

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
KOLONİZASYON VE İNFEKSİYON GELİŞİMİNE YOL AÇAN  
RİSK FAKTÖRLERİ İLE BULAŞMA YOLLARI VE  
DİNAMİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA**

**2012**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
KOLONİZASYON VE İNFEKSİYON GELİŞİMİNE YOL AÇAN  
RİSK FAKTÖRLERİ İLE BULAŞMA YOLLARI VE  
DİNAMİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**  
**olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Murat AKOVA**

**ANKARA**  
**2012**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında her aşamada bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat Akova'ya, çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Arzu Topeli İskit olmak üzere tüm İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi çalışanlarına, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Hakan Çakır'a, uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Serhat Ünal başta olmak üzere tüm eğitmenlerime ve arkadaşlarıma, hayat arkadaşım, eşim Burcu Kızıarslanoğlu'na ve hayatım boyunca hep yanımda olup maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen annem Sevim Kızıarslanoğlu ve babam Ömer Hulki Kızıarslanoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**KIZILARSLANOĞLU MC. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ACINETOBACTER BAUMANNII KOLONİZASYON VE İNFEKSİYON GELİŞİMİNE YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ İLE BULAŞMA YOLLARI VE DİNAMİKLERİNİN BELİRLENMESİ. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ, ANKARA, 2012**

**Amaç:** YBÜ’de *Acinetobacter baumannii* bulaşma yollarının, kolonizasyon ile infeksiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** İç Hastalıkları YBÜ’de 4 ay süre ile yapılan prospektif kohort çalışmadır. Hastalardan, yakın çevresinden, telefon ve klavyeden, personel ellerinden periyodik kültür örnekleri alındı. *A.baumannii* kolonizasyonu olan örnekler tespit edildi. İnfeksiyon etkeni olduğu görülen örneklerle genotipleme ve PCR uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 59 hasta alındı. Alınan 1169 örnekten 48’inde (% 4,1) kolonizasyon tespit edildi. Hastaların % 37,2’sinde (22/59) kolonizasyon ve % 13,5’inde infeksiyon (8/59) saptandı. *A.baumannii* ile kolonize olan hastalarda fatalite hızı % 45,5 iken (10/22), infekte olan hastalarda % 25 (2/8) idi. APACHE II skoru (HR: 1.068, % 95 G.A: 1.016-1.121, p=0.009) ve kanser varlığı (HR: 4,971, % 95 G.A: 1.493-16.551, p=0.009) mortalite için, solunum yetmezliği (HR:2.720, % 95 G.A.: 1.087-6.804, p=0.032) kolonizasyon için, KOAH (HR: 11.569, % 95 G.A: 1.718-77.878, p=0.035) ve aminoglikozid kullanımı (HR: 26.919, % 95 G.A: 2.289-316.620, p=0.028) infeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Yakın çevrede kolonizasyon olması hastada kolonizasyon oluşmasını artırmaktaydı (OR:11,563, % 95 G.A: 1.249-107.067, p=0.018). Elde edilen 8 kökenden toplam 5 farklı klon olduğu görüldü. PCR sonuçlarına göre karbapenem direnci % 100 idi. Tüm örneklerde karbapenemaz OXA-51 üretimi mevcuttu.

**Sonuç:** *Acinetobacter* infeksiyon ve kolonizasyon gelişimini; KOAH, aminoglikozid kullanımı ve pulmoner yetmezlik artırmaktadır. Yakın çevresinde kolonizasyon oluşması hastada da kolonizasyonu artırmaktadır. *Acinetobacter’in* mortalite üzerine beklenenden daha az etkisi vardır.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, epidemiyoloji, hastane infeksiyonu, kolonizasyon, bulaş dinamikleri

## ABSTRACT

### **KIZILARSLANOGLU MC. TRANSMISSION ROUTES, TRANSMISSION DYNAMICS AND RISK FACTORS OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* INFECTION AND COLONIZATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT. HACETTEPE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, THESIS OF INTERNAL MEDICINE, ANKARA, 2012**

**Background:** Aim of this study is to evaluate transmission routes, dynamics and risk factors of *Acinetobacter baumannii* infections and colonization.

**Material and methods:** This is a prospective cohort study which was done in the Internal Medicine ICU for 4 months. The cultures were periodically collected from the patients, patients' beds, tables, pumps, telephones, keyboards and hands of staff's, doctors' and nurses'. Colonization of *A.baumannii* was detected. Genotyping and PCR were applied to all of the samples which caused infections.

**Results:** Fifty nine patients were included and 1,169 samples were collected, 48 of them were colonized with *A.baumannii* (4.1% of all samples). Colonization and infection rates were 37.2% (22/59) and 13.5% (8/59) and the fatality rates of the patients colonized and infected with *A.baumannii* were 45.5% (10/22) and 25% (2/8), respectively. APACHE II score (HR: 1.068, %95 CI: 1.016-1.121, p=0.009) and cancer (HR: 4,971, 95% CI: 1.493-16.551, p=0.009) were independently risk factors for mortality. Respiratory failure (HR:2.720, 95% CI.: 1.087-6.804, p=0.032) was independently risk factor for colonization. COPD (HR: 11.569, 95% CI: 1.718-77.878, p=0.035) and use of aminoglycosides (HR: 26.919, 95% CI: 2.289-316.620, p=0.028) were independently risk factors for infection. Colonization in the patients' surrounding environment with *A. baumannii* increased the risk of patients' colonization (OR:11.563, 95% CI: 1.249-107.067, p=0.018). Five different *A.baumannii* clones were detected. Carbapenem resistance was 100%. All of the samples had OXA-51 carbapenemase production.

**Conclusion:** This study showed that the risk factors for developing *A. baumannii* infection and colonization are COPD, use of aminoglycosides, and respiratory failure, and colonization in the patients' surrounding environment with *A. baumannii* increases the risk of patients' colonization, and the effect of *A. baumannii* on mortality is less than expected.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, epidemiology, nosocomial infection, colonization, transmission dynamics

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mikroorganizmanın Genel Özellikleri	2
2.2. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Patobiyolojisi	4
2.3. <i>Acinetobacter</i> Tiplendirilmesinde Kullanılan Moleküler Yöntemler	8
2.4. <i>Acinetobacter</i> ile Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonların Tipleri ve Risk Faktörleri	10
2.5. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Tedavisi	13
2.6. Direnç Sorununun Klinik Boyutu	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hastalar ve Veriler	21
3.2. İstatistiksel Analiz	24
3.3. Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	26
4.1. Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri	26
4.2. Risk faktörlerin Mortalite Gruplarına Göre Özellikleri	30
4.3. Toplanan Örnek Sayısı ve <i>Acinetobacter baumannii</i> Oranları	32
4.4. Mortalitenin Öngördürücüleri	39
4.5. APACHE II Skorunun Kestirim Değeri	42
4.6. <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonu Geçiren Hastaların Özellikleri	44
4.7. <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonu Geçiren Hastalardan Tespit Edilen Örneklerle Yapılan PFGE ve PCR Sonuçları	47

	<b><u>Sayfa no:</u></b>
<b>4.8. Kolonizasyon Oluşmasının Öngördürücüleri</b>	<b>52</b>
<b>4.9. <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonunun Oluşmasının Öngördürücüleri</b>	<b>54</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**APACHE II:** Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (‘*Acute Physiological and Chronic Health Evaluation*’)

**ARDS:** Akut Respiratuvar Yetmezlik Sendromu (‘*Acute Respiratory Distress Syndrome*’)

**BAL:** Bronkoalveolar Lavaj

**CDC:** Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (‘*Centers for Disease Control and Prevention*’)

**CI:** Güven Aralığı (‘*Confidence Interval*’)

**COPD:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (‘*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*’)

**CRP:** C Reaktif Protein

**DM:** Diabetes Mellitus

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**DTA:** Derin Trakeal Aspirasyon

**GA:** Güven Aralığı

**HR:** Hazard Oranı (‘*Hazard Ratio*’)

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**KRB:** Karbapenem

**MDR:** Çoklu ilaç Direnci (‘*Multiple Drug Resistance*’)

**NHSN:** ‘*National Healthcare Safety Network*’

**NNISS:** Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Surveyans Sistemi (‘*National Nosocomial Infection Surveillance Study*’)

**OMP:** Dış Membran Proteini (‘*Outer Membrane Protein*’)

**OR:** Odds Oranı (‘*Odds Ratio*’)

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu (‘*Polimerase Chain Reaction*’)

**PFGE:** ‘*Pulse Field Gel Electrophoresis*’

**PİPTAZ:** Piperasilin Tazobaktam

**SAM:** Sulbaktam Ampisilin

**SEF:** Sefalosporin

**SOFA:** Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi (*'Sepsis-related Organ Failure Assessment'*)

**SPSS:** *'Statistical Package for Social Sciences'*

**SVO:** Serebrovasküler Olay

**TPN:** Total Parenteral Nutrisyon

**VİP:** Ventilatör ilişkili Pnömoni

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

## ŞEKİLLER

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa numarası</u>
Şekil 3.1.1. Alınan Örneklerin İşlenme Süreci	22
Şekil 4.3.1. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi'ne Yatış Günlerine Göre, Alınan Örneklerde Saptanan Kolonizasyon Yüzdeleri.	34
Şekil 4.3.2. Aylara Göre Kolonizasyon Yüzdesinin Değişimi	35
Şekil 4.3.3. İnfeksiyon Geçiren Hastaların Mortalitesi	38
Şekil 4.4.1. Malignite Gelişiminin (Kırmızı Çizgili Eğri) Sağ Kalıma Etkisi	41
Şekil 4.5.1. Ölüm Riskini Öngörmede APACHE II Skoru İçin ROC Analizi	42
Şekil 4.5.2. Ölüm Riskini Öngörmede APACHE II Skoru İçin Kestirim Değeri	43
Şekil 4.6.1 Klinik Olarak <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonu Olan Hastaların Örneklerinin Tespit Edildiği Bölgeler	46
Şekil 4.7.1. Hastane İnfeksiyonu Etkenlerinin PFGE Görüntüsü	48
Şekil 4.7.2. Farklı OXA Karbapenemazları Taşıyan Suşlardan Örnekler	51

## TABLOLAR

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa Numarası</u>
<b>Tablo 2.5.1:</b> Normal böbrek fonksiyonlu kişilerde <i>Acinetobacter</i> infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları	13
<b>Tablo 3.1.1.</b> Örneklerin Alınma Günlerini Gösteren Çizelge	21
<b>Tablo 4.1.1.</b> Hastaların Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı-1	28
<b>Tablo 4.1.2.</b> Hastaların Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı-2	29
<b>Tablo 4.2.1.</b> Mortalite ile Risk Faktörlerin ilişkisi	31
<b>Tablo 4.3.1.</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> Kolonizasyonları	33
<b>Tablo 4.3.2.</b> İnfeksiyon ve Kolonizasyonların Mortalite ile İlişkinin İncelenmesi	36
<b>Tablo 4.3.3.</b> Kolonizasyon Gelişiminin <i>Acinetobacter baumannii</i> İnfeksiyonu ile İlişkisi	36
<b>Tablo 4.3.4.</b> Canlı ve Cansız Yüzeylerde Kolonizasyon Gelişiminin İlişkisi	37
<b>Tablo 4.3.5.</b> Yatışta Herhangi Bir İnfeksiyon Olmasının Mortalite İle İlişkisi	38
<b>Tablo 4.4.1.</b> Tek Değişkenli Sağkalım Analizinde Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi	40
<b>Tablo 4.4.2.</b> Çok Değişkenli Sağkalım Analizinde Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi	41
<b>Tablo 4.6.1.</b> İnfeksiyon Geçiren Hastaların Kolonizasyon ile İnfeksiyon Bölgeleri ve Tarihleri	45

<b><u>Tablo no</u></b>	<b><u>Sayfa Numarası</u></b>
<b>Tablo 4.7.1.</b> İnfeksiyon Etkeni Olarak Saptanan 8 Kökene Ait PFGE Analizi Sonucunda Elde Edilen ve Tenover Kriterleri Kullanılarak Saptanan Klonal İlişki	47
<b>Tablo 4.7.2.</b> <i>A. baumannii</i> Kökenlerinde OXA Grubu Karbapenemaz Enzimlerinin Dağılımı	49
<b>Tablo 4.7.3.</b> OXA Benzeri Beta Laktamaz Enzimleri İçin Primer Dizileri	50
<b>Tablo 4.8.1.</b> Tek Değişkenli Sağ Kalım Analizinde Kolonizasyonu Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi	53
<b>Tablo 4.8.2.</b> Kolonizasyonu Etkileyen Risk Faktörü	54
<b>Tablo 4.9.1.</b> Tek Değişkenli Sağ Kalım Analizinde <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonu Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi	55
<b>Tablo 4.9.2.</b> Çok Değişkenli Sağ Kalım Analizinde <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonu Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi	56

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Acinetobacter baumannii*, toplum kökenli ve hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi artmıştır. Çoklu ilaç direnci kazanmasıyla birlikte tedavisi de zorlaşmıştır. *Acinetobacter* infeksiyonları, ülkemizde özellikle YBÜ’de önemli bir sorundur (1). Ülkemizde *A. baumannii* infeksiyonlarının yaygınlığı açısından önemli sonuçlar rapor edilmiştir (1-6) ve hastane infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar içinde önde gelenlerden biridir (7).

*Acinetobacter baumannii* infeksiyonları son yıllarda gelişmiş ülkelerden de bildirilmektedir (8, 9). Gelişmiş ülkelerde 1990’ların başında daha az sorun olurken (10), giderek tüm dünyada YBÜ’lerinde daha yaygın hale gelmiştir (10-12). Yoğun bakım ünitelerindeki salgınları tek klon kaynaklı ya da birden fazla klon kaynaklı olabilmektedir (12, 13). Klinik izolatları birden fazla antibiyotiğe dirençlidirler. Bu durum tedavi açısından ciddi bir sorun yaratmaktadırlar (14). *Acinetobacter baumannii*, hastane ortamında uzun süre canlılığını koruyabilme özelliğine sahip bir bakteri olduğundan, infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve çevresel kontaminasyonun bulaşma dinamiklerinin rolünün anlaşılması daha da önem kazanmaktadır, ancak bu alandaki bilginin ayrıntılarının bilinmesine ihtiyaç bulunmaktadır (1, 15).

*Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının varlığı yeni halk sağlığı önlemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (16). Bu infeksiyonun YBÜ’lerinde bulaşma dinamikleri yeni bilgilerin ışığında belirlendikten sonra infeksiyon kontrol önlemleri tanımlanmalıdır (12). Bu çalışmada, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde *A. baumannii* infeksiyonlarının bulaşma yollarının, risk faktörlerinin belirlenmesi ve moleküler epidemiyolojik yöntemlerle gösterilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mikroorganizmanın Genel Özellikleri

*Acinetobacter*, aerobik, hareketsiz, non-fermentatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif Gram-negatif bir kokobasildir (17). Standart kültürlerde kolaylıkla izole edilebilmektedir. *Pseudomonas*, *Neisseria* ve *Moraxella* gibi diğer Gram-negatif organizmalardan oksidaz negatif olması ile ayırt edilebilir. Boyanma özelliğinden dolayı Gram-negatif veya Gram -pozitif kok olarak görülebilir. Bu cins ilk olarak *Neisseriaceae* ailesinde kabul edilirken, günümüzde *Moraxellaceae* ailesinde yer aldığı kabul edilmektedir.

Morfolojik özellikleri mikroorganizmanın üreme fazına göre değişkenlik göstermektedir. Seçici olmayan agarda sabit üreme fazında kokobasil formu baskın iken, sıvı besi yerinde erken üreme döneminde veya hücre duvarına aktif antibiyotikleri içeren plaklarda sıklıkla basil formunda izlenir. Normal laboratuvar ortamında 20°-30°C'de ürer. Kanlı agarda 37°C'de inkübe edildiğinde düzgün yüzeyli, mukoid, gri-beyaz koloniler oluşturmaktadır. Şimdiye kadar DNA hibridizasyon yöntemi ile 30'dan fazla *Acinetobacter* türü tanımlanmıştır (18). Doğada tespit edilmekle beraber türlerin çoğu insanda hastalık yapmamaktadır (19).

Klinik çalışmalarda en çok bildirilen *Acinetobacter* türleri, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*'dir. Glukozu okside eden, hemolitik olmayan suşların birçoğu *A. baumannii*, glukoz negatif hemolitik olmayanlar *A. lwoffii*, hemolitik olanlar ise *A. haemolyticus* olarak tanımlanmıştır. Fenotipik testlerle *Acinetobacter* türlerinin net olarak ayrımı mümkün olmadığı için genomik tür 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 ve 13TU, *A. baumannii-calcoaceticus* kompleksi (ABC) olarak adlandırılmıştır (20). En son tanımlanan ve fırsatçı infeksiyonlara neden olduğu tespit edilen *Acinetobacter* türü ise *A. junii* adında bir mikroorganizmadır (21).

*Acinetobacter* türlerinin hastane ortamında ve insanlarda sağ kalım yeteneği MDR özelliği kazanmasına bağlıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve empirik olarak kullanımı dirençli olan suşların artmasına neden olan bir faktördür. Plazmid, integron ve transpozonlarla ilişkili kazanılmış genetik materyal, doğal transformasyon ve mikroorganizmanın intrinsik direnci çoklu antibiyotik direncinde rol oynamaktadır.

Direnç mekanizmaları, antibiyotikler üzerinde etki eden enzimler, dış membrandaki porin ekspresyonunda azalma, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler, efluks pompaları ve DNA giraz ve topoizomerez IV mutasyonları olarak sayılabilir. *A. baumannii*, ampisilin, amoksisilin ve birinci jenerasyon sefalosporinlere doğal olarak dirençlidir (22). AmpC sefalosporinaz, OXA beta-laktamaz, metallo beta-laktamaz üretimi en sık karşılaşılan direnç mekanizmalarıdır (23).

AmpC sefalosporinazlar, kromozomal olarak kodlanan enzimlerdir. Seftazidim ve diğer geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı gelişen dirençten sorumludur. OXA türü beta-laktamaz, karbapenem direncinden sorumlu temel faktördür. OXA-23 ve OXA-58 sıklıkla izole edilen karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlardır. Serin ve metallo-beta-laktamazlar da, karbapenem direncinde rol oynamaktadırlar. *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci, aminoglikozid modifiye edici enzim aracılığı ile olmaktadır. Adenilize edici, fosforile edici ve asetile edici üç enzim türü de *Acinetobacter*'de tanımlanmıştır.

*Acinetobacter baumannii*, toprak, bitkiler, su gibi doğal ortamlardan, hayvanlardan ve artropodlardan izole edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, taze meyve ve sebzelerde %17 oranında *Acinetobacter* türlerine rastlanmıştır. İnsanda *Acinetobacter* türlerinin varlığı her zaman infeksiyonu göstermemektedir. *Acinetobacter* türleri, normal deri florasında bulunmaktadır. *Acinetobacter*, insan örneklerinden ikinci en sık izole edilen non-fermentatif grup bakteridir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı erkek bireylerin ¼'ünde deride *Acinetobacter* taşıyıcılığı görülmüştür (24). Taşıyıcılık özellikle nemli bölgeler olan aksilla, inguinal bölge ve parmak aralarında sıktır. Hastane personelinde el deri florasında taşıyıcılık oranı %3-23 olarak saptanmıştır. Deri hasarı olmayan bireylerde bu taşıyıcılık geçicidir (25).

