicine. *Antimicrobial Resistance: Issues and Options*. Washington DC: National Academy Press; 1998.
98. Tigecycline [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2007.
99. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 657–68.
100. Karabiyik Lale, Division of Intensive Care, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey
101. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 (10): 818-29.
102. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-10.

103. Meriç M., Wilke A., Çağlayan Ç., Toker K. intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University Hospital. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2005; 58: 297-302
104. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
105. Köseoglu O, Kocagoz S, Gur D et al. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: Study of gram negative bacilli and their sensitivity patterns. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 477-81.
106. Harmanci A, Harmanci Ö, Akova M. Hospital acquired pneumonia: challenges and options for diagnosis and treatment. *Journal of Hospital Infection* 2002; 51: 160-7.
107. Mulin B, Talon D, Viel JF, et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 569–76.
108. Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 927.
109. Gómez J, Simarro E, Banños V, et al. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 358–61
110. Levin ASS, Mendes CMF, Sinto SI, et al. An outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Sao Paulo, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 366–8.
111. Kaul R, Burt JA, Cork L, et al. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996; 174: 1279–87.
112. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, Gili-Miner M (2001) Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. *Clin Infect Dis* 33: 939–946.

113. Ye J-J, Huang C-T, Shie S-S, Huang P-Y, Su L-H, et al. (2010) Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors for Appearance of Imipenem Resistant Strains on Patients Formerly with Susceptible Strains. PLoS ONE 5(4): e9947. doi: 10.1371/journal.pone. 0009947.
114. Chan J.D, Graves J.A. and Dellit T.H J Intensive Care Med 2010 25: 343
115. Wah-Shing Leung, Chung-Ming Chu, Kay-Yang Tsang, Fu-Hang Lo, King-Fan Lo and Pak-Leung Ho Chest 2006; 129; 102-109
116. Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta- laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirilmesi. Osmangazi Tıp Dergisi, 2006; 28 (3): 135-146
117. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Arıbaş E, Erayman İ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya 2. EKMUD Kongresi 2008
118. W.-H. Sheng et al./International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) 764-769
119. Jung et al. BMC Infectious Diseases 2010, 10: 228.
120. Alp E, Yerener M, Kocagoz S, Metan G, Esel D, Gurol Y, Doganay M, The risk factors and spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intubated patients in a medical intensive care unit Turk J Med Sci 2009; 39 (5): 761-769
121. Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2003. Am J Infect Control 2003; 31: 481–98.
122. Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2002. Am J Infect Control 2002; 30: 458–75.
123. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic resistant pathogens. Chest. 1999; 115(3): 34-41.
124. Spencer RC. Epidemiology of nosocomial infections in ICUs. Intensive Care Med 1994; 20 (Suppl 4): S2-6.
125. Carlet J, Ali AB, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2004; 17(4) :309 16.

126. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5: 189–95.
127. Yılmaz G, Çaylan R, Ulusoy H, Aydın K, Erciyes N, Köksal İ, Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Ventilatörle İlişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Dergisi* 2004; 4 (2): 131-137
128. Gündüz A, Coşkun M, Biçmen C, Şenol G, Çimen P, Çırak A, Halilçolar H, İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 2006 Yılında Soyutlanan Gram Negatif Çomakların Antibiyotik Direnç Oranlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XX, Sayı 3, 2006
129. Özlü N, Hastanemizde İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Değerlendirilmesi Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2007
130. Karagöl Ç, Hastane Kökenli *Acinetobacter Baumannii* İzolatların Antibiyotik İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve İmipenem Direnç İzolatlarının Genotiplenmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, Edirne 2008
131. Aral M, Serpil Doğan S, Nuriye, Paköz E, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması, *Ankem Dergi* 2010; 24(4): 215-219
132. Aminizadeh Z, Sadat Kashi M, Accepted 6 April, 2011 *International Research Journal of Microbiology* Vol. 2(3) pp. 090-095, March 2011
133. N. H. Jazani, H. Babazadeh, M. Sohrabpour, M. Zartoshti & M. Ghasemi-Rad : The Prevalence Of Extended Spectrum Beta-lactamases In *Acinetobacter baumannii* Isolates From Burn Wounds In Iran. *The Internet Journal of Microbiology*. 2011; 9: 2
134. Büyük A, Yılmaz-Köz FF, Gül-Yurtsever,S Hosgör-Limoncu M. Antibiotic resistance profile in hospital-acquired multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 27th International Congress of Chemotherapy (ICC) 07.05.2011 - 10.05.2011
135. Erol S, Yazgı H, Aktas O, Özkurt Z. Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2002; 6: 19- 23.

136. Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez- Campos L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6- year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 292- 5.
137. Sarıgüzel F. *Acinetobacter Baumannii* Bakteriyemisi: Epidemiyoloji ve Kökenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, Kayseri 2008
138. Chen PH, Chen TL, Lai CH, et al. Predictor of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 127- 36.
139. Migliavacca R, Docquier JD, Mugnaioli C et al. Simple microdilution test for detection of metallo-beta-lactamase production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4388- 90.
140. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006; 64: 7–15.
141. Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(3): 525- 30.
142. Park Y.S, Lee H, Lee K.S, Hwang S.S, Cho Y.K , Kim H.Y, Uh Y, Chin B.S, Han S.H, Jeong S.H, Lee K, Kim J.K, Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases-a multicentre study *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (2010) 430–435
143. Dimitrios K. Matthaiou, Argyris Michalopoulos, Petros I. Rafailidis, Drosos E. Karageropoulos, Vassiliki Papaioannou, Gergia Ntani, George Samoi Matthew E. Falagas. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: A matched case-control study. *Critical Care Medicine* - 36:3.
144. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1438–44.