

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NOZOKOMİYAL
ACINETOBACTER BAKTERİYEMİSİNE YOL AÇAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Okan YILDIRIM

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NOZOKOMİYAL
ACINETOBACTER BAKTERİYEMİSİNE YOL AÇAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Okan YILDIRIM

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif Doyuk KARTAL

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Mehmet Okan YILDIRIM'a ait 'Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açan risk faktörlerinin değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemi sağlayan başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Elif Doyuk KARTAL olmak üzere, Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŐ, Prof. Dr. Nurettin ERBEN ve Doç. Dr. Saygın Nayman ALPAT'a teşekkür ederim.



ÖZET

Yıldırım, M.O. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açan risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2018. Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasında, 2013-2016 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım'da yatan ve hastane kaynaklı *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda bakteriyemi ve mortalite için risk faktörleri değerlendirildi. Vaka ve kontrol gruplarındaki yaş ortancaları (çeyrekler arası aralık) sırasıyla 55,0 (32,0-68,0) ve 59,0 (39,0-64,0) yıl idi. Tüm *Acinetobacter* türlerinde çoklu ilaç direnci oranı %90,2 iken, *A. baumannii* suşlarında bu oran %97,8 olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bakteriyemi öncesi karbapenem kullanımı ve göğüs tüpü varlığı *Acinetobacter* bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı [OR:3,67; p=0,005 ve OR:7,31; p=0,017]. Vaka grubunda 30 günlük mortalite için risk faktörleri değerlendirildi ve tek değişkenli analizde endotrakeal entübasyon, Pittsburgh Bakteriyemi Skoru, total parenteral nütrisyon, ampirik tedavinin uygun olmaması ve hipertansiyon varlığı mortalite ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise hipertansiyon varlığı [OR:4,61; p=0,038], ampirik tedavinin uygun olmaması [OR:6,46; p=0,010] ve serum albümin düzeyinin [OR:0,196; p=0,029] mortalite ile ilişkili olduğu gösterildi. Sonuç olarak, enfeksiyon etkeni ile direnç profilini öngörebilmek ve hastalara uygun ampirik tedaviyi gecikmeden başlayabilmek için her hastanenin sürveyans programları oluşturması gerekmektedir. Başta karbapenemler olmak üzere tüm antibiyotiklerin ampirik kullanımı öncesinde hastane sürveyans verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca sağlık personelinin enfeksiyon kontrol prosedürlerine uyumu sağlanmalıdır. Hastalara yapılan tüm invaziv girişimlerin endikasyonu gözden geçirilmeli, mümkünse alternatif non-invaziv yöntemler tercih edilmelidir. İnvaziv işlem gerektiği durumlarda ise invaziv araç en kısa sürede sonlandırılmalı ve kateterlerde bakım ihmal edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter* bakteriyemisi, bakteriyemi, mortalite risk faktörleri

ABSTRACT

Yildirim, M.O. Evaluation of risk factors for nosocomial *Acinetobacter* bacteremia in intensive care unit. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Specialization Thesis in Medicine; 2018. In this retrospective case control study; the risk factors for mortality and bacteremia were evaluated in patients with nosocomial *Acinetobacter* bacteremia who were hospitalized during 2013-2016, in intensive care unit at Osmangazi University Hospital. Median ages (interquartile range) in case and control groups were 55,0 (32,0-68,0) and 59,0 (39,0-64,0) years respectively. Multidrug resistance rate in all *Acinetobacter* species and *A. baumannii* was %90,2 and %97,8 respectively. Carbapenem usage before bacteremia and presence of chest tube were independent risk factors for *Acinetobacter* bacteremia in multivariate logistic regression analysis [OR:3,67; p=0,005 and OR:7,31; p=0,017]. Risk factors for 30-day mortality were evaluated in case group. Endotracheal intubation, Pittsburgh Bacteremia Score, total parenteral nutrition, inappropriate empirical therapy and presence of hypertension were associated with mortality in univariate analysis. In multivariate logistic regression analysis; presence of hypertension [OR:4,61; p=0,038], inappropriate empirical therapy [OR:6,46; p=0,010] and serum albumin level [OR:0,196; p=0,029] were shown to be associated with mortality. In conclusion; in order to predict the infectious agent, its resistance profile and to apply the appropriate therapy without delay; unique surveillance programs should be established in every hospital. Before application of all antibiotics including carbapenems, hospital surveillance data must be considered. In addition, the compliance of health care personnel to infection control procedures must be ensured. Indications for all invasive procedures should be reviewed and if possible, alternative non-invasive methods should be preferred. If an invasive procedure is necessary, the invasive device should be terminated as soon as possible and catheter care should not be neglected.

Key Words: *Acinetobacter* bacteremia, bacteremia, mortality risk factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Sınıflandırma	3
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Patogenez ve Virülans	5
2.4.1. Hücre Yüzey Özellikleri	5
2.4.2. Litik/Toksik Bileşik Oluşturma	5
2.4.3. Adezyon ve Biyofilm Oluşturma	6
2.4.4. Demir Kazanım Mekanizmaları	6
2.4.5. “Quorum Sensing” Mekanizması	7
2.5. <i>Acinetobacter</i> Türlerinde Duyarlılık	7
2.6. <i>Acinetobacter</i> Türlerinde Çoklu İlaç Direnci ve Risk Faktörleri	8
2.7. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	9
2.7.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Direnç	9
2.7.2. Aminoglikozitlere Direnç	10
2.7.3. Kinolonlara Direnç	10
2.7.4. Tetrasiklin ve Türevlerine Direnç	10
2.7.5. Peptid Yapılı Antibiyotiklere Direnç	11

2.7.6. Çoklu İlaç Direnci	11
2.8. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları	11
2.8.1. Solunum Yolu Enfeksiyonu	11
2.8.2. Bakteriyemi	12
2.8.3. Üriner Sistem Enfeksiyonu	14
2.8.4. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	14
2.8.5. Menenjit	14
2.8.6. Diğer Enfeksiyonlar	15
2.9. Tedavi	15
2.9.1. Sulbaktam	15
2.9.2. Karbapenemler	16
2.9.3. Polimiksinler	16
2.9.4. Rifampisin	16
2.9.5. Aminoglikozitler	17
2.9.6. Tigesiklin	17
2.9.7. Kombinasyon Tedavileri	17
2.10. Mortalite	18
2.11. Korunma ve Kontrol	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi	20
3.2. Araştırma Grubu	20
3.3. Araştırmada Kullanılan Tanımlar	20
3.4. Verilerin Toplanması	21
3.5. Mikrobiyolojik İnceleme	22
3.6. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. <i>Acinetobacter</i> Bakteriyemisi İçin Risk Faktörleri	26
4.2. Mortalite İçin Risk Faktörleri	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47

KAYNAKLAR

49

EKLER

EK 1: VERİ TOPLAMA FORMU

EK 2: VAKA GRUBUNDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI



SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ATP	Adenozin Trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	Amerikan Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri
CLSI	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
C _{max}	Maksimum konsantrasyon
ÇİD	Çoklu İlaç Dirençli
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DTA	Derin Trakeal Aspirat
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GA	Güven Aralığı
HT	Hipertansiyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVSH	Kardiyovasküler Sistem Hastalığı
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MR-KNS	Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
OR	Odds Oranı
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PBS	Pittsburgh Bakteriyemi Skoru
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QS	Quorum Sensing
SAM	Sulbaktam-Ampisilin
SVH	Serebrovasküler Hastalık
SXT	Trimetoprim-Sulfametoksazol
TİD	Tüm İlaç Dirençli
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YİD	Yaygın İlaç Dirençli

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Tüm olgularda hastaneye yatış ön tanıları	24
4.2. Vaka grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar	24
4.3. Kontrol grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar	26



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) <i>A. baumannii</i> için risk faktörleri	9
2.2. <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi için tanımlanan risk faktörleri	13
2.3. <i>A. baumannii</i> enfeksiyonlarında mortalite için risk faktörleri	18
4.1. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı	23
4.2. Vaka ve kontrol gruplarında yaş ortancaları	23
4.3. <i>Acinetobacter</i> suşlarında çoklu ilaç direnci	25
4.4. Vaka grubunda antibiyotik duyarlılığı	25
4.5. Vaka ve kontrol gruplarında üreme öncesi karbapenem kullanımı	27
4.6. Vaka ve kontrol gruplarında bakteriyemi tipi ve odağı	27
4.7. <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi için olası girişimsel risk faktörleri	28
4.8. <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi için olası diğer risk faktörleri	29
4.9. Vaka ve kontrol gruplarında bakteriyemi öncesi nütrisyon durumu	29
4.10. Vaka ve kontrol gruplarında altta yatan hastalıklar	30
4.11. Geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri	31
4.12. Vaka grubunda antibiyogram sonrası verilen antibiyotikler	31
4.13. Vaka ve kontrol gruplarında mortalite oranları	32
4.14. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet ve yaş değerlendirmesi	32
4.15. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda mortaliteyi etkileyebilecek olası faktörler	33
4.16. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların nütrisyon durumlarının değerlendirilmesi	34
4.17. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda uygun ampirik tedavinin değerlendirilmesi	34
4.18. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırılması	35
4.19. Geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre vaka grubunda 30 günlük mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri	35

1. GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) çoğunlukla genel durumu ağır hastaların yatırıldığı ve invaziv işlemlerin sık olarak uygulandığı birimlerdir. Bu nedenle diğer yataklı tedavi birimlerine kıyasla YBÜ’lerde enfeksiyon gelişimi daha sıktır. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoninin (VİP) beş kat, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun üç kat ve üriner sistem enfeksiyonunun iki kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (1). YBÜ’deki kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 25’i Gram negatif bakterilerden kaynaklanmaktadır (2). En sık izole edilen Gram negatif bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Klebsiella pneumoniae* olup; hastanede yatış süresinin uzamasına, ekonomik yükün ve mortalitenin artmasına neden olurlar (3-6).

Acinetobacter türleri aerobik, nonfermentatif ve Gram negatif kokobasillerdir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesi ve hastadan hastaya kolayca bulaşabilmesi *Acinetobacter*’in tüm dünyada hastane kaynaklı patojen olarak öneminin artmasına neden olmuştur. Ayrıca antibiyotiklere karşı kolaylıkla direnç geliştirebildiğinden kontrol edilmesi zor epidemilere neden olabilmektedir (7, 8). *Acinetobacter* türlerinden özellikle *A. baumannii* geniş bir enfeksiyon spektrumuyla ilişkilendirilmiştir (9-12). Bunlardan bazıları üriner sistem enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, VİP ve menenjittir. *A. baumannii*’nin neden olduğu en sık hastane kaynaklı enfeksiyon VİP ve bakteriyemidir (7, 13).

A. baumannii bakteriyemisinin kontrolü ve tedavisi zordur. Hastane yatışı esnasında görülen diğer bakteriyemilere göre daha geç (ortalama 26 günde) ortaya çıktığı görülmüştür. En sık yoğun bakımda yatan hastalarda invaziv işlemlerden sonra fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Mekanik ventilasyon ve buna bağlı gelişen pnömoni ile vasküler kateter varlığı bakteriyeminin en sık nedenleridir. İdrar yolu enfeksiyonu ve yara yeri enfeksiyonunun da bakteriyeminin nedenleri arasında olduğu saptanmıştır (11, 14, 15).

Acinetobacter türlerine bağlı enfeksiyonların gelişimine yol açan risk faktörleri birçok çalışmada araştırılmış ve immüsupresyon, invaziv girişimler, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru yüksekliği, solunum yetmezliği ve septik şok ilişkili bulunmuştur (7, 16-18).

Antibiyotiklerden özellikle karbapenem, 3.kuşak sefalosporin ve kinolonların kullanım öyküsü, cerrahi operasyon öyküsü, mekanik ventilasyon, *Acinetobacter* kolonizasyonu, yoğun bakımda kalış süresi ve yoğun bakımdan önce hastanede yatış öyküsünün olması bazı çalışmalarda çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişmesinde risk faktörü olarak bulunmuştur (19, 20). ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortalite üzerine etkileri araştırıldığında ise çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur (18, 21, 22).

Acinetobacter türlerinin kısa sürede antibiyotiklere direnç geliştirebilmesi, tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması, hastadan hastaya kolaylıkla yayılıp salgınlara yol açabilmesi ve özellikle bakteriyemi söz konusuysa çok yüksek oranda mortaliteye neden olabilmesi; araştırmacıları gerekli önlemleri almak için bu enfeksiyona neden olabilecek risk faktörlerini tespit etmeye yönlendirmiştir.

“Nozokomiyal” kelimesi, latince hastalık anlamına gelen “nosos” ve bakım/tedavi anlamına gelen “komeo” kelimelerinden oluşmuş olup “hastane kaynaklı” anlamına gelmektedir. Son yıllarda Gram negatif bakterilerin meydana getirdiği hastane kaynaklı enfeksiyonlar tüm dünyada önem kazanmıştır. Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım’da yatan ve hastane kaynaklı *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda bakteriyemi ve mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Sınıflandırma

Acinetobacter ilk kez 1911 yılında Alman mikrobiyolog Beijerinck tarafından *Micrococcus calco-aceticus* olarak tanımlanmış, sonraki yıllarda çeşitli isimler aldıktan sonra, 1950'lerde Yunanca hareketsiz anlamına gelen "akinetos" kelimesinden türetilerek *Acinetobacter* adını almıştır. Resmi anlamda taksonomide yerini alması ise 1974 yılında olmuştur (11, 23).

Günümüzde moleküler tekniklerle *Acinetobacter* cinsine ait 30'un üzerine genomik tür tanımlanmıştır (11, 24). Genomik türler 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 ve 13 TU fenotipik olarak benzer olup laboratuvarlarda ayırımı zordur. Bu nedenle bu dört tip *A. calcoaceticus-baumannii* kompleksi olarak isimlendirilir (13, 25). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan genomik türler *A. baumannii*, *A. lwoffii* ve *A. johnsonii*'dir (23). 1980'lerden itibaren tüm türler arasında antibiyotiklere en fazla direnç geliştiren *A. baumannii* olup, özellikle ÇİD geliştirmesi nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir (25, 26).

2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter türleri zorunlu aerop, sporsuz, non-fermentatif, oksidaz negatif, hareketsiz ve Gram negatif bakterilerdir (25). Üremenin logaritmik fazında basil, duraklama fazında kokobasil görünümünde olup genellikle kapsülleri yoktur. Koyun kanlı agar, triptik soy agar ve Mac Conkey besiyerinde kolay ürerler.

Genel olarak enterik bakterilerden daha küçük, opak, çoğunlukla pigment içermeyen, S tipi (düzgün sınırlı) veya M tipi (mukoid) koloniler oluştururlar. Gram boyada *Neisseria* ve *Moraxella* türleriyle karıştırılabilir, ancak oksidaz negatif olmalarıyla bu bakterilerden ayırt edilirler. Ayrıca anaerobik ortamda üreyememesi ve nitratı redükte edememesi ile enterobakterilerden ayrılırlar (27, 28).

Acinetobacter türleri genel üretim besiyerlerinde 35-37°C'de kolaylıkla üretilirler. Kanlı agarda 24 saatin sonunda 2-3 mm çapına ulaşırlar (29). Türlerin tanımlanması için oksidaz ve indol testleri, karbonhidratlardan asit oluşturma durumları ve mikroskopik morfolojileri önem arz etmektedir. Ayrıca hemoliz oluşturma ve belirli sıcaklıklarda üreyebilmelerine göre ayrılırlar. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilmesiyle diğerlerinden ayrılmaktayken; *A. johnsonii* ise 37°C'de

üreyememesi ile diğer türlerden ayırt edilebilir (27, 30). *A. baumannii* ve *A. lwoffii*'nin her ikisi de non-hemolitik suşlardır. *A. baumannii* genelde glukozu okside etmesiyle *A. lwoffii*'den ayrılır. Hemoliz yapan suşlar ise *A. haemolyticus* olarak tanımlanmıştır (11).

Klasik mikrobiyolojik yöntemler dışında otomatize sistemlerle de *Acinetobacter*'lerde tür ayrımı yapılmaktadır. Değişken alanlı jel elektroforezi (Pulsed field gel electrophoresis), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), ribotipleme, multipleks PCR, bakteriosin ve faj tiplendirme yöntemleri kullanılabilir (29). Ayrıca karbon kaynağının asimilasyonu temeline dayanan hazır ticari kitler mevcut olup, bu kitler 5 ile 15 türe kadar identifikasyon yapabilmektedir (31).

2.3. Epidemiyoloji

Acinetobacter türlerinin doğada yaşayabilmek için fazla gereksinimlerinin olmaması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmeleri toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak yaşayabilmelerini sağlar (9). Cansız çevreden izole edilebilir; nemli ve kuru eşyalar üzerinde günlerce yaşayabilirler (32). Yapılan araştırmalarda *Acinetobacter*'lerin kuru ortamlara karşı dayanıklı olduğu ve ortalama 21-30 gün yaşayabildiği bildirilmiş, ayrıca kuruluğa karşı olan bu dayanıklılığın hastane salgınlarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (33, 34).

Acinetobacter'ler insanlarda deride, yaralarda, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilir (13). Sağlıklı bireylerin yaklaşık %25'inde özellikle koltuk altı, ayak parmakları ve kasık gibi nemli bölgelerde cilt florasının bir üyesi olarak bulunabilirler. *Acinetobacter* türlerinden en önemli hastane kaynaklı etken olan *A. baumannii* ise çok nadiren insanlarda kolonize olur (23). *Acinetobacter* kolonizasyonu mevsimsel farklılık gösterebilir. Bir çalışmada tıp öğrencileri ve hemşirelerde yaz aylarında %53 oranında, kış aylarında ise %32 oranında kolonizasyon saptanmıştır (35).

Acinetobacter türlerinin genel olarak sağlıklı insandan ziyade hasta bireylerde enfeksiyona yol açtığı söylenebilir. Bu enfeksiyonun oluşumu *Acinetobacter* türüne göre farklılık göstermekte olup, çoğunlukla *A. baumannii* hastane ortamında kolonize olarak salgınlara yol açmaktadır (23). Hastane ortamında *Acinetobacter* türleri hastane havasından, buhar makinelerinden, musluk suyundan, havlulardan, anjiyografi

kateterlerinden, ventilatörlerden, laringoskoplardan, yastık ve sabunlardan izole edilmiştir (36). Hastalardaki kolonizasyona ek olarak çevrenin yoğun kontaminasyonunun, hastane personelinin elleri aracılığıyla mikroorganizmanın yayılımına ve salgınlara neden olduğu gözlenmiştir (9). Nadiren de olsa *Acinetobacter*'lerin sindirim sistemindeki kolonizasyonu salgınlara yol açabilir (37). Bir çalışmada araştırmacılar hastanedeki taze sebze ve meyvelerden %16.9 oranında *Acinetobacter* türü izole etmiş ve enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşünmüştür (38).

2.4. Patogenez ve Virülans

Acinetobacter türü bakterilerin virülans potansiyelleri düşük olduğundan immün sistemi normal bireylerde enfeksiyon oluşturmaları zordur. Ancak güçlü antimikrobiyal ajanların hastaneler ile yoğun bakımlarda kullanımının artması ve invaziv prosedürlere bağlı olarak ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sıklığı son zamanlarda giderek artmaktadır (15, 26).

2.4.1. Hücre Yüzey Özellikleri

Acinetobacter türlerindeki lipopolisakkarid O antijeni, yapısında bulunan tekrarlayan deoksiamino şekerler ve bu polimerlerdeki yapısal dallanmalardan dolayı hidrofobik özelliktedir. Hücre yüzeyinin hidrofobik olmasıyla fibrinojen, fibronektin ve kollajen gibi matriks proteinlerine bağlanma arasında ilişki bulunmakla beraber, bu faktörlerin enfeksiyöz patogenez ile ilişkisi henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir (39).

Hücre yüzeyindeki virülans faktörlerinden biri de kapsüldür. Kapsül pozitif *Acinetobacter* izolatlarının insan asit sıvısında üremesinin kolaylaştığı, insan serumu ve farelerin yumuşak dokusunda yaşam sürelerinin uzadığı gözlenirken, kapsül negatif izolatların kalıcı olarak elimine edildiği gösterilmiştir (40).

2.4.2. Litik/Toksik Bileşik Oluşturma

Çoğu *Acinetobacter* izolatı tarafından üretilen çeşitli lipopolisakkaridlerin serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıtı ve klinik semptomlar ile ilişkili virülans faktörleri olabilecekleri düşünülmektedir. *Acinetobacter* türlerinin çok sayıda ekstraselüler enzim üretebilmeleri de virülans özelliklerinden biridir. Yapılan

çalışmalarda bu enzimlerin nötrofiller üzerinde olumsuz etki gösterdiği, lipid yıkımına ve farelerde fataliteye neden olduğu gösterilmiştir (39).

2.4.3. Adezyon ve Biyofilm Oluşturma

Acinetobacter türlerinde adezyon (tutunma) intraselüler alanda lokalize olmuş, uzun, ince ve mannoza dirençli polisakkarid fimbrialar vasıtasıyla olmaktadır (39). Özellikle *A. baumannii*, diğer Gram negatif bakterilerle kıyaslandığında hastane gereçleri, kateterler, respiratuar cihazlar ve mobilyalar gibi pek çok cansız yüzeye tutunma ve canlılığını sürdürme konusunda daha başarılıdır.

Biyofilm; bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polimerik yapıda jelsi bir tabaka içinde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilir (41). Çoğu bakteri türünde yaygın olan biyofilm üretimi, patojenlerin antimikrobiyal ajanlardan ve konağın immün yanıtta kaçmasına olanak sağlayarak enfeksiyon patogenezine katkı sağlar.

A. baumannii epitel hücreleri ve fungal filamentler gibi canlı yüzeylerde biyofilm oluşturduğu gibi polistren ve cam gibi cansız yüzeylerde de biyofilm oluşturabilir. Pilus ve Bap yüzey adezyon proteini üretiminin cansız yüzeye ilk yapışmayla beraber biyofilm oluşum ve gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (42). Bazı klinik izolatların adezyonu ve biyofilm fenotipinin geniş spektrumlu antibiyotik direnciyle ilişkili olduğu görülmüştür. ÇİD izolatların diğerlerine nazaran daha fazla biyofilm oluşturduğu ve bunun diğer membran proteinlerinin birikimiyle korele olduğu saptanmıştır (24). Ayrıca önceden aminoglikozid kullanımının biyofilm üreten *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (43).

2.4.4. Demir Kazanım Mekanizmaları

Mikroorganizmalar konakta varlıklarını sürdürebilmek, çoğalabilmek ve enfeksiyöz tabloyu sürdürebilmek için demire ihtiyaç duyarlar. Çeşitli demir bağlayan bileşiklerde de bulunan demir, bakterinin çoğalması sırasında hazırda bulunmaz. Bu yüzden mikroorganizmalar, yüksek afiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederek öncü demir moleküllerini kullanırlar. *A. baumannii* farklı demir kaynaklarını kullanma yeteneğine ve konağa kolonize olmayı sağlayan bağımsız demir kazanım sistemine sahiptir (44). *A. baumannii*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan

asinetobaktin ilk kez *A. baumannii* 19606 suşunda tanımlanmış olup bunun hemin kazanım sistemlerinin ekspresyonuna da katkı sağladığı gösterilmiştir (45).

2.4.5. “Quorum Sensing” Mekanizması

Bir bakterinin patogenezi için yeni çevreye uyum sağlaması ve çevreden gelen uyarınları algılayarak yanıt geliştirmesi gerekmektedir. Çevresel şartlardaki pH, ozmolarite, besin kaynağı ve popülasyon yoğunluğu gibi değişiklikleri algıladığında, bakteri birçok farklı mekanizmayla metabolizmasında değişiklikler yaparak kendini yeni şartlara adapte etmeye çalışır. “Minimum popülasyon birimini algılama” olarak ifade edilen “Quorum Sensing (QS)” mekanizması, bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptamasına yarayan bir sistemdir. Bakteri bu sistemden aldığı bilgiyi birçok genin regülasyonunu kontrol etmekte kullanır. Yine bu sistem sayesinde bakteri besin kaynaklarına adaptasyon geliştirir, aynı besin için yarışan diğer bakterilere karşı savaşabilir ve enfeksiyon sırasında konağın immün yanıtından kaçabilir (39, 46).

Acinetobacter suşlarında QS sistemi sinyal moleküllerinin N-açil homoserin lakton yapısında olduğu gösterilmiştir (47). *A. baumannii*'nin QS genlerini (AbaR ve abal) horizontal olarak *Halothiobacillus neapolitanus*'tan kazandığı ve bu sistemin bakterinin biyofilm oluşturmaya da katkıda bulunduğu bildirilmiştir (48).

2.5. *Acinetobacter* Türlerinde Duyarlılık

Acinetobacter türlerinin çoğu suşuna kinolonlar, doksisisiklin, trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), imipenem-silastatin ve sulbaktam-ampisilin (SAM) etkilidir. Ancak yine de her klinik izolat için duyarlılık testinin yapılması gereklidir. Son zamanlarda üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımlarının artmasıyla *Acinetobacter* türlerinde antibiyotiklere direnç görülmeye başlanmıştır. *A. lwoffii*, *A. johnsonii* ve *A. junii* genellikle antimikrobiallere duyarlıyken, *A. baumannii* diğerlerine oranla daha dirençlidir (49).

2007 yılında Eraksoy ve ark. (50) tarafından yapılan MYSTIC çalışmasının Türkiye sonuçlarına göre, *Acinetobacter* türleri üzerine en etkili antibiyotiklerin karbapenemler olduğu görülmüştür. Türkiye'den 13 merkezin katıldığı HİTİT-2 çalışmasında ise farklı merkezlerde direnç oranlarının değiştiği görülmekle beraber *A.*

baumannii'nin en duyarlı olduğu antibiyotikler sefoperazon/sulbaktam ve imipenem olarak bulunmuştur (51).

1990'lı yıllarda İngiltere'de karbapenem direnci %0,5'in altındayken, bu oran 2007 yılında %24'e yükselmiştir (23). SENTRY çalışmasında Asya ve Pasifik bölgelerinde 2006-2007 yıllarında karbapenem direncinin %42,3 olduğu tespit edilmiştir (52). Aynı yıllarda Avrupa'da 12 ülkenin dahil olduğu MYSTIC çalışmasında ise *A. baumannii*'nin imipenem direnç oranının %42.5 civarında olduğu bulunmuştur (53). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından 2016 yılında yayımlanan sürveyans raporunda ise, *Acinetobacter* türlerinde 27 Avrupa ülkesinin 12'sinde, %50 ve üzerinde karbapenem direnci saptandığı bildirilmiştir (54).

ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde polimiksin E olarak da bilinen kolistin ve bir glisilsiklin türevidir olan tigesiklin kullanılmakta olup kolistine karşı direnç oranlarının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Tigesiklin direnci konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Navon-Venezia ve ark. (55), ÇİD *Acinetobacter* suşlarında yaptıkları bir çalışmada tigesiklin duyarlılığını %22 olarak tespit ederken; yapılan başka bir çalışmada imipenem dirençli *A. baumannii* suşlarından %92'si tigesikline duyarlı olarak bulunmuştur (56).

2.6. *Acinetobacter* Türlerinde Çoklu İlaç Direnci ve Risk Faktörleri

Çoklu antibiyotik direnci olan organizmalar için kullanılan terimlerin tanımlanması ve kullanılmasında otoritelerin henüz bir fikir birliğine varamadığı görülmektedir (57-59). Bunlar *multi-drug resistant* [çoklu ilaç dirençli-ÇİD], *extensively drug resistant* [yaygın ilaç dirençli-YİD] ve *pan-drug resistant* [tüm ilaç dirençli-TİD] terimleri olup literatüre bakıldığında tanımların benzemekle birlikte ülkeden ülkeye farklılık arz ettiği gözlenmiştir (59, 60).

ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonu gelişiminde çeşitli risk faktörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda en sık saptanan risk faktörünün antibiyotik kullanım öyküsü olduğu görülmüş olup özellikle karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinler direnç gelişiminden sorumlu tutulmuştur (61, 62). İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada hastanenin 500 yataktan büyük olması, önceden antibiyotik kullanım öyküsü, cerrahi operasyon öyküsü ve idrar sondası kullanımı *A. baumannii*'de imipenem direnç gelişimi için major risk faktörleri olarak saptanmıştır

(63). ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *A. baumannii* için risk faktörleri (62, 64-67)

Hastanede yatış öyküsü	Antibiyotik kullanım öyküsü
Mekanik ventilasyon	Yoğun bakımda yatış
Uzun süreli hastane yatışı	Santral venöz kateterizasyon
Trakeostomi	Üriner kateterizasyon
Transfüzyon	Ağır komorbiditelerin varlığı

2.7. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

2.7.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Direnç

Temel mekanizma plazmid veya kromozom tarafından kodlanan beta-laktamaz üretimidir. Ayrıca porin değişimi ve penisilin bağlayan protein (PBP) modifikasyonu sonucu da direnç gelişebilmektedir.

Beta-laktamazlar doğal ve kazanılmış olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal beta-laktamazlar türün temel özelliklerinden olup tüm suşlarda bulunur ve dikey yolla aktarılabılırler. *A. baumannii*’ye ait tanımlanmış olan beta laktamazlar OXA-51 benzeri beta-laktamazlar ve ampC-tipi sefalosporinazlardır (68, 69).

Kazanılmış beta-laktamazlar; geniş spektrumlu beta-laktamazlar, metallo beta-laktamazlar ve oksasilinazlar olmak üzere üç gruptur. Diğer bakterilerde daha çok plazmid ilişkili kazanılan TEM ve SHV genlerinin ve bu genlerin ürünleri olan enzimlerin *Acinetobacter* türlerinde hangi mekanizmayla kazanıldığı henüz bilinmemektedir (70-72).

Günümüzde bilinen altı grup kazanılmış metallo beta-laktamaz vardır (IMP, VIM, SIM, SPM, GIM, GSO). Ambler B sınıfında yer alan, metallo beta-laktamaz aktivitesi gösteren ve plazmid aracılı karbapenemazlardan olan IMP ve VIM,

aztreonam haricindeki bütün beta-laktam antibiyotikleri hidroliz edebilme yeteneğindedir (73).

Ambler D sınıfında yer alan OXA tipi beta-laktamazlar (oksasilinazlar) da karbapenemleri hidrolize ederler. İlk defa 1985 yılında bir serin karbapenemaz olan OXA-23, *A. baumannii* üzerinde gösterilmiştir. Sonrasında gösterilen ikinci küme oksasilinazlar OXA-24 ,OXA-25, OXA-26 ve OXA-40 olup bunların OXA-23 ile %60 oranında benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 karbapenem direncine yol açan oksasilinazlardır (74)

2.7.2. Aminoglikozitlere Direnç

Acinetobacter türlerinde çoğu patojene kıyasla aminoglikozit direncinin daha sık olduğu görülür (75). Çoğunlukla fosfotransferaz, asetiltransferaz ve adeniltransferaz gibi aminoglikozit modifiye edici enzimlerin üretimi nedeniyle direnç gelişir. Diğer direnç mekanizmalarının hedef ribozomal protein değişiklikleri ve aminoglikozitlerin hücre içine taşınımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 24).

2.7.3. Kinolonlara Direnç

A. baumannii'de görülen kinolon direncinin deoksiribonükleik asit (DNA) giraz enzimini kodlayan *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Sadece *gyrA* geninde ortaya çıkan bir mutasyon orta düzey kinolon direncine yol açarken, *gyrA* ve *parC* genlerinin ikisinde beraber ortaya çıkan mutasyonun yüksek düzey kinolon direncine yol açtığı gösterilmiştir (76).

2.7.4. Tetrasiklin ve Türevlerine Direnç

A. baumannii'de tetrasikline özgü direnç iki mekanizmayla gösterilmiştir. İlk mekanizma TetA ve TetB isimli ilaca özgü aktif pompa sistemleri olup; TetA sadece tetrasiklin, TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açar. İkinci mekanizma ise tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe neden olan mutasyonlardır (76). Glisiklin grubu bir ajan olan tigesiklin de tetrasiklinler gibi ribozomların 30S alt ünitelerine bağlanır. Ancak bağlanma noktası farklı olduğundan tetrasiklinler için bahsedilen bu mekanizmalardan etkilenmemektedir (55, 77).

2.7.5. Peptid Yapılı Antibiyotiklere Direnç

A. baumannii'de peptid yapılı antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E'ye (kolistin) karşı dirençte iki mekanizma öngörülmektedir. İlki dış membran lipopolisakkaritlerinde meydana gelen değişiklikler sonucunda antibiyotiğin hedef bölgesine olan ilgisinin azalmasıdır. İkincisi ise dış membran porinlerinden OmpW benzeri porinlerin ekspresyonunun azalması sonucu direncin geliştiği görüşüdür (78).

2.7.6. Çoklu İlaç Direnci

Acinetobacter türlerinde, bazı antibiyotiklere özel efluks pompalarına ek olarak kromozomal olarak kodlanan çoklu ilaç efluks sistemleri de bulunmaktadır. Antibiyotiklerin etkilerinin ortadan kalkmasına veya azalmasına yol açan efluks sistemleri; adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset ailesi, major kolaylaştırıcı süper ailesi, direnç-nodülasyon-bölünme ailesi, küçük çoklu ilaç direnç ailesi ile çoklu ilaç ve toksik madde dışı atım ailesi olarak gruplandırılmıştır (79, 80).

2.8. *Acinetobacter* Enfeksiyonları

2.8.1. Solunum Yolu Enfeksiyonu

Acinetobacter türlerinin en sık neden olduğu enfeksiyöz tablo solunum yolu enfeksiyonudur. Orofarenksin geçici kolonizasyonunun ve trakeostomi varlığının hastalarda enfeksiyon gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (66). Toplum kaynaklı *Acinetobacter* pnömonileri daha çok tropikal iklimin hakim olduğu ülkelerde, yağışların fazla olduğu bahar aylarında ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), böbrek yetmezliği, alkol ve sigara kullanımı olan bireylerde gözlenmektedir (11).

Acinetobacter türleri, hastanelerin en önemli problemlerinden biri olan VİP'e en sık neden olan mikroorganizmalardan birisidir. Yapılan ulusal bir yayında hastane kaynaklı pnömoniye en sık yol açan bakterilerin *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olduğu gösterilmiştir (81). *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen hastane kaynaklı pnömonilerde predispozan faktörler endotrakeal entübasyon, trakeostomi, antibiyotik kullanım öyküsü, yoğun bakımda kalış, cerrahi girişim öyküsü ve eşlik eden akciğer hastalığıdır (9). *A. baumannii* nedenli gelişen VİP olgularında mortalite oranı %30-75 arasında değişim göstermektedir (82).

2.8.2. Bakteriyemi

Acinetobacter bakteriyemileri toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı olabilir. Hastane kaynaklı bakteriyemiler için yapılan bazı tanımlamalar vardır. Hastanın hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültüründe klinik olarak önemli olan kan kültürü pozitifliğinin olması hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu olarak adlandırılmıştır. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni bakteriyemik epizod olarak tanımlanır. Bir bakteriyemik epizotta birden fazla mikroorganizmanın izolasyonu polimikrobiyal bakteriyemi olarak tanımlanır (83, 84).

Pozitif kan kültürü klinik olarak anlamlı ise gerçek bakteriyemi olarak adlandırılır. Klinik olarak karşılığı olmayan kan kültürü pozitifliği psödobakteriyemi olarak adlandırılır ve kontaminasyonla eş anlamlı olarak kullanılır. Pozitif kan kültürü elde edildiği dönemde, hastada aynı bakterinin izole edildiği başka bir anatomik odağın olmaması durumu primer bakteriyemi olarak tanımlanır. Vücudun herhangi bir anatomik yerinde bulunan enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemi ise sekonder bakteriyemi olarak isimlendirilir (83, 84).

Acinetobacter türlerinde psödobakteriyemi ile gerçek bakteriyemi ayrımının yapılması zordur (9). *Acinetobacter*'ler monomikrobiyal olarak bakteriyemi yapabileceği gibi polimikrobiyal bakteriyeminin bir parçası da olabilirler (85).

A. baumannii bakteriyemilerinde en sık kaynak intravasküler ve respiratuar sistem kateterleridir. Üriner sistem, cerrahi yaralar ve yanıklar daha az sıklıkla bakteriyemi kaynağıdır. *A. baumannii* bakteriyemilerinin %21-71'inde kaynak bilinmemektedir. Primer bakteriyemilerin bir kısmının bağırsak kaynaklı bakteriyel translokasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim bu durum, bir çalışmada YBÜ'deki hastalarda gastrointestinal sistemde *A. baumannii* kolonizasyonunun daha sık olduğunun gösterilmesiyle de desteklenmiştir (86). *Acinetobacter* bakteriyemisinin gelişimi için konağa ait ve çevresel faktörlerin yanısıra etkene ve tedaviye ait risk faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörler Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. *Acinetobacter* bakteriyemisi için tanımlanan risk faktörleri (15, 61, 87)

Konağa Ait Faktörler
İleri yaş
Komorbiditeler [diyabetes mellitus (DM), böbrek yetmezliği, malignite]
Travma ve yanık yaraları
Hastane kaynaklı pnömoni
Septik şok
İmmüsupresyon
Cerrahi öyküsü
Çevresel Faktörler
Hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi
Kolonize hasta bulunması
Etkene Ait Faktörler
Antimikrobiyal direnç
Mikroorganizmanın tipi ve virülansı
Hastanın kolonizasyonu
Tedaviye Ait Faktörler
Trakeostomi
Santral venöz kateterizasyon
Mekanik ventilasyon
İdrar sondası
Enteral beslenme
Antibiyotik kullanım öyküsü
Primer enfeksiyon için uygun olmayan tedavi

A. baumannii'ye bağlı bakteriyemilerde kaba mortalite hızının %46 civarında olduğu gösterilmiştir (87). Yoğun bakımda yatan, uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi alan, APACHE II skoru yüksek olan sekonder bakteriyemili hastalarda ve karbapenem direnci varlığında *A. baumannii* bakteriyemilerinde ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (24).

Acinetobacter türleri arasında en sık *A. baumannii* bakteriyemiye neden olur. Bununla birlikte *A. ursingii*'nin hastanede yatan çocuk hastalarda bakteriyemilere

neden olduğu, *A. junii*'nin ise yenidoğanlarda salgınlara yol açtığı gösterilmiştir (27). *A. baumannii* bakteriyemisi diğer Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilere göre daha geç (ortalama 26 günde) ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakımda yatan hastalarda invaziv işlemlerden sonra fırsat enfeksiyon olarak görülmektedir (11).

2.8.3. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Acinetobacter türlerinin neden olduğu hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları oldukça nadir görülmektedir. Çoğunlukla yaşlılar ile yoğun bakım ünitelerinde yatan ve sürekli üriner kateter takılı olan hastalarda görülmektedir. Prostat hipertrofisine bağlı kateter kullanımı nedeniyle hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Üriner kateterli hastalarda görülen her üremenin klinik önemi olmayabileceğinden enfeksiyon/kolonizasyon ayırımının yapılması gerekmektedir (9).

2.8.4. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu

A. baumannii'ye bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları genelde savaş ve doğal afetler sonucu oluşan travmatik yaralarda meydana gelir. Bu tarz enfeksiyonlardaki *A. baumannii*'nin kaynağı kesin olarak bilinmemekte olup, olası mekanizmalar travma esnasında meydana gelen inokülasyon veya tıbbi tedavi ünitelerindeki sağlık bakımı sonrası maruziyettir. İD *Acinetobacter* ile enfekte veya kolonize olan hastaların transfer edildikleri sağlık birimlerinde salgınlara neden olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır (25).

2.8.5. Menenjit

Acinetobacter türleri hastane kaynaklı menenjitin nadir bir etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (88). Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağının olması, invaziv prosedür öyküsü (ekstra ventriküler drenaj kateterinin takılması, kraniyotomi, spinal anestezi, lomber ponksiyon, intratekal infüzyon), komplike kafa travması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve bazen bakteriyemisi olan hastalarda metastatik enfeksiyon görülmesi, *Acinetobacter* menenjiti için önemli risk faktörlerindedir (89, 90).

2.8.6. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter türleri hem doğal hem protez kapakta nadiren enfektif endokardite neden olur. Agresif seyirli bir endokardite yol açar. Özellikle doğal kapak endokarditinde, muhtemelen klinik şüphenin az olması nedeniyle geciken tedavi yüzünden mortalite daha yüksektir (91). *Acinetobacter* türleri sürekli periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonite neden olabilir. Bu tabloda sıklıkla karın ağrısı ve bulanık diyaliz sıvısı görülür (92). Ayrıca *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu konjonktivit, endoftalmit, yumuşak lens kontaminasyonu sonucunda korneal ülserasyon ve perforasyon, osteomyelit, septik artrit, pankreatit ve karaciğer abseleri bildirilmiştir (9).

2.9. Tedavi

Acinetobacter enfeksiyonları 1970 öncesinde beta laktamlar, aminoglikozitler ve tetrasiklinler ile tedavi edilebiliyor iken, son yıllarda neredeyse tüm antibiyotiklere karşı direnç saptanması nedeniyle antimikrobiyal seçeneği oldukça azalmıştır (9). Çoklu ilaç direnci nedeniyle karbapenemler tedavide ilk tercih olmuş, ancak yıllar içinde tüm dünyada karbapenemlere karşı direnç de hızla artmıştır (50). Monoterapilerde görülen başarısızlıklar kombine tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir. Yerel antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre kombinasyon tedavileri planlamak en etkili tedavi seçeneği olarak görülmektedir (93).

2.9.1. Sulbaktam

Sulbaktam orta ve ağır şiddetteki enfeksiyonlarda *A. baumannii*'ye karşı en yüksek intrasek bakterisit aktiviteye sahip beta laktamaz inhibitörüdür (11). *Acinetobacter* enfeksiyonlarındaki optimal doz hakkında görüş birliği bulunmamakta olup çoğu merkezde günlük toplam doz 6 gram olacak şekilde kullanılmaktadır (93). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan araştırmalarda, özellikle ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde sulbaktamın uzamış infüzyonla günde toplam 9 gram (her 8 saatte bir 3 gram) veya 12 gram (her 8 saatte bir 4 gram) olarak verilmesinin tedavi başarısını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (94, 95).

2.9.2. Karbapenemler

Karbapenemlerden özellikle imipenem ve meropenem, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli ajanlardandır. Ancak yıllar içinde artan direnç oranları nedeniyle etkinlikleri azalmaktadır. Dirence sebep olan temel hücresel mekanizma oksasilinaz ve metallo-betalaktamaz üretimidir. Duyarlılık çalışmalarında imipenem ve meropenem arasında farklılıklar olduğu, bu nedenle her iki antibiyotığın duyarlılıklarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (93).

2.9.3. Polimiksinler

Polimiksinler polipeptid katyonik antibiyotikler olup bu sınıfta kolistin (polimiksin E) ve polimiksin B bulunmaktadır. Ciddi yan etkilerinin olması ve toksisitesi daha az antimikrobiallerin keşfedilmesi nedeniyle 1970'li yıllardan sonra kullanılmayan polimiksinler; ÇİD Gram negatif mikroorganizmaların oluşması ve bunların kolistine yüksek oranda duyarlı olmaları nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. Klinik deneyimler polimiksinlerin düşünüldüğü kadar toksik olmadığını göstermiştir. Nefrotoksik etkileri nadir olup genellikle geri dönüşümlüken, polimiksinlere bağlı nörotoksikite henüz gösterilmemiştir (96, 97).

Pnömoni, bakteriyemi, santral sinir sistemi enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılabilen polimiksinlerden intravenöz olarak kullanılan kolistin *Acinetobacter* türleriyle meydana gelen enfeksiyonlardaki tedavi başarısı %60-80 düzeyindedir. Pnömoni vakalarında ise kolistin akciğer parankimine geçişi sınırlı olduğundan intravenöz ve aerosol formunun birlikte kullanılmasıyla tedavide başarılı sonuçlar gözlenmiştir (96, 97).

Kolistin ticari formlarından olan kolistimetat sodyum, ağır enfeksiyonlarda 5mg/kg/gün intravenöz yolla iki ya da üç doza bölünerek ve maksimum doz 300 mg/gün'ü aşmayacak şekilde kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği gelişmesi halinde doz azaltılmalıdır (96, 97).

2.9.4. Rifampisin

Acinetobacter türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde rifampisin monoterapisinin etkinliği değişkenlik arz etmektedir. Rifampisin tek başına kullanılmasıyla erken ve yüksek oranda direnç gelişimi olduğu bilinmekte olup, ÇİD

Acinetobacter enfeksiyonu tedavisinde rifampisin ve imipenem ve sulbaktamla kombine edilmesiyle rifampisine direnç gelişiminin önüne geçilmiştir (98).

2.9.5. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, *Acinetobacter* türleriyle meydana gelen enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Amikasin, tobramisin ve netilmisin *A. baumannii*'ye karşı en etkili olan aminoglikozitlerdir. Tüm aminoglikozitlerde direnç oranları yıllar içinde artarken, diğerlerine kıyasla en az dirence sahip ajan amikasindir (36).

2.9.6. Tigesiklin

Tigesiklin, glisiklin grubuna ait bir minosiklin türevidir. 2005 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıyla komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisi için, 2009'da toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. İntravenöz uygulamadan kısa süre sonra kandan dokulara hızla geçmesi nedeniyle *Acinetobacter* türlerine bağlı bakteriyemilerde tek başına tigesiklin kullanımından kaçınılması önerilmektedir (8, 93).

2.9.7. Kombinasyon Tedavileri

Acinetobacter türlerinde çoklu ilaç direncinin giderek artması nedeniyle kombine tedaviler yaygınlaşmaktadır. Sefoperazon-sulbaktamla netilmisin kombinasyonunun yanı sıra imipenemle amikasin kombinasyonu bazı merkezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta-laktam grubu ilaçlar ile kinolon veya aminoglikozitlerin kombinasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda sinerjistik veya kısmen sinerjistik etki bildirilmiştir (99).

Polimiksin B veya kolistinin imipenem, meropenem, siprofloksasin, sulbaktam, amikasin veya gentamisin ile ikili kombinasyonunun monoterapiye göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine polimiksin B veya kolistinin rifampisin ve imipenemle; rifampisin ve azitromisinle; siprofloksasin ve rifampisin veya imipenemle; rifampisin ve sulbaktam ve azitromisinle çoklu kombinasyonlarının

tekli tedavi rejimine göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8, 100).

Karbapenem duyarlılığı azalan *Acinetobacter* türlerine karşı imipenem ve aminoglikozit kombinasyonu, karbapenemlere tamamen dirençlilerde ise imipenemle kolistin ve rifampisin veya tobramisin kombinasyonu önerilmektedir (101). İmipenem, polimiksin B ve rifampisin veya azitromisin üçlü kombinasyonunun ÇİD *A. baumannii*'ye karşı in vitro sinerjistik etkili oldukları gösterilirken in vivo sinerjistik etki gösterilememiştir. Bu yüzden bu kombinasyonun ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir (102). Nadiren TİD *Acinetobacter* türleriyle karşılaşmaktadır. Böyle bir durumla karşılaşıldığında tedavide kullanılacak tüm antibiyotikler in vitro olarak değerlendirilmeli ve etkin olanlar kullanılmalıdır. ÇİD *Acinetobacter* türlerinin giderek artması, bu türlere bağlı enfeksiyonların tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasına bağlı mortalitesinin yüksek olabilmesi nedeniyle ön planda enfeksiyon kontrol önlemlerine uymaya özen gösterilmelidir (8, 100).

2.10. Mortalite

Acinetobacter türlerinden özellikle *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksek olabilmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda atfedilen mortalite oranı %7.8-23 arasındayken, YBÜ'de gelişen enfeksiyonlarda mortalite %10-43 arasında seyretmektedir (22, 103). *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda mortaliteyi etkileyen bazı risk faktörleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortalite için risk faktörleri (104-106)

Uygun olmayan antibiyotik tedavisi	Diyabetes Mellitus
Yüksek APACHE II skoru	Karbapenem direnci
İleri yaş	İmmüsupresyon
Septik şok	Alta yatan hastalığın ağırlığı
Mekanik ventilasyon	Malignite
Sekonder bakteriyemi	Böbrek yetmezliği

2.11. Korunma ve Kontrol

Acinetobacter enfeksiyonlarından korunmada hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunmak için önerilen genel korunma prensipleri geçerlidir. *A. baumannii*'nin hastadan hastaya veya sağlık personelinin hastaya bulaşmasını önleyici tedbirlerin alınması gerekmektedir. Standart önlemler, bariyer önlemleri, kullanılan cihazların dezenfeksiyonu, çevrenin dezenfeksiyonu ve el hijyeni gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması önem arz etmektedir (107). Çevre temizliğinde sodyum hipokloritin etkili olduğu saptanmıştır (7). Tüm önlemlerin yetersiz kalması durumunda ise ünitenin kapatılarak terminal dezenfeksiyon yapılması gerekebilir (108, 109).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi

Yoğun bakımda hastane kaynaklı *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda bakteriyemi ve mortalite için risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla planlanan bu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. 13.02.2017 tarihinde 80558721/G-53 sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.2. Araştırma Grubu

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2013-31.12.2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastalardan 2 araştırma grubu oluşturuldu. 18 yaşından büyük, hastaneye yatışı üzerinden 48 saat geçtikten sonra alınan kan kültüründe *Acinetobacter* türü üremesi olan, bakteriyemiye ait klinik bulguları taşıyan ve ölene veya kültür alındıktan sonra en az 30. güne kadar takip edilen hastalar vaka grubunu oluşturdu. Kan kültüründe *Acinetobacter* türü üremesi olmayan; yaş (± 10), cinsiyet, yatış dönemi, Pittsburgh Bakteriyemi Skoru ve üreme öncesi yoğun bakımda kalış süreleri bakımından vaka grubundaki hastalarla benzer özellik gösteren hastalardan kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaneye yatışının ilk 48 saatinde alınan kan kültüründe *Acinetobacter* türü üreme olan, bakteriyemiye ait klinik bulgusu olmayan ve 18 yaşından küçük olan hastalar vaka grubundan çıkarıldı.

Kan kültüründe birden fazla mikroorganizma üreyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Birden fazla bakteriyemi atağı gözlenen hastalarda tek atak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmada Kullanılan Tanımlar

Hastane enfeksiyonu tanısı Amerikan Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri (CDC) tanı kriterleri kullanılarak konuldu (110). Hastaneye yatıştan 48 saatten daha sonra alınan kan kültüründe *Acinetobacter* türü üremeye ek olarak, hasta ateş ($\geq 38^\circ\text{C}$) veya hipotermi ($< 36^\circ\text{C}$) veya hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 90 mm/Hg) veya oligüri (< 20 ml/saat) bulgularından en az birinin bulunması durumu 'hastane kaynaklı *Acinetobacter* bakteriyemisi' olarak tanımlandı.

Kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi ve bu mikroorganizmanın başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkili olmaması ‘primer bakteriyemi’ olarak tanımlanırken; vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon odağıyla ilişkili olması durumunda ‘sekonder bakteriyemi’ olarak tanımlandı. İntravasküler katetere bağlı bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak kabul edildi.

Hastalık ağırlık değerlendirmesi için ‘Pittsburgh Bakteriyemi Skoru (PBS)’ kullanıldı. Bu skor; ateş, kan basıncı, mental durum, mekanik ventilasyon ve kardiyak arrest parametlerine verilen puanların toplanmasıyla oluşturuldu. Tüm parametreler ilk pozitif kan kültürü günü veya 48 saat öncesi baz alınarak puanlandı ve bu süreçteki en yüksek skor kaydedildi. Buna göre; ateş 35.1-36°C veya 39-39.9°C ise 1 puan, $\leq 35^\circ\text{C}$ veya $\geq 40^\circ\text{C}$ ise 2 puan verildi. Sistolik kan basıncı < 90 mm/Hg ise veya intravenöz vazopresör ajan ihtiyacı varlığında veya sistolik kan basıncında > 30 mm/Hg ve diyastolik kan basıncında > 20 mm/Hg’lık ani düşüş olması durumu hipotansiyon olarak tanımlandı ve 2 puan verildi. Mekanik ventilasyon varlığına 2 puan, kardiyak arrest varlığına ise 4 puan verildi. Hastanın mental durumu alert, dezoryante, stupor ve koma olarak sınıflandırıldı ve bu mental durumlara sırasıyla 0, 1, 2 ve 4 puan verildi (111).

Kültür ve antibiyogram testleri sonuçlanmadan önce klinik bulguların varlığı nedeniyle hastalara uygulanan antibiyotik tedavisi ‘ampirik tedavi’; hastaların kanından izole edilen *Acinetobacter* türünün in vitro duyarlı olduğu en az bir antibiyotiğin, kan kültürü alınmasından sonra ilk 48 saat içinde ampirik tedavide kullanılmış olması ‘uygun ampirik tedavi’ olarak tanımlandı (112).

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) 500 hücre/ mm^3 ’ten az olması olarak tanımlandı (113). Çoklu ilaç direnci; en az 3 farklı antimikrobiyal kategoride ve en az 1 antibiyotiğe karşı direnç görülmesi olarak tanımlandı (60).

3.4. Verilerin Toplanması

Hasta bilgilerine hastane bilgisayar işletim sistemi ve hastaların arşivdeki dosyaları retrospektif olarak taranarak ulaşıldı. Veriler oluşturulan izlem formlarına aktarıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, yatış ön tanısı, üniteler arası nakil sayısı, üremeden önceki ve toplam yoğun bakımda kalış süreleri, toplam hastanede yatış süresi, üreme

öncesi antibiyotik kullanım öyküsü, nötropenik olup olmadığı, immüsupresyon durumu, serum albümin düzeyleri, PBS değerleri, üreme öncesi *Acinetobacter* kolonizasyonu, endotrakeal entübasyon, reentübasyon, trakeostomi, bakteriyemi odakları, bakteriyemi tipleri, girişimsel ve diğer risk faktörleri, üreme öncesi cerrahi işlem varlığı ve türü, nütrisyon durumları, altta yatan hastalıkları, kan kültüründen izole edilen mikroorganizmanın türü, 30 günlük ve toplam yatış sonunda sağkalımları kaydedildi. Ayrıca vaka grubundaki hastalarda *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları ve bu grup hastaların varsa antibiyogram sonrası düzenlenen tedavileri oluşturulan formlara kaydedildi (Bkz. EK 1 ve 2).

3.5. Mikrobiyolojik İnceleme

Çalışmada rutin laboratuvar işlemlerinden elde edilen veriler kullanıldı. Hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve VİTEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemle tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları ise Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistemle belirlendi. Orta duyarlı mikroorganizmalar dirençli kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma ya da ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak gösterilirken, nitel veriler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan nicel değişkenlere ait gruplar t testi ile karşılaştırılırken, normal dağılıma uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki kare analizi ile değerlendirildi. *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişimini ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemede geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ olarak bulunan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 01.01.2013-31.12.2016 tarihleri arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmış ve *Acinetobacter* bakteriyemisi olan toplam 82 hasta dosyası incelendi. Çalışmaya uygun kriterleri sağlayan 51 hastadan vaka grubu ve 51 hastadan da kontrol grubu oluşturuldu.

Vaka grubunda kadın sayısı 17 (%33,3) iken erkek sayısı 34 (%66,7) idi. Kontrol grubunda da kadın sayısı 17 (%33,3), erkek sayısı 34 (%66,7) idi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)
Kadın	17 (33,3)	17 (33,3)
Erkek	34 (66,7)	34 (66,7)

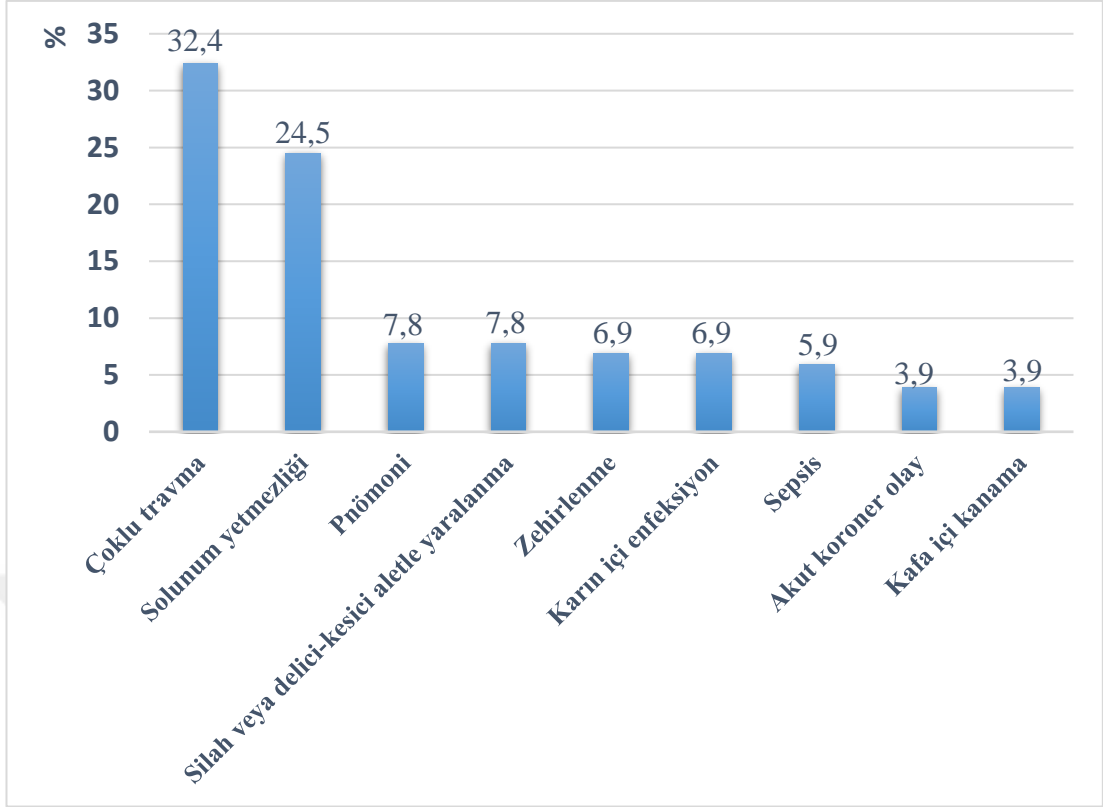
Vaka ve kontrol gruplarındaki yaş ortancaları (çeyrekler arası aralık) sırasıyla 55,0 (32,0-68,0) ve 59,0 (39,0-64,0) yıl olup, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Vaka ve kontrol gruplarında yaş ortancaları

	Vaka n: 51	Kontrol n: 51	p
Yaş*	55,0 (32,0-68,0)	59,0 (39,0-64,0)	0,989

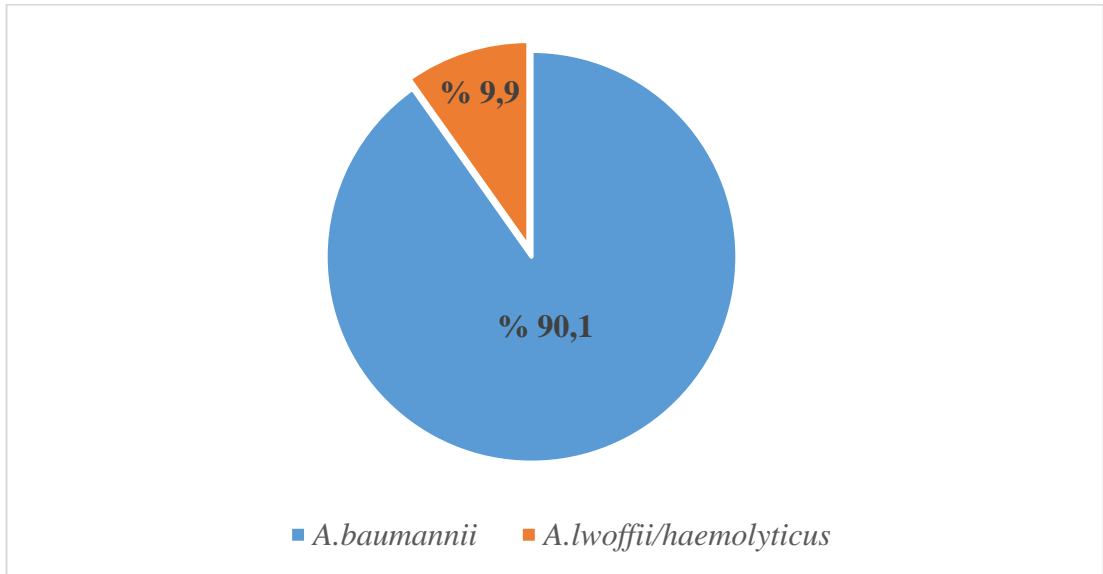
*Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Olgular hastaneye yatış ön tanılarına göre incelendiğinde 33 (%32,4) çoklu travma, 25 (%24,5) solunum yetmezliği, 8 (%7,8) pnömoni, 8 (%7,8) silah veya delici-kesici aletle yaralanma, 7 (%6,9) zehirlenme, 7 (%6,9) karın içi enfeksiyon, 6 (%5,9) sepsis, 4 (%3,9) akut koroner olay ve 4 (%3,9) kafa içi kanama olduğu gözlemlendi. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Tüm olgularda hastaneye yatış ön tanıları

Vaka grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalardan 46'sı (%90,1) *A. baumannii* iken, 5'i (%9,9) *A. lwoffii/haemolyticus* idi. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Vaka grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar

Vaka grubunda kan kültürlerinden izole edilen toplam 46 *A. baumannii* suşunun 45'inde (%97,8) çoklu ilaç direnci var iken, sadece 1'inde (%2,2) çoklu ilaç direnci yoktu. *Acinetobacter* suşlarının çoklu ilaç direnç oranları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. *Acinetobacter* suşlarında çoklu ilaç direnci

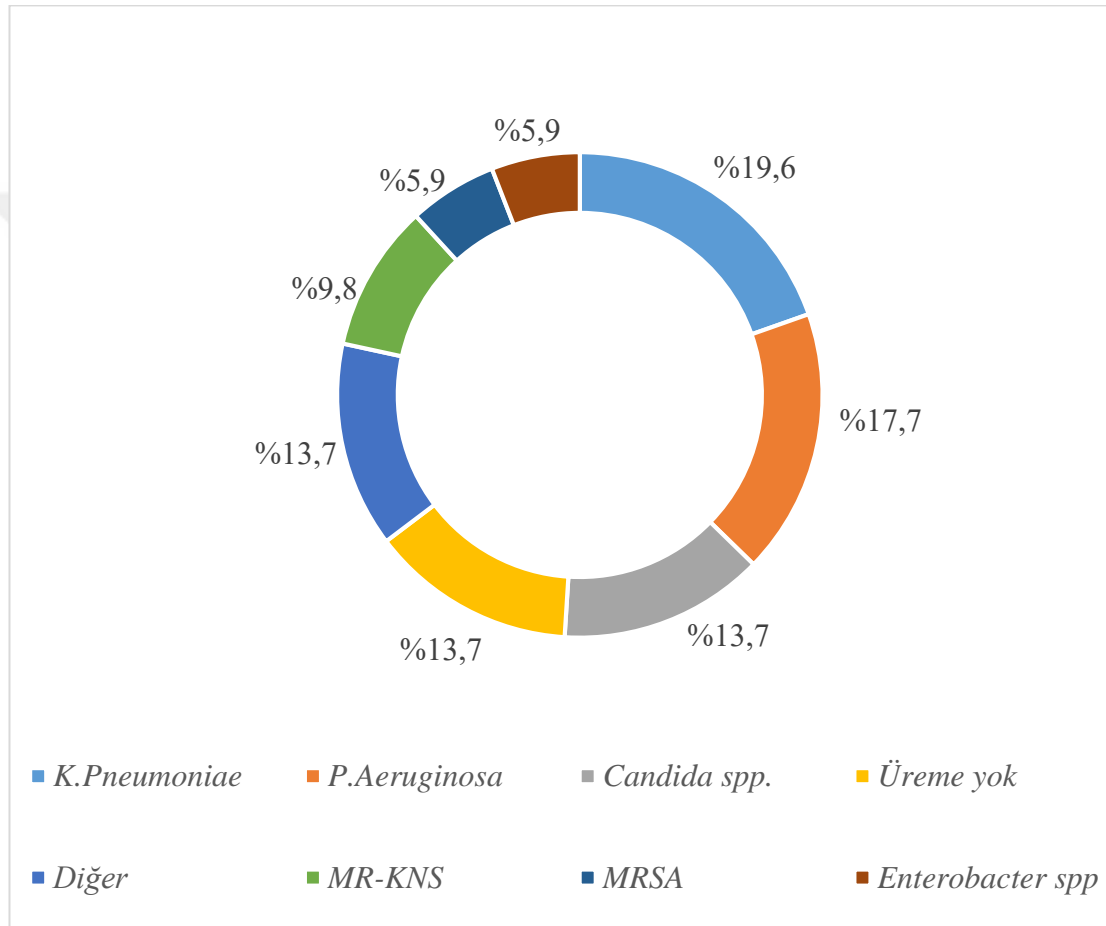
	<i>A. baumannii</i> n: 46 (%)	<i>A. lwoffii/haemolyticus</i> n: 5 (%)
Çoklu ilaç direnci var	45 (97,8)	1 (20,0)
Çoklu ilaç direnci yok	1 (2,2)	4 (80,0)

Çalışmada *Acinetobacter* suşlarına ait antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Tüm suşlar kolistine duyarlıyken, karbapenemlere direnç %92,2, tigesikline direnç ise %39,2 oranındaydı.

Tablo 4.4. Vaka grubunda antibiyotik duyarlılığı

Antibiyotik	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Amikasin	15 (29,4)	36 (70,6)
Gentamisin	11 (21,6)	40 (78,4)
SAM	6 (11,8)	45 (88,2)
Sefoperazon/Sulbaktam	5 (9,8)	46 (90,2)
Sefepim	5 (9,8)	46 (90,2)
Siprofloksasin	4 (7,8)	47 (92,2)
İmipenem	4 (7,8)	47 (92,2)
Meropenem	4 (7,8)	47 (92,2)
SXT	8 (15,7)	43 (84,3)
Piperasilin/Tazobaktam	5 (9,8)	46 (90,2)
Tigesiklin	31 (60,8)	20 (39,2)
Kolistin	51 (100)	-

Kontrol grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre; 10 (%19,6) *Klebsiella Pneumoniae*, 9 (%17,7) *Pseudomonas Aeruginosa*, 7 (%13,7) *Candida spp*, 5 (%9,8) *Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MR-KNS)*, 3 (%5,9) *Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus (MRSA)* ve 3 (%5,9) *Enterobacter spp.* kontrol grubu kan kültürlerinden izole edildi. 7 (%13,7) hastadan alınan kan kültürlerinden mikroorganizma izole edilmedi.



Şekil 4.3. Kontrol grubunda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar

4.1. *Acinetobacter* Bakteriyemisi İçin Risk Faktörleri

Gruplar çeşitli risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Üreme öncesi antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında, üreme öncesi karbapenem kullanımı vaka grubunda 31 (%63,2); kontrol grubundaysa 15 (%34,8) hastada vardı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarında üreme öncesi karbapenem kullanımı

	Vaka* n: 49 (%)	Kontrol** n: 43 (%)	p
Üreme öncesi karbapenem var	31 (63,2)	15 (34,8)	0,012
Üreme öncesi karbapenem yok	18 (36,8)	28 (65,2)	

*Vaka grubunda 2 hasta ampirik tedavi almadığı için analize dahil edilmedi**Kontrol grubunda 1 hasta ampirik tedavi almadığı için ve ayrıca 7 hasta kan kültüründe üreme olmadığı için analize dahil edilmedi.

Gruplar bakteriyemi tiplerine göre karşılaştırıldı. Buna göre vaka grubunda bakteriyemilerin 26'sı (%51,0) primer, 25'i (%49,0) sekonderdi. Buna karşın; kontrol grubunda bakteriyemilerin 29'u (%65,9) primer iken, 15'i (%34,1) sekonderdi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Bakteriyemi odağı açısından değerlendirildiğinde vaka grubundaki 25 sekonder bakteriyeminin 20'si (%80,0), kontrol grubundaki 15 sekonder bakteriyeminin 12'si (%80,0) pnömoni kaynaklıydı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Vaka ve kontrol gruplarında bakteriyemi tipi ve odağı

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol* n: 44 (%)	p
Primer bakteriyemi	26 (51,0)	29 (65,9)	0,207
Sekonder bakteriyemi	25 (49,0)	15 (34,1)	
-Pnömoni nedeni	20 (80,0)	12 (80,0)	-
-Diğer	5 (20,0)	3 (20,0)	

*7 hasta kan kültüründe üreme olmadığı için analize alınmadı.

Gruplar *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açabilecek girişimsel risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre santral venöz kateter, vaka grubunda 48 (%94,1) hastada varken, kontrol grubunda 49 (%96,1) hastada vardı. Periferik kateter her iki gruptaki tüm hastalarda mevcuttu. Üriner kateter, vaka grubunda tüm hastalarda;

kontrol grubundaysa 50 (%98,0) hastada vardı. Nazogastrik sonda, vaka grubunda 43 (%84,3) hastada var olup, kontrol grubunda 41 (%80,4) hastada vardı. Gastrostomi, vaka grubunda 10 (%19,6) hastada varken, kontrol grubunda 14 (%27,4) hastada vardı. Göğüs tüpü, vaka grubunda 12 (%23,5) hastada var olup, kontrol grubunda 4 (%7,8) hastada vardı.

Trakeostomi, vaka grubunda 22 (%43,1) hastada varken, kontrol grubunda 21 (%41,2) hastada vardı. Endotrakeal entübasyon, vaka grubunda 45 (%88,2) hastada varken, kontrol grubunda 43 (%84,3) hastada vardı. Reentübasyon, vaka grubunda 19 (%37,2) hastada var olup, kontrol grubunda 17 (%33,3) hastada vardı. *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açabilecek olası girişimsel risk faktörleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.7. *Acinetobacter* bakteriyemisi için olası girişimsel risk faktörleri

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)	p
Santral venöz kateter	48 (94,1)	49 (96,1)	1,000
Periferik kateter	51 (100)	51 (100)	-
Üriner kateter	51 (100)	50 (98,0)	1,000
Nazogastrik sonda	43 (84,3)	41 (80,4)	0,795
Gastrostomi	10 (19,6)	14 (27,4)	0,484
Göğüs tüpü	12 (23,5)	4 (7,8)	0,057
Trakeostomi	22 (43,1)	21 (41,2)	1,000
Endotrakeal entübasyon	45 (88,2)	43 (84,3)	0,774
Re-entübasyon	19 (37,2)	17 (33,3)	0,836

Gruplar *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açabilecek olası diğer risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Vaka grubunda 1 (%2,0) hasta immüsupresif iken, kontrol grubunda 4 (%7,8) hasta immüsupresifti. Vaka grubunda 5 (%9,8) hasta nütropenik iken, kontrol grubunda 2 (%3,9) hasta nütropenikti.

Gruplar albümin düzeyi açısından karşılaştırıldı. Vaka grubunda ortalama albümin düzeyi $2,45 \pm 0,49$ g/dl iken, kontrol grubunda $2,60 \pm 0,60$ g/dl idi. Gruplar üreme öncesi ve toplam yoğun bakımda kalış süreleri açısından karşılaştırıldı. Buna

göre; vaka grubunda üreme öncesi yoğun bakımda kalış süre ortancası (çeyrekler arası aralık) 12,0 (7,0-15,0) gün iken, kontrol grubunda 11,5 (6,25-17,0) gündü. Vaka grubunda toplam yoğun bakımda kalış süre ortancası 28,0 (16,0-48,0) gün iken, kontrol grubunda 26,0 (15,0-52,0) gündü. *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açabilecek olası diğer risk faktörleri Tablo 4.8’de gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.8. *Acinetobacter* bakteriyemisi için olası diğer risk faktörleri

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)	P
İmmüsupresyon	1 (2,0)	4 (7,8)	0,362
Nötropeni	5 (9,8)	2 (3,9)	0,436
Albümin düzeyi (g/dl)*	2,45±0,49	2,60±0,60	0,165
Üreme öncesi yoğun bakımda kalış süresi (gün)**	12,0 (7,0-15,0)	11,5 (6,25-17,0)***	0,952
Toplam yoğun bakımda kalış süresi (gün)**	28,0 (16,0-48,0)	26,0 (15,0-52,0)	0,743

*Ortalama±standart sapma**Ortanca (çeyrekler arası aralık)***Kontrol grubunda 7 hasta kan kültüründe üreme olmadığı için analize alınmadı.

Gruplar nütrisyon durumlarına göre karşılaştırıldı. Buna göre vaka grubunda bakteriyemi öncesinde 7 (%13,7) hasta total parenteral nütrisyon (TPN) alırken, 44 (%86,3) hasta enteral beslenme ve TPN aldı. Kontrol grubunda ise bakteriyemi öncesinde 13 (%25,5) hasta TPN alırken, 38 (%74,5) hasta enteral beslenme ve TPN aldı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Vaka ve kontrol gruplarında bakteriyemi öncesi nütrisyon durumu

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)	P
Enteral beslenme + TPN	44 (86,3)	38 (74,5)	0,212
TPN	7 (13,7)	13 (25,5)	

Gruplar altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırıldı. Buna göre vaka grubunda malignite 5 (%9,8) hastada varken, kontrol grubunda 6 (%11,8) hastada vardı. Vaka grubunda hipertansiyon (HT) 18 (%35,3) hastada varken, kontrol grubunda 15 (%29,4) hastada vardı. Vaka grubunda DM 8 (%15,7) hastada varken, kontrol grubunda 6 (%11,8) hastada vardı.

Vaka grubunda kardiyovasküler sistem hastalığı (KVSH) 7 (%13,7) hastada varken, kontrol grubunda 5 (%9,8) hastada vardı. Vaka grubunda serebrovasküler hastalık (SVH) 7 (%13,7) hastada varken, kontrol grubunda 5 (%9,8) hastada vardı. Vaka grubunda KOAH 7 (%13,7) hastada varken, kontrol grubunda 4 (%7,8) hastada vardı.

Grupların altta yatan hastalıklar açısından değerlendirilmesi Tablo 4.10'da gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.10. Vaka ve kontrol gruplarında altta yatan hastalıklar

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)	P
Malignite	5 (9,8)	6 (11,8)	1,000
HT	18 (35,3)	15 (29,4)	0,672
DM	8 (15,7)	6 (11,8)	0,774
KVSH	7 (13,7)	5 (9,8)	0,759
SVH	7 (13,7)	5 (9,8)	0,759
KOAH	7 (13,7)	4 (7,8)	0,523

Acinetobacter bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla olgularda 65 yaşından büyük olma, üreme öncesi karbapenem kullanımı, endotrakeal entübasyon, re-entübasyon, üreme öncesi derin trakeal aspirat (DTA) kültüründe *Acinetobacter* kolonizasyonu, göğüs tüpü ve HT parametreleri geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonucunda olgularda üreme öncesi karbapenem kullanımı [Odds Oranı (OR): 3,67; %95 Güven Aralığı (GA): 1,49-9,04; **p=0,005**] ve göğüs tüpü varlığı [OR: 7,31; %95 GA: 1,43-37,22; **p=0,017**] *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizine göre *Acinetobacter* bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri

	OR	%95 GA	p
Üreme öncesi karbapenem kullanımı	3,67	1,49-9,04	0,005
Göğüs tüpü	7,31	1,43-37,22	0,017

Vaka grubundaki hastaların antibiyogram sonrası verilen antibiyotik bilgileri Tablo 4.12’de verilmiştir. Buna göre antibiyogramları sonuçlanan 24 (%63,2) hasta karbapenem+kolistin kombinasyonu, 7 (%18,4) hasta piperasilin-tazobaktam+kolistin kombinasyonu, 3 (%7,9) hasta tigesiklin+kolistin kombinasyonu, 3 (%7,9) hasta karbapenem monoterapisi, 1 (%2,6) hasta ise karbapenem+SAM kombinasyonu aldı.

Tablo 4.12. Vaka grubunda antibiyogram sonrası verilen antibiyotikler

	n*: 38	%
Karbapenem+kolistin	24	63,2
Piperasilin-tazobaktam+kolistin	7	18,4
Tigesiklin+kolistin	3	7,9
Karbapenem	3	7,9
Karbapenem+SAM	1	2,6

*13 hasta antibiyogram sonuçlanmadan öldü.

4.2. Mortalite İçin Risk Faktörleri

Vaka ve kontrol grupları, bakteriyemi sonrası ilk 30 gün ve toplam yatış sonu mortaliteleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre vaka grubunda 25 (%49,0) hasta 30 günde ölürken, kontrol grubunda 18 (%40,9) hasta 30 günde öldü. Vaka grubunda 36 (%70,6) hasta toplam yatış süresinin sonunda ölürken, kontrol grubunda 27 (%52,9) hasta yatış süresi sonunda öldü. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Vaka ve kontrol gruplarında mortalite oranları

	Vaka n: 51 (%)	Kontrol n: 51 (%)	P
Bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite var	25 (49,0)	18 (40,9)*	0,558
Toplam yatış sonunda mortalite var	36 (70,6)	27 (52,9)	0,103

*Kontrol grubunda 7 hasta, kan kültüründe üreme olmadığından, bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite analizine alınmadı.

Vaka grubundaki olgular, kan kültürü üremesini takip eden ilk 30 günde mortalite gelişimini etkileyen çeşitli risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Vaka grubunda 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen olgular, cinsiyet ve yaş parametreleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre mortalite gelişen 25 hastanın 16'sı (%64,0) erkek iken, 9'u (%36,0) kadındı. Buna karşın mortalite gelişmeyen 26 hastanın 18'i (%69,2) erkek iken, 8'i (%30,8) kadındı. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda yaş ortancaları (çeyrekler arası aralık) sırasıyla 59,0 (45,5-69,5) ve 53,5 (29,7-64,0) yıl idi. 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet ve yaş parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet ve yaş değerlendirmesi

	Mortalite gelişen n: 25 (%)	Mortalite gelişmeyen n: 26 (%)	P
Kadın	9 (36,0)	8 (30,8)	0,921
Erkek	16 (64,0)	18 (69,2)	
Yaş*	59,0 (45,5-69,5)	53,5 (29,7-64,0)	0,187

*Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Vaka grubunda 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen olgular, mortalite gelişimini etkileyebilecek bazı faktörler açısından karşılaştırıldı. Buna göre mortalite gelişen 25 hastanın 25'inde (%100) endotrakeal entübasyon varken, mortalite

gelişmeyen 26 hastanın 20'sinde (%76,9) endotrakeal entübasyon vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,023**). Mortalite gelişen hastalarda ortalama PBS $6,6\pm 1,08$ iken, mortalite gelişmeyen hastalarda ortalama PBS $5,0\pm 2,29$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,003**). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda mortaliteyi etkileyebilecek olası faktörler

	Mortalite gelişen n: 25 (%)	Mortalite gelişmeyen n: 26 (%)	p
Santral venöz kateter	23 (92,0)	25 (96,2)	0,610
Arter kateteri	20 (80,0)	23 (88,5)	0,465
Nazogastrik sonda	21 (84,0)	22 (84,6)	1,000
Gastrostomi	3 (12,0)	7 (26,9)	0,291
Göğüs tüpü	3 (12,0)	9 (34,6)	0,116
Trakeostomi	11 (44,0)	11 (42,3)	1,000
Endotrakeal entübasyon	25 (100)	20 (76,9)	0,023
Reentübasyon	12 (48,0)	7 (26,9)	0,205
İmmüsupresyon	1 (4,0)	0 (0)	0,490
Nötropeni	3 (12,0)	2 (7,7)	0,668
Albümin düzeyi (g/dl)*	$2,32\pm 0,50$	$2,57\pm 0,44$	0,070
Üreme öncesi DTA kültüründe <i>Acinetobacter</i> kolonizasyonu	13 (52,0)	10 (38,5)	0,490
Üreme öncesi yoğun bakımda kalış süresi (gün)**	11,0 (6,5-15,5)	12,0 (7,0-15,5)	0,422
PBS*	$6,6\pm 1,08$	$5,0\pm 2,29$	0,003

*Ortalama±standart sapma**Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Vaka grubunda 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen olgular nutrisyon durumlarına göre karşılaştırıldı. Buna göre mortalite gelişen 25 hastanın 7'si (%28,0) TPN alırken, 18'i (%72,0) TPN ve enteral beslenme aldı. Mortalite gelişmeyen 26

hastanın tamamı TPN ve enteral beslenme alırken, bu hastalar arasında sadece TPN alan yoktu. 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar nütrisyon durumlarına göre karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların nütrisyon durumlarının değerlendirilmesi

	Mortalite gelişen n: 25 (%)	Mortalite gelişmeyen n: 26 (%)	p
Enteral beslenme + TPN	18 (72,0)	26 (100)	0,004
TPN	7 (28,0)	0 (0)	

Vaka grubunda 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen olgular uygun ampirik tedavi alıp almamalarına göre karşılaştırıldı. Buna göre mortalite gelişen 23 hastanın 7'sinde (%30,4) uygun ampirik tedavi varken, 16'sında (%69,6) uygun ampirik tedavi yoktu. Mortalite gelişmeyen 26 hastanın ise 18'inde (%69,2) uygun ampirik tedavi varken, 8'inde (%30,8) uygun ampirik tedavi yoktu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda uygun ampirik tedavinin değerlendirilmesi

	Mortalite gelişen n: 23* (%)	Mortalite gelişmeyen n: 26 (%)	p
Uygun ampirik tedavi var	7 (30,4)	18 (69,2)	0,015
Uygun ampirik tedavi yok	16 (69,6)	8 (30,8)	

*2 hasta ampirik antibiyotik tedavisi almadığından analize dahil edilmedi.

Vaka grubunda 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen olgular altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırıldı. Buna göre mortalite gelişen 25 hastanın 13'ünde (%52,0) HT varken, mortalite gelişmeyen 26 hastanın 5'inde (%19,2) HT vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırılması

	Mortalite gelişen n: 25 (%)	Mortalite gelişmeyen n: 26 (%)	p
Malignite	4 (16,0)	1 (3,8)	0,191
HT	13 (52,0)	5 (19,2)	0,031
DM	6 (24,0)	2 (7,7)	0,140
KVSH	4 (16,0)	3 (11,5)	0,703
SVH	3 (12,0)	4 (15,4)	1,000
KOAH	5 (20,0)	2 (7,7)	0,248

Mortalite gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla vaka grubunda 65 yaşından büyük olma, endotrakeal entübasyon, re-entübasyon, HT, ampirik tedavi uygunluğu, PBS ve albümin düzeyi parametreleri geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonucunda olgularda HT varlığı [OR: 4,61; %95 GA: 1,08-19,57; **p=0,038**], ampirik tedavinin uygun olmaması [OR: 6,46; %95 GA: 1,55-26,94; **p=0,010**] ve albümin düzeyi [OR: 0,196; %95 GA: 0,045-0,847; **p=0,029**] mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Geriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizine göre vaka grubunda 30 günlük mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri

	OR	%95 GA	p
HT	4,61	1,08-19,57	0,038
Ampirik tedavinin uygun olmaması	6,46	1,55-26,94	0,010
Albümin düzeyi	0,196	0,045-0,847	0,029

5. TARTIŞMA

Acinetobacter türleri son yıllarda tüm dünyayı etkileyen ve kontrolü oldukça zorlaşan hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmaların kuruluk dahil çeşitli dış ortam koşullarında uzun süre canlı kalabilmesi, hastadan hastaya kolayca bulaşabilmesi ve antibiyotiklere karşı kolaylıkla direnç geliştirebilmesi nedeniyle salgınlar meydana gelebilmektedir (7, 8, 13).

Çalışmamızda kontrol grubunun % 51'ini Gram negatif bakteriyemili hastalar oluşturmaktadır. YBÜ şartlarında bakteriyemisi olmayan hastaların sayısı çok az olduğundan, Gram negatif bakteriyemili hastalar kontrol grubundan çıkarılamamıştır. *Acinetobacter* bakteriyemisinin diğer Gram negatif bakteriyemiler ile ortak risk faktörleri mevcuttur. Literatürde *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak gösterilen pek çok faktörün çalışmamızda risk faktörü olarak saptanmamasının nedeni, kontrol grubu hastalarının önemli bir kısmının Gram negatif bakteriyemili hastalar olması olabilir.

Literatür incelendiğinde birçok araştırmacı tarafından *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyonların risk faktörlerinin tanımlandığı görülmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde bunların *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörü olmadığına dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (114-120). Ancak 1997-2007 yılları arasında hastanede yatan ve *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarla yapılan retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında cinsiyet ile bakteriyemi arasında ilişki saptanmazken, 65 yaş üzerinde olmak bakteriyemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (121). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda hem yaş hem de cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Yapılan pek çok çalışmada hastane ortamında en sık izole edilen *Acinetobacter* türünün *A. baumannii* olduğu gösterilmiştir (7, 9, 121-123). Bizim çalışmamız da bu konuda literatür ile uyumluydu ve vaka grubunda kan kültürlerinden %90,1 oranında *A. baumannii* izole edildi.

Çalışmamızda çoklu ilaç direnci oranı tüm *Acinetobacter* türleri için %90,2 idi. *A. baumannii* suşlarında ise bu oran %97,8 olarak saptandı. Literatürde *Acinetobacter* türlerinin direnç oranlarıyla ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986 yılında *A. baumannii* suşlarında imipenem direnci saptanmamışken, 2003 yılında % 42 oranında imipenem direnci tespit edilmiştir (124,

125). Wareham ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 2000 yılında *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncine rastlanmamış, 2006 yılında ise karbapenem direnç oranının %55'e yükseldiği saptanmıştır. Korten ve ark. (126)'nın yaptığı çok merkezli çalışmada, 2000-2003 yılları arasında ülkemiz YBÜ'lerinde izole edilen *A. baumannii*'nin karbapenem direnç oranı %26 olarak saptanmıştır. Avrupa'dan 12 ülkenin katıldığı 2010 yılındaki bir araştırmada ise *A. baumannii*'de %48,9 oranında imipenem direnci tespit edilmiş olup, Türkiye'de bu oran %50-80 arasında gösterilmiştir (127).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan ve 1997-2007 yıllarını kapsayan bir çalışmada *Acinetobacter* türlerinde çoklu ilaç direnci %90,9 oranında saptanmış olup, imipenem direnci %67 oranında gösterilmiştir (121). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'lerinde 2009-2010 yılları arasında yatan hastalarla yapılan vaka-kontrol çalışmasında ise *A. baumannii* suşlarında imipenem direnç oranı %88,8 iken, amikasin direnç oranı %41, sefoperazon-sulbaktam ile SAM direnç oranı %95 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada *Acinetobacter* suşlarında kolistin ve tigesiklin direnci saptanmazken, suşların %53,1'i tigesikline orta duyarlı olarak bulunmuştur (122).

Bizim çalışmamızda vaka grubunda tüm *Acinetobacter* suşlarında imipenem ile meropenem direnç oranını %92,2, sefoperazon/sulbaktam direnç oranını %90,2, SAM direnç oranını %88,2, amikasin direnç oranını %70,6 ve tigesiklin direnç oranını %39,2 olarak bulduk. Çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşlarında kolistin direnci saptamadık. Tüm bu sonuçlara bakarak *Acinetobacter* türlerinde tüm dünyada yıllar içinde korkutucu düzeylere varan ve giderek artan direnç oranlarıyla karşı karşıya olduğumuzu söyleyebiliriz. Üstelik son yıllarda ÇİD *Acinetobacter* türlerinde tedavide sıklıkla kullanılan kolistine karşı direnç geliştiren suşlar da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (128, 129). Bu durum hastane kaynaklı *A. baumannii* enfeksiyonlarının gelecekte de klinisyenleri zorlayacağını göstermektedir.

Yapılan araştırmalarda *Acinetobacter* türleri ile meydana gelen hastane kaynaklı enfeksiyonlar için pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Uzun süreli hastane yatışı, mekanik ventilasyon, yüksek APACHE II skoru, cerrahi girişim öyküsü ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavi öyküsü bunlardan bazılarıdır (7). Geniş spektrumlu antibiyotiklerden ise özellikle karbapenem, 3.kuşak sefalosporin,

aminoglikozid ve florokinolonların sık kullanılmasının *Acinetobacter* türleriyle kolonizasyon veya enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir (107, 130).

Literatür incelendiğinde karbapenem kullanımı ile *Acinetobacter* enfeksiyonu veya kolonizasyonu ilişkisine yönelik pek çok çalışma olduğu görülmektedir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'lerinde 2009-2010 yılları arasında yatan hastalarla yapılan ve *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyonlar için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla karbapenem grubu antibiyotik kullanımı olduğu gösterilmiştir (122). Uçar ve ark. (131) tarafından yapılan ve *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörlerinin incelendiği prospektif bir çalışmada, tek değişkenli analizde vaka grubuyla kontrol grupları karşılaştırılmış; vaka grubunda önceden karbapenem grubu antibiyotik kullanım oranının kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Ancak aynı çalışmanın çok değişkenli analizinde karbapenem grubu antibiyotik kullanımı *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Baran ve ark. (132) tarafından 2004 yılında yapılan ve imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu için risk faktörlerinin irdelendiği çalışmada, hastadan *A. baumannii* izole edilmeden son 14 gün içinde en az 24 saat antibiyotik alma öyküsü ve bunun özelinde de karbapenem kullanımı imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise önceden karbapenem grubu antibiyotik kullanımı *Acinetobacter* kolonizasyonu için risk faktörü olarak gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, tek değişkenli analiz sonucunda hastalarda karbapenem grubu antibiyotik kullanılmış olmasının *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulduk. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise hastalarda karbapenem grubu antibiyotik kullanılmış olmasının *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişimi riskini 3.67 kat arttırdığını saptadık. Bu sonuçlarla kâr-zarar oranının detaylı analiz edilerek yoğun bakım hastalarında ampirik karbapenem grubu antibiyotik kullanımının gözden geçirilmesi ve ampirik tedavide alternatif antibiyotiklerin gündeme gelmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Aksi hâlde karbapenem dirençli suşların seçilmesi ve enfeksiyon kontrolü ile tedavisinin daha da zorlaşması kaçınılmazdır.

Grupper ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemilerinin %48'i primer bakteriyemi olarak tanımlanırken, sekonder bakteriyemilerde en sık odak %58 oranı ile pnömoni olarak gösterilmiştir. Erbay ve ark. (134) tarafından yapılan bir çalışmada *A. baumannii* bakteriyemilerinde primer bakteriyemi oranı %67 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sekonder bakteriyemilerde en sık kaynak %62,5 oranıyla pnömoni olarak gösterilmiştir. Kim ve ark. (135) tarafından Kore'de yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter* bakteriyemilerinin %33,7'si primer bakteriyemi olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* bakteriyemilerinin olduğu vaka grubunda primer bakteriyemi oranını %51 olarak bulduk. Çalışmamızdaki sekonder bakteriyemilerde ise en sık kaynağın %80 oranıyla pnömoni olduğunu saptadık. İntravasküler kateterlere bağlı bakteriyemilerin primer bakteriyemi kabul edildiği çalışmamızda, gerek kateterlerden gerekse diğer vücut sıvılarından kaynağı tespit etmek amaçlı kültürlerin alınmamış olması primer bakteriyemi oranının yüksek gelmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca bakteriyemi, gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon nedeniyle gelişmiş olabileceğinden kaynak tespit edilememiş olabilir.

Literatür incelendiğinde *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyonlar ile çeşitli invaziv girişimler arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma olduğu görülmektedir. Baran ve ark. (132) tarafından 2004 yılında yapılan ve imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu için risk faktörlerinin incelendiği çalışmanın tek değişkenli analizi sonucunda risk faktörlerinden nazogastrik tüp, santral venöz kateter, üriner kateter, mekanik ventilasyon, acil operasyon geçirme, hastane ve yoğun bakımda uzun süreli yatış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda sadece antibiyotik kullanımı ve hastanede uzun süreli yatış imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır. Malatya'da yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında üriner kateter, mekanik ventilasyon, trakeotomi, santral venöz kateter ve gastrostomi *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörü olarak gösterilmiştir (136).

Gülen ve ark. (137) tarafından gerçekleştirilen ve 2007-2010 yıllarını kapsayan çalışmada uygulanan çeşitli girişimsel işlemlerden sadece arteriyel kateterizasyon *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörü olarak bulunmuştur. Aygencel ve ark. (138) tarafından yapılan çalışmanın tek değişkenli analiz sonuçlarında ise kan

transfüzyonu, yoğun bakımda uzun süreli yatış, yüksek APACHE II skoru, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Edirne’de 2009-2010 yılları arasında yürütülen bir çalışmanın tek değişkenli analizi sonucunda santral venöz kateter varlığı ve süresi, mekanik ventilasyon varlığı ve süresi, re-entübasyon, nazogastrik tüp, kan transfüzyonu, hemodiyaliz, hastane ve yoğun bakımda uzun süreli yatış ve yüksek APACHE II skoru *Acinetobacter* türlerinin enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (122).