Hastaneye yatan hastalarda solunum yolları hem infeksiyon hem de kolonizasyon açısından en önemli yerleşim yeridir. Burun, nazofarinks ve trakeotomi bölgesinde de kolonizasyona rastlanmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında hastalarda *Acinetobacter* kolonizasyonu artmaktadır. Ayrıca yoğun bakım hastalarında gastrointestinal sistem kolonizasyonu % 41 oranında görülmektedir (26).

Hastane mobilya ve ekipmanları da *Acinetobacter* türleri için ikincil rezervuar olabilir. Salgınlarda birçok alette kontaminasyon tespit edilmiştir. Bu ekipmanlar,



infüzyon pompaları, bandajlar, vakum aletleri, duş başlıkları ve musluklar, resüsitasyon ekipmanları, masa, komodin, ventilatör, paslanmaz çelik sandelye, yastık, minder, nemlendirici, yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter ve transduser, distile su, idrar torbası olarak sayılabilir (11).

Hastane ortamının kontaminasyonu enfeksiyonun yayılımı açısından önemlidir. Bu nedenle enfeksiyonun önlenmesi açısından temas izolasyonu, hem çalışanların kolonizasyonunun hem de ortamın kontaminasyonunun önlenmesinde etkilidir (27). Ayrıca hastane personelinin sık el yıkaması da el ile enfeksiyonun taşınmasını azaltmaktadır. Enfeksiyonun taşınmasında hastane personelinin enfekte birey ile teması yanında kontamine olmuş objelerle el temasının da önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. *Acinetobacter baumannii*'nin % 31 nemli ortamlarda ortalama 20 gün canlı kaldığı gösterilmiştir (28).

## **2.2. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Patobiyolojisi**

Amerika ve Avrupa'da Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların yaklaşık % 2-10'undan *A. baumannii* sorumlu tutulmaktadır (29). Enfeksiyonların çoğu hastane ve/veya bakım üniteleri kaynaklı olmaktadır. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları giderek artış göstermektedir. Daha çok immünkompromize hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır. En önemli risk faktörleri arasında mekanik ventilasyon, kateter, şant gibi invaziv işlemler, açık yaralar, uzun süreli hastanede yatış, antibiyotik kullanılması sayılmaktadır.

Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde bakteremi nedenleri arasında *A. baumannii* % 23,2 oranında görülmekte ve birinci sırada yer almaktadır ve kateter enfeksiyonlarında % 7,5 oranında, ventilatör ilişkili pnömonide % 29,2 oranında olduğu bildirilmektedir (7). Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi kayıtlarına göre *A. baumannii*, hastane genelinde 2009 yılında en sık rastlanan üçüncü nozokomiyal enfeksiyon etkenidir (% 6,36). Yoğun bakım ünitesinde ise ilk sırada yer almaktadır (% 25,4). *Acinetobacter*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyonların % 97,4'ünden *A. baumannii* sorumludur (27).

*Acinetobacter* enfeksiyonları geniş bir epidemiyolojiye sahiptir. Daha çok sıcak iklimlerde görülmektedir. Özellikle nemli ortamlarda yaşamaktadır. Tropikal iklimlerde, savaşlardan sonra, doğal afetlerden sonra ve hastane kaynaklı salgınlara

neden olabilmektedir (30-33). Suda ve toprakta yaşayabilmektedir. Yiyeceklerde ve artropodlarda tespit edilebilmektedir (32, 34, 35). İnsan vücudunda ciltte, yaralarda, solunum ve gastrointestinal sisteminde kolonize olabilmektedir (36). Bazı türleri kuru ortamlarda haftalarca yaşayabilmekte ve bu sayede hastanelerde kolayca bulaşabilmektedir (37, 38). Özellikle 1970'lerden sonra *Acinetobacter* infeksiyonları önemli bir nozokomiyal patojen olarak görülmeye başlamıştır (39). Nozokomiyal infeksiyonları daha çok yaz aylarında olmaktadır. CDC'nin 1987-1996 yılları arasında bildirdiği 3.447 *Acinetobacter* infeksiyonunun % 50'sinin temmuz-ekim ayları arasında gerçekleştiği görülmüştür (40).

Hastane kaynaklı *Acinetobacter* infeksiyonlarına ait bilgiler daha çok salgınları inceleyen verilerden elde edilmiştir (41). *Acinetobacter baumannii* infeksiyonları sıklıkla YBÜ'nde yatan, debilize hastalarda ve uzun süre bakım gerektiren ventilatör bağımlı hastalarda görülmektedir. Geçirilmiş cerrahi, santral vasküler kateterizasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme, 3. kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem tedavisi almış olmak diğer önemli risk faktörlerindedir (42-44). Yeni doğanlarda ise ek risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, total parantral nutrisyon (TPN) ve santral venöz kateterdir (45, 46).

Hastanelerde *Acinetobacter* salgınlarına neden olan en önemli etkenler; kontamine solunum sistemi cihazları ve ventilatörler, ellerinde kolonizasyonu olan hastane çalışanları ve infekte hastalardır (47, 48). Bir kez hastaneye *Acinetobacter* girdikten sonra seri veya aralıklı olarak MDR türlerle salgınlara neden olmaktadır. Endemik olarak hastanelerde bulunabilmektedir. Salgınlardan sonra görülen uzun süreli kolonizasyonlar endemisiteye neden olmaktadır. Bir çalışmada, infekte olan hastaların % 17'sinde 42 aya kadar süren kolonizasyon saptanmıştır (49).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Avrupa'da, Güney Amerika'da, Afrika'da, Asya'da ve Orta Doğu'da birçok hastanede birden oluşan salgınlar bildirilmektedir (50, 51). Örneğin; 2005 yılında Chicago bölgesinde en az beş hastanede 200'den fazla hastayı etkileyen OXA-40 karbapenemaz üreten *Acinetobacter* türü ile salgın olduğu bildirilmiştir (52). Birçok hastanede gelişebilen bu salgınlara neden olduğu tahmin edilen en önemli etkenlerin; hasta nakli, personellerin hastaneler arası geçişi, infekte yemekler ve ekipmanların olduğu düşünülmektedir.

*Acinetobacter* infeksiyonlarının prognozu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Mortaliteyi etkilemediğini gösteren çalışmalar olmakla beraber altta yatan ciddi hastalık varlığında mortalitenin yüksek olabileceğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (53). Mortalite için en önemli risk faktörleri; imipenem dirençli olma, yoğun bakım ünitesinde kalma, kadın cinsiyet, ileri yaş, pnömoni, diabetes mellitus ve septik şoktur (54, 55).

Toplum kökenli *Acinetobacter* infeksiyonları daha çok Avusturalya ve Asya'dan bildirilmektedir. Avusturalya'da *Acinetobacter* kaynaklı toplum kökenli pnömoniler daha çok muson yağmurları mevsiminde bildirilmektedir (30, 31). Kuzey Avusturalya'da ciddi toplum kökenli pnömonilerin yaklaşık % 10'unda nedenin *Acinetobacter baumannii* olduğu bildirilmektedir (56). Toplum kökenli infeksiyonlar genellikle farekste kolonize olan mikroorganizmanın neden olduğu agresif, fatal seyirli pnömonilerdir. Sigara kullanımı, KOAH, diyabet, alkolizm ve kanser bu duruma zemin hazırlayan en önemli risk faktörleridir (30, 31, 56). Toplum kökenli bakteriyemi vakaları da bildirilmektedir (31, 57). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum kökenli *Acinetobacter* infeksiyonları nadir görülmektedir (58). Bazı ülkelerde sık görülüyor olmasının nedeni tam açıklanamamakla birlikte mevsimsel özellikler ve nem oranının farklı olması bakteri kolonizasyonunu etkilediği düşünülmektedir.