Bizim çalışmamızda tek değişkenli analiz sonucunda, yapılan girişimsel işlemlerden hiçbirini *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptamadık. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda göğüs tüpü varlığının *Acinetobacter* bakteriyemisi riskini 7.31 kat arttırdığını tespit ettik. Yaptığımız literatür incelemesinde çalışmamız ile bu konuda benzer sonuçlara ulaşan az sayıda yayın bulabildik. Bunlardan birisi Jung ve ark. (119) tarafından yapılan çalışma olup, bu çalışmada göğüs tüpünün en az 2 gün boyunca hastalarda bulunmasının *Acinetobacter* bakteriyemisi riskini 4.4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Kim ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada ise göğüs tüpü *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptanmamış; ancak göğüs tüpü takılması işleminin *Acinetobacter* bakteriyemisi riskini 34.7 kat arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmalardaki kontrol gruplarında göğüs tüpü olan sırasıyla 4 ve 1 hasta olduğundan, göğüs tüpünün daha fazla sayıda olduğu kontrol gruplarıyla yapılacak olan prospektif çalışmaların konuyla ilgili daha objektif bilgi sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analiz sonucunda *Acinetobacter* bakteriyemisi için araştırılan diğer olası risk faktörlerinden üreme öncesi ve toplam yoğun bakımda kalış süresi, immüsupresyon, nötropeni, albümin düzeyi ve nütrisyon parametrelerini risk faktörü olarak saptamadık. Bu parametrelerle ilgili literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur. Henig ve ark. (139) ile Aydemir ve ark. (114) tarafından yürütülen ve *A. baumannii* enfeksiyonu için risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda hastaların immüsupresif olması risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Jung ve ark. (119) tarafından Kore’de bir üniversite hastanesinde 2008-2009 yılları arasında yatan hastalarda, *A. baumannii* bakteriyemisi risk faktörlerini belirlemek için yapılan çalışmada nötropeni risk faktörü olarak saptanırken; ülkemizde *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyonlar için risk faktörlerinin incelendiği bir

çalışmada, nötropeni risk faktörü olarak saptanmamıştır. Öte yandan aynı çalışmada, hastalarda immüsupresyon ve hipoalbuminemi *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörü olarak gösterilmiştir (122). Literatürdeki çelişkili veriler, çalışmalarda kabul edilen immüsupresyon ve nötropeni tanımlarının aynı olmamasından kaynaklanabilir.

Literatürde albümin düzeyi ile bakteriyemi ilişkisine yönelik farklı sonuçlar mevcuttur. Karaciğer nakil alıcılarında bakteriyel enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin incelendiği iki çalışmada düşük albümin düzeyi bakteriyemi için risk faktörü olarak bulunmuştur (140, 141). Öte yandan Chopra ve ark. (142) tarafından yapılan, *A. baumannii* bakteriyemisi için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmanın çok değişkenli analizi sonucunda düşük albümin düzeyinin *A. baumannii* bakteriyemisi riskini azalttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmadaki suşların, diğer çalışmalardakine oranla gastrointestinal sistem kolonizasyonu daha az olan suşlar olması nedeniyle bu sonucun alınmış olabileceğini belirtmiştir.

Nütrisyon biçimi ve *Acinetobacter* türüne ait enfeksiyon ilişkisine yönelik literatürde pek çok araştırma olduğu görülmektedir. Carrilho ve ark. (143) tarafından 1996-1997 yılları arasında Brezilya'da bir üniversite hastanesinde yürütülen ve YBÜ'lerde pnömoni risk faktörlerinin irdelendiği çalışmada enteral nütrisyonun etkenden bağımsız olarak pnömoni riskini artırdığı gösterilmiştir. Thurn ve ark. (144) tarafından 1986-1987 yıllarında enteral nütrisyon ile nozokomiyal enfeksiyon ilişkisini göstermek amacıyla yapılan çalışmada 24 hastanın enteral nütrisyon sıvısından kültür alınmış ve 2 hastada *A. baumannii* üremesi saptanmış olup, bu hastalarda aynı etkenle pnömoni geliştiği görülmüştür.

Enteral nütrisyonun hastalarda *Acinetobacter* türleriyle kolonizasyon veya enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğuna dair başka çalışmalar da mevcuttur (97, 126). Öte yandan, TPN alan hastalarda da *Acinetobacter* türleriyle enfeksiyon geliştiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Yin ve ark. (145) tarafından Tayvan'da yapılan ve TPN alan hastalardaki *A. baumannii* bakteriyemisinin klinik özelliklerinin incelendiği retrospektif çalışmanın çok değişkenli analizinde, hastaların 15 günden fazla TPN almasının *A. baumannii* bakteriyemisi riskini 7.21 kat arttığı saptanmıştır. Chopra ve ark. (142) tarafından yapılan ve *A. baumannii* bakteriyemisi için risk faktörlerinin incelendiği çalışmanın çok değişkenli analizinde, son 30 gün

içinde TPN almış olmanın *A. baumannii* bakteriyemisi riskini 21.2 kat arttırdığı gösterilmiştir. TPN kullanımının hastane kaynaklı ve karbapenem dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olduğunu gösteren farklı araştırmalar da mevcuttur (146, 147). Bizim çalışmamızda nütrisyon biçimiyle *Acinetobacter* bakteriyemisi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu durum, çalışmamız kontrol grubunda %13,7 oranında kandidemili hastanın yer alması ile ilişkili olabilir.

Altta yatan hastalıklar ile *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyon ilişkisine yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Malatya’da yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında SVH ile pulmoner hastalık *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörü olarak gösterilirken; böbrek yetmezliği, KVSH ve DM risk faktörü olarak saptanmamıştır (136). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ’lerinde 2009-2010 yılları arasında yatan hastalarla yapılan ve *Acinetobacter* türlerine ait enfeksiyonlar için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada; obezite, KOAH dışı akciğer hastalığı ve hematolojik malignite *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanırken; DM, HT, solid organ malignitesi, KOAH, SVH, KVSH ve renal yetmezlik risk faktörü olarak saptanmamıştır (122). Bizim çalışmamızda araştırılan altta yatan hastalıklardan hiçbirisini *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptamadık.

Çalışmamızda vaka grubundaki hastalardan 13’ü (%25,5) kan kültüründen izole edilen *Acinetobacter* türüne ait antibiyogram sonucu çıkmadan öldüğünden dolayı bu hastalarda kültür antibiyogramına dayalı antibiyotik revizyonu yapılamadı. Diğer 38 hastanın 34’ünün (%89,5) tedavisinde birisi hep kolistin olmak üzere ikili antibiyotik kombinasyonu uygulandı. En sık %63,2 oranında karbapenem+kolistin kombinasyonu uygulandığı görüldü. Karbapenem monoterapisi ise %7,9 oranındaydı. Hastaların çoğunda kombine tedavi kullanılmasının, vaka grubundaki *Acinetobacter* suşlarında görülen yaygın ilaç direncine bağlı olduğu düşünüldü. Kolistine karşı direnç saptanmadığı için çoğu hastanın kombinasyon tedavisinde kolistin yer aldı. Çalışmamızda kolistin dışındaki en düşük direnç oranı tigesikline karşı saptandı. Bununla birlikte tigesiklin bakteriyostatik bir ajan olduğundan ve C_{max} serum düzeyi bakteriyemi için yetersiz kalabildiğinden, bakteriyemi tedavisinde monoterapide tigesiklinin tercih edilmediği görüldü. Kombine tedavide ise ancak %7,9 oranında tercih edildiği gözlemlendi.

Acinetobacter türleri üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, peritonit, endokardit, yumuşak doku enfeksiyonu ve cerrahi alan enfeksiyonu gibi tablolara neden olabilirler. Özellikle YBÜ'lerde takip ve tedavi edilen hastalarda pnömoni ve bakteriyeminin önemli nedenlerinden biri hâline gelmişlerdir (17). *A. baumannii* enfeksiyonları kaba mortalitenin yüksek olduğu enfeksiyonlar olup, ölümü etkileyen çeşitli diğer faktörlerin olması nedeniyle *A. baumannii*'ye atfedilen mortalite oranlarını belirlemek oldukça zordur (86). Yapılan bazı çalışmalarda, YBÜ'de *A. baumannii*'ye atfedilen mortalite oranının bakteriyemide %10-45,8 arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (148, 149). Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda 30 günlük mortalite oranını %49, toplam yatış sonu mortalite oranını ise %70,6 olarak bulduk. Ülkemizdeki bazı çalışmalarda da *Acinetobacter* bakteriyemilerinde 30 günlük mortalite oranları %64,4-%80,5 arasında bildirilmiştir (120, 150, 151).

Aygençel ve ark. (138) tarafından YBÜ'de *A. baumannii* ile enfekte hastalarda mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini belirlemek için yapılan çalışmada mortalite oranı %76 olarak bulunurken, mortalitede yaş ile cinsiyet farkı saptanmamıştır. Kim ve ark. (105) tarafından YBÜ'de karbapenem dirençli *A. baumannii* bakteriyemisi ve 30 günlük mortalite için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada mortalite oranı %79,8 olarak bulunurken, çok değişkenli analizde mortalitede yaş ve cinsiyet farkı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da vaka grubunda 30 günlük mortaliteyle yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda 30 günlük mortaliteye etki edebilecek risk faktörlerini inceledik. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda araştırılan parametrelerden endotrakeal entübasyon, PBS, TPN, ampirik tedavinin uygun olmaması ve HT'nin vaka grubunda 30 günlük mortaliteyi arttırdığını tespit ettik. Çalışmamızın çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise vaka grubunda HT'nin 30 günlük mortaliteyi 4.61 kat, ampirik tedavinin uygun olmamasının ise 6.46 kat arttırdığını gösterirken; hastaların albümin düzeyindeki 1 g/dl'lik artışın 30 günlük mortaliteyi %80,4 oranında azalttığını tespit ettik.

Acinetobacter türleriyle enfekte olan hastalarda mortalite risk faktörlerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Karabay ve ark. (106) tarafından YBÜ'de *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite risk faktörlerinin

araştırıldığı çalışmada entübasyon varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, DTA kültüründe *Acinetobacter* üremesi ve APACHE II skorunun yüksek olmasının mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Ankara’da bir eğitim araştırma hastanesinde 2006-2008 yılları arasında yapılan ve *A. baumannii* bakteriyemisi gelişen hastalarda mortalite risk faktörlerinin incelendiği çalışmada tek değişkenli analizde mekanik ventilasyon, APACHE II skorunun 20’nin üzerinde olması, santral venöz kateter ve arteriyel kateter uygulamasının bakteriyemi sonrası hem 14 hem de 30 günlük mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (134). Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon siliya aktivitesini etkileyerek solunum yollarından sekresyon atılımını zorlaştırabilir. Buna bağlı olarak, bir süre sonra seçilen dirençli suşlarla hastane kaynaklı pnömoni ve sekonder bakteriyemi gelişebilir. Benzer şekilde santral venöz kateter ve arteriyel kateter gibi diğer tüm invaziv araçlar, özellikle vücutta uzun süre kaldıklarında bakteriyemiye neden olabilir (119). Çalışmamızdaki olguların arşiv dosyalarında, araştırdığımız invaziv araçların sürelerinin kaydı eksik olduğu için sürelerle ilgili istatistiksel analiz yapılamadı.

APACHE II skoru, klinik ve laboratuvar değerler ile yaşamsal fonksiyonlar hakkında öngörude bulunmamızı sağlayan bir skorlama sistemidir (106). Pek çok çalışmada *Acinetobacter* enfeksiyonlarına bağlı klinik sonuçlar değerlendirilirken bu skorlama kullanılmıştır (16, 134, 151). Bizim çalışmamızda olguların arşiv dosyalarında APACHE II skoru kaydı bulunmadığından ve hesaplanması için gereken verilerde eksiklik olduğundan bu skor kullanılmadı. Onun yerine çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemek için PBS skorlamasını kullandık. PBS skorlaması bazı çalışmalarda *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerine bağlı bakteriyemilerde prognozu tahmin etmede başarıyla kullanılmıştır (152, 153). Liu ve ark. (154) tarafından Batı Çin Hastanesi’de 2009-2013 yıllarında yatan ve MDR *Acinetobacter* bakteriyemisi ile 30 günlük mortalite için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PBS’nin 4 ve üzerinde gelmesinin mortaliteyi 2.19 kat arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde PBS’nin mortalite için risk faktörü olduğunu göstermiş olsak da, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PBS’yi mortalite için risk faktörü olarak saptamadık. Çalışmanın yapıldığı Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ’de hastaların çoğuna genelde mekanik ventilasyon uygulanması

ve hastaların bilinç durumlarının genellikle kötü olması, çalışmamızdaki PBS değerlerini etkilemiş olabilir. PBS'nin APACHE II skorlamasıyla birlikte değerlendirildiği ve daha geniş hasta gruplarının dahil olduğu prospektif çalışmaların, *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda PBS ile mortalite ilişkisini belirlemede daha yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Metan ve ark. (120) tarafından MDR *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda 14 günlük mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmanın tek değişkenli analizinde karbapenem direnci, ampirik tedavinin uygun olmaması ve septik şok mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise DM, karbapenem direnci ve septik şok mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Hastalarda TPN kullanımı her iki analizde de mortalite için risk faktörü saptanmamıştır. Huang ve ark. (147) tarafından karbapenem dirençli *A. baumannii* bakteriyemisi olan hastalarda bakteriyemi ve 14 günlük mortalite için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada TPN kullanımının karbapenem dirençli *A. baumannii* bakteriyemisi riskini 3.06 kat arttırdığı saptanırken, TPN kullanımının mortaliteyle ilişkisi gösterilememiştir. Aynı çalışmada mortalite için risk faktörlerini incelemek için yapılan tek değişkenli analizde karbapenem direnci, ampirik tedavinin uygun olmaması, APACHE II skorunun 20'nin üzerinde olması, altta yatan hastalıklardan sadece hematolojik malignite ve septik şokun mortalite için risk faktörü olduğu bildirilirken; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise ampirik tedavinin uygun olmamasının mortalite riskini 2.15 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ampirik tedavinin uygun olmamasını mortalite için risk faktörü olarak bulduk. Nutrisyon parametresini ise tek değişkenli analizde mortalite için risk faktörü olarak bulduk ancak modele uymadığından dolayı bu parametreyi çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendiremedik. Ayrıca çalışmamızda HT'yi *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda 30 günlük mortalite için risk faktörü olarak bulduk; ancak yaptığımız literatür taramasında bakteriyemili hastalarda HT'nin mortalite için risk faktörü olduğuna dair herhangi bir bilgi bulamadık.

Kim ve ark. (155) tarafından *S.marcescens* bakteriyemisi olan hastalarda mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı ve 98 olgunun dahil edildiği çalışmada

ölen 22 kişinin serum albümin düzeyi ortancası (çeyrekler arası aralık) 2,7 (2,0-4,1) g/dl iken, sağ kalan 76 kişinin serum albümin düzeyi ortancası 3,2 (2,1-4,4) g/dl olarak belirlendi. Çalışmanın çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastaların bazal albümin düzeyindeki 1 g/dl'lik artışın 28 günlük mortaliteyi %79,4 oranında azalttığı gösterilmiştir (Serum albümin düzeyi için OR:0,206; %95 GA: 0,044-0,960; p=0,040). Bizim çalışmamızda da vaka grubunda bakteriyemi sonrası ilk 30 günde ölen hastalarda ortalama serum albümin düzeyini $2,32 \pm 0,50$ g/dl, sağ kalanlarda ise $2,57 \pm 0,44$ g/dl olarak bulduk. Literatürde kritik hastalarda hipoalbümineminin mortaliteyle ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (156, 157). Çalışmamızda vaka grubunda bakteriyemi sonrası 30 günde hem ölen hem de sağ kalan hastalardaki ortalama serum albümin düzeyleri, normal sınır olan 3.5 g/dl'nin altındaydı. Bu durumun önemli nedenlerinden birisi albüminin bir negatif akut faz reaktanı olması olabilir. Serum albümin düzeyinin uzun süre düşük kalmasına izin verilmeyerek, seçilmiş hasta gruplarında albümin replasmanı denenebilir. Konuyla ilgili daha fazla sayıda hastayla ve serum albümin düzeyinin cut-off değerinin belirlendiği prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acinetobacter bakteriyemisi özellikle YBÜ’de görülen ve mortalitesi oldukça yüksek olabilen bir enfeksiyon çeşididir. *Acinetobacter* türlerinin kısa sürede pek çok antibiyotiğe direnç geliştirebilmesi, tedavi seçeneklerinin oldukça sınırlı olmasına yol açmaktadır. Ayrıca bu mikroorganizmaların dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesi ve hastadan hastaya kolayca yayılabilmesi enfeksiyonun kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım’da yatan ve hastane kaynaklı *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda bakteriyemi ve mortalite için risk faktörleri araştırılmıştır.

Tüm *Acinetobacter* türlerinde çoklu ilaç direnci oranı %90,2 iken, *A. baumannii* suşlarında bu oran %97,8 olarak saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde üreme öncesi karbapenem kullanımı ve göğüs tüpü *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Vaka grubunda bakteriyemi sonrası 30 günlük mortalite için risk faktörleri değerlendirilmiş ve tek değişkenli analiz sonucunda endotrakeal entübasyon, PBS, TPN, ampirik tedavinin uygun olmaması ve HT mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda ise HT, ampirik tedavinin uygun olmaması ve albümin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter* bakteriyemisi ve mortalite için risk faktörlerinin daha doğru analiz edilebilmesi için daha fazla sayıda hastayla ve prospektif çalışmalar planlanmalıdır.

Acinetobacter enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasının ekip çalışması gerektirdiği unutulmamalıdır. Tüm sağlık personelinin başta el yıkama olmak üzere enfeksiyon kontrol prosedürlerine uyumunun denetlenmesi ve konuyla ilgili rutin eğitimlerin düzenlenmesi önem arz etmektedir. Ayrıca enfeksiyon etkiyle direnç profilini öngörebilmek ve uygun ampirik tedaviyi gecikmeden başlayabilmek için her hastanenin kendine özel sürveyans programları oluşturması ve düzenli olarak güncellemesi gerekmektedir.

Sonuç olarak *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı hastanede yatış süresi ve tedavi maliyeti artmaktadır. Hastalara yapılan tüm invaziv girişimlerin endikasyonu gözden geçirilmeli, mümkünse alternatif non-invaziv yöntemler tercih edilmelidir. İnvaziv işlem gerektiği durumlarda ise invaziv aracın en kısa sürede sonlandırılması

planlanmalı ve kateterlerde bakımın ihmal edilmemesi gerekmektedir. Başta karbapenemler olmak üzere tüm antibiyotiklerin ampirik kullanımı öncesinde hastane sürveyans verilerinden mutlaka faydalanılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396-407.
2. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(6):848-54.
3. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(2):479-96.
4. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1421-8.
5. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):320-5.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
7. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):692-9.
8. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):775-80.
9. Bergogne-Berezin E, Towner K. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews*. 1996;9(2):148.

10. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(12):939-51.
11. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-82.
12. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):690-7.
13. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271-81.
14. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004;25(8):646-9.
15. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):868-73.
16. Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J*. 2005;35(10):599-603.
17. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):939-46.
18. Wareham D, Bean D, Khanna P, Hennessy E, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2008;27(7):607.
19. Shih M-J, Lee N-Y, Lee H-C, Chang C-M, Wu C-J, Chen P-L, et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41(2):118-23.

20. Tsai H-T, Wang J-T, Chen C-J, Chang S-C. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;62(3):298-305.
21. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):471-5.
22. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Critical care*. 2007;11(3):134.
23. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):355-63.
24. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):219-26.
25. Phillips M. *Acinetobacter Species*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th Edition. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 2552-2558.
26. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter spp.*: an overview. *Microbes Environ*. 2011;26(2):101-12.
27. Esen N. *Acinetobacter* ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İç: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1916-1923.
28. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol*. 1993;279(4):544-52.
29. Falagas ME, Karveli EA, Siempos, II, Vardakas KZ. *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol Infect*. 2008;136(8):1009-19.

30. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1998;2:88-93.
31. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Lett Appl Microbiol*. 2005;41(5):375-8.
32. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1394-7.
33. Houang ET, Sormunen RT, Lai L, Chan CY, Leong AS. Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter lwoffii*. *J Clin Pathol*. 1998;51(10):786-8.
34. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1938-41.
35. Chu YW, Leung CM, Houang ET, Ng KC, Leung CB, Leung HY, et al. Skin carriage of acinetobacters in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):2962-7.
36. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(4):284-95.
37. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2002;23(5):261-7.
38. Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 1999;42(3):201-4.
39. Asik G. [Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(2):371-80.
40. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, MacDonald U, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infection and immunity*. 2010;78(9):3993-4000.

41. Leone S, Molinaro A, Alfieri F, Cafaro V, Lanzetta R, Di Donato A, et al. The biofilm matrix of *Pseudomonas* sp. OX1 grown on phenol is mainly constituted by alginate oligosaccharides. *Carbohydrate research*. 2006;341(14):2456-61.
42. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol*. 2009;4(3):273-8.
43. Rodriguez-Bano J, Marti S, Soto S, Fernandez-Cuenca F, Cisneros JM, Pachon J, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(3):276-8.
44. Dorsey CW, Beglin MS, Actis LA. Detection and analysis of iron uptake components expressed by *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2003;41(9):4188-93.
45. Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y, Funahashi T, Nakao H, Narimatsu S, et al. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology*. 2004;150(Pt 8):2587-97.
46. Altunçekiç A. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin mikrobiyolojisi direnç mekanizmaları ve çoklu dirençli suşlarda tedavi. İç: Arman D, Ünal S eds. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar*. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. s: 123-136.
47. Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet*. 2001;35(1):439-68.
48. Bhargava N, Sharma P, Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36(4):349-60.
49. Towner K. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp.: Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *Journal of Medical Microbiology*. 1997;46(9):721-46.
50. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the meropenem

- yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) Program. *Journal of Chemotherapy*. 2007;19(6):650-7.
51. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogulnc D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother*. 2009;21(4):383-9.
 52. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Emergence and widespread dissemination of OXA-23,-24/40 and-58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;63(1):55-9.
 53. Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(2):185-92.
 54. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> [15/11/17].
 55. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):772-4.
 56. Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(11):4479-81.
 57. Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(6):980-2.
 58. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(7):1121-2.

59. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 12):1619-29.
60. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
61. 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(1):7-15.
62. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(2):106-19.
63. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):874-9.
64. Bacakoglu F, Korkmaz Ekren P, Tasbakan MS, Basarik B, Pullukcu H, Aydemir S, et al. [Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in respiratory intensive care unit]. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43(4):575-85.
65. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Hyong Kim T, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):224-8.
66. Alp E, Yerer M, Kocagöz S, Metan G, Esel D, Gürol Y, et al. The risk factors and spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intubated patients in a medical intensive care unit. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2009;39(5):761-9.
67. Perez F, Hujer AM, Hulten EA, Fishbain J, Hujer KM, Aron D, et al. Antibiotic resistance determinants in *Acinetobacter* spp and clinical outcomes in patients from a major military treatment facility. *Am J Infect Control*. 2010;38(1):63-5.

68. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gacar G, Torol S, Karadenizli A, et al. High prevalence of OXA-51-type class D β -lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(3):537-42.
69. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(4):351-3.
70. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, et al. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1214-22.
71. Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y. Nosocomial transmission of CTX-M-2 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9):3978-84.
72. Zhao WH, Hu ZQ. *Acinetobacter*: a potential reservoir and dispenser for beta-lactamases. *Crit Rev Microbiol*. 2012;38(1):30-51.
73. Türk Dağı H, Kuş H, Keyik Ş, Arslan U, Tuncer İ, Fındık D. Karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Ankem Derg*. 2012;26(4):187-92.
74. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young H-K. Sequence Analysis of ARI-1, a Novel OXA β -Lactamase, Responsible for Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(1):196-9.
75. Spencer R. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1996;15(4):281-5.
76. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3471-84.
77. Taneja N, Singh G, Singh M, Sharma M. Emergence of tigecycline & colistin resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with complicated urinary tract infections in north India. *Indian J Med Res*. 2011;133(6):681-4.

78. Pasteran F, Rapoport M, Petroni A, Faccone D, Corso A, Galas M, et al. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* Strains in the Americas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3222-4.
79. Chau SL, Chu YW, Houang ET. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(10):4054-5.
80. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(1):12-26.
81. Arda B. Ventilatörle İlişkili Pnömoni: Etkenler ve Laboratuvar Tanı. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2012;10(2):84-9.
82. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial *Acinetobacter pneumonia*. *Respirology.* 2007;12(6):787-91.
83. Garner JS. The CDC Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1993;21(3):160-2.
84. Pittet D, Davis CS, Li N, Wenzel RP. Identifying the hospitalized patient at risk for nosocomial bloodstream infection: a population-based study. *Proceedings of the Association of American Physicians.* 1997;109(1):58-67.
85. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):713-9.
86. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infection.* 2002;8(11):687-93.
87. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):143-50.
88. Krol V, Hamid NS, Cunha BA. Neurosurgically related nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis: report of two cases and literature review. *J Hosp Infect.* 2009;71(2):176-80.

89. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):146-54.
90. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect*. 2007;66(1):71-8.
91. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;14(5):1145-8.
92. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA, Jr. *Acinetobacter* peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *South Med J*. 1991;84(5):607-10.
93. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):79-84.
94. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, Jullangkoon M. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3441-4.
95. Saelim W, Santimaleworagun W, Thunyaharn S, Changpradub D, Juntanawiwat P. Pharmacodynamic profiling of optimal sulbactam regimens against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* for critically ill patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2018;8(1):14.
96. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(6):502-6.
97. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(4):306-13.
98. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(16):2319-36.

99. Dizbay M, Çağlar Ö, Arman D. Ventilatörle ilişkili pnömoni etkenlerinde çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında sefoperazon-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonunun invitro sinerjistik etki. *Ankem Derg.* 2008;22:28-31.
100. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Pena C, Montero A, Dominguez MA, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):697-700.
101. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Efficacy of colistin versus β -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2002;46(6):1946-52.
102. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5(1):10.
103. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(2):105-14.
104. Aydemir H, Celebi G, Piskin N, Oztoprak N, Keskin AS, Aktas E, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(1):66-71.
105. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):939-47.
106. Karabay O, Yahyaoglu M, Ogutlu A, Sandikci O, Tuna N, Ceylan S. [Factors associated with mortality in *Acinetobacter baumannii* infected intensive care unit patients]. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(2):335-7.

107. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(8):1254-63.
108. Aygun G, Demirkiran O, Utku T, Mete B, Urkmez S, Yilmaz M, et al. Environmental contamination during a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2002;52(4):259-62.
109. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;56(2):106-10.
110. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
111. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32.
112. Erbay A, Idil A, Gozel MG, Mumcuoglu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):575-9.
113. Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, Zhao X, Gao C, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes for Patients With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2943.
114. Aydemir B. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Mortalitenin Değerlendirilmesi. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce, 2016.
115. Dünmez Ö. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatmakta Olan Hastalarda *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyon ve Kolonizasyonlarının Retrospektif Karşılaştırılması. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, 2014.

116. Tünay H. Hastane Kaynaklı Pan Drug Resistant Acinetobacter Baumannii Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Araştırılması. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon, 2012.
117. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med.* 2011;15(2):96-101.
118. Sheng W-H, Liao C-H, Lauderdale T-L, Ko W-C, Chen Y-S, Liu J-W, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(9):e764-e9.
119. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, et al. Risk factors for multi-drug resistant Acinetobacter baumannii bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):228.
120. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant Acinetobacter bacteraemia. *Eur J Intern Med.* 2009;20(5):540-4.
121. Bitik B. Acinetobacter Bakteriyemisi Olan Hastalarda Risk Faktörlerinin ve İzolatların Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Araştırılması. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2010.
122. Elmaslar Mert HT. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Acinetobacter Subspecies Enfeksiyonları ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, 2013.
123. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine.* 1995;74(6):340-9.
124. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of

- Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(5):1681-8.
125. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 2(Supplement_2):S65-71.
 126. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MSG. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(4):453-7.
 127. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, Korten V, Quintana A, Laeuffer JM, et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1070-8.
 128. Gilad J, Eskira S, Riesenber K, Schlaeffer F, Hyam E, Borer A, editors. Emergence of nosocomial colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005.
 129. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1295-303.
 130. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):790-6.
 131. Ucar M, Kutlu M, Kaleli I. Risk Factors for Bloodstream Infections Due to *Acinetobacter* spp.: A Prospective Case-Control Study. *KLIMIK JOURNAL*. 2015;28(3):103-7.
 132. Baran G, Erbay A, Bodur H, Onguru P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):16-21.
 133. Grupper M, Sprecher H, Mashlach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):293-8.

134. Erbay A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hastaneden Edinilmiş *Acinetobacter Baumannii* Bakteriyemilerinde Fatalite Hızı ve İlgili Risk Etmenleri. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2009.
135. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012;27(5):471-5.
136. Elmas Dal Ş. Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Nozokomiyal Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter* Enfeksiyonlarındaki Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve İzolatların Genotiplendirilmesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, 2013.
137. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2015;38:32-5.
138. Aygencel G. Mortality Risk Factors of *Acinetobacter baumannii* Infections in a Medical Intensive Care Unit: A 2-Year Survey. *Flora derg* 2011;16(1):23-31.
139. Henig O, Weber G, Hoshen MB, Paul M, German L, Neuberger A, et al. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(10):2063-8.
140. Avkan-Oguz V, Ozkardesler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, et al., editors. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 2013: Elsevier.
141. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2000;6(1):54-61.
142. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Awali RA, Doshi H, Chalana I, et al. Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to

- Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(8):4630-5.
143. Carrilho CM, Grion CM, Bonametti AM, Medeiros EA, Matsuo T. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(3):339-44.
 144. Thurn J, Crossley K, Gerds A, Maki M, Johnson J. Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection.* 1990;15(3):203-17.
 145. Yin T, Chiang MC, Liaw JJ, Kuo SC, Chen TL, Katherine Wang KW. Clinical characteristics of Acinetobacter baumannii complex bacteremia in patients receiving total parenteral nutrition. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(3):102-8.
 146. Huang L, Chen TL, Lee YT, Lee MH, Kuo SC, Yu KW, et al. Risk factors for imipenem-nonsusceptible Acinetobacter nosocomialis bloodstream infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(4):311-7.
 147. Huang ST, Chiang MC, Kuo SC, Lee YT, Chiang TH, Yang SP, et al. Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45(5):356-62.
 148. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos, II. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006;10(2):R48.
 149. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, et al. The significance of Acinetobacter baumannii bacteraemia compared with Klebsiella pneumoniae bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect.* 2006;64(3):282-7.
 150. Alp E, Esel D, Yildiz O, Voss A, Melchers W, Doganay M. Genotypic analysis of Acinetobacter bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(5):335-40.
 151. Ürün H. Yoğun Bakım Ünitelerinde Acinetobacter Baumannii Enfeksiyonları: Epidemiyolojik, Klinik ve Mortaliteyi Etkileyen Özelliklerinin Retrospektif

Değerlendirilmesi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 2013.

152. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):585-90.
153. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* 1989;87(5):540-6.
154. Liu Q, Li W, Du X, Li W, Zhong T, Tang Y, et al. Risk and Prognostic Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Complex Bacteremia: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital of West China. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130701.
155. Kim SB, Jeon YD, Kim JH, Kim JK, Ann HW, Choi H, et al. Risk factors for mortality in patients with *Serratia marcescens* bacteremia. *Yonsei Med J.* 2015;56(2):348-54.
156. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Archives of internal medicine.* 1992;152(1):125-30.
157. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention?: a meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of surgery.* 2003;237(3):319.