Savaşlardan ve doğal afetlerden sonra da *Acinetobacter* salgınları görülebilmektedir. Kore savaşı, Vietnam savaşı, Irak ve Afganistan savaşlarından sonra bildirilen *Acinetobacter* infeksiyonları literatürde bulunmaktadır (59-62). Afganistan ve Irak'ta 2002-2004 yılları arasında askeri hastanelerde yaralanan toplam 85 askerde *A. baumannii* bakteriyemisi bildirilmiştir. Bu izolatların % 35'inin yalnızca imipenem'e duyarlı, %4'ünün de tüm ilaçlara dirençli olduğu görülmüştür. *Acinetobacter* yumuşak doku infeksiyonlarına da neden olmaktadır. Güneydoğu Asya'da 2004 yılında gerçekleşen tsunami felaketinden sonra yumuşak doku yaralaması ve kırık gelişen 17 hastanın % 20'sinin yarısında MDR *Acinetobacter* olduğu ve bu hastaların kanlarında ve solunum sekresyonlarında da *Acinetobacter* olduğu gösterilmiştir (63). Türkiye'de 1999 yılında gerçekleşen Marmara depreminden sonra o bölgedeki yoğun bakım ünitelerinde görülen *Acinetobacter* infeksiyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (64).

Moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla beraber *A. baumannii* konakçı hücreye dış membran proteinlerini kullanarak girmektedir. Burada en önemli role sahip olan protein OmpA'dır. Bu protein sayesinde epitelyal hücelere tutunmaktadır. Daha sonra konak hücrenin iskelet sistemi proteinlerinden olan aktin ve membran proteinleri sayesinde bakteri kuşatılmaktadır (65). Bir diğer bakteri dış membran proteini ise Omp38'dir. Bu protein sayesinde konakçı hücrenin mitokondrisine tutunabilmekte ve konakçı hücrenin apoptozisine neden olmaktadır. Mitokondriye tutunduktan sonra ortaya çıkan pro-apoptotik proteinlerle konakçı hücrede ölüm gerçekleşmektedir (66).

*Acinetobacter baumannii* tüm organları infekte edebilmekle beraber sıvı içeriğin fazla olduğu akciğerler, solunum yolları, üriner sistem ve abdominal kavite en sık görülen infeksiyon alanlarıdır (11). Bu bölgelere yerleştirilen endotrakeal kanüller ve kateterler gibi aletler infeksiyonun yayılımını kolaylaştırmaktadır (33). En tehlikeli sonuçlar solunum yollarında oluşan infeksiyonlarda görülmektedir. Özellikle *A. baumannii* pnömonisi ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Pnömoni kliniği diğer bakteriyel pnömonilere benzemektedir (33). *Acinetobacter baumannii* ilişkili pnömoni seyrinde bakteremi ve plevral sıvıya yayılım görülen vakalarda mortalite % 40-64 oranında bildirilmektedir (33) ve bu vakalarda yoğun antibiyotik kullanımına bağlı gelişen direnç nedeniyle tedavi başarısı düşmektedir.

*Acinetobacter*'ler patojenitesi düşük bakterilerdir. Polisakkarid kapsülün bakterinin yüzeyini daha hidrofilik yapması, fimbrialarının epitel hücrelerine adezyon yeteneği, doku lipidlerini parçalayan enzimlerin üretilmesi, hücre duvarındaki lipid A ve lipopolisakkaritlerin toksik etkileri virulansı arttırmaktadır. *In vivo* oluşturdukları endotoksinler muhtemelen *Acinetobacter* septisemisi sırasında oluşan semptomlardan sorumludur. İnfeksiyonlarda virulansın artmasından sorumlu en önemli faktör biyofilm oluşturmalarıdır. Ancak tüm suşların yaklaşık % 14'ü biyofilm oluşturmaktadır. Biyofilm nötrofillere karşı sitotoksikite ve peritoneal eksüdaya nötrofil migrasyonunun inhibisyonunda rol oynar. Ancak biyofilm miktarı ile virulansın derecesi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Üremesi için gerekli demiri insan vücudundan sağlaması diğer bir virulans özelliğidir. Aerobaktin gibi sideroforlar ve dış membran reseptör proteinleri ürettiği gösterilmiştir (67). Sonuç olarak; hücre yüzey özellikleri (lipopolisakkarid O antijeni, kapsül gibi), litik/toksik

bileşik üretimi, dokulara yapışma ve hasar oluşturma, biyofilm oluşumu, demir kazanım mekanizmaları, yeni çevreye uyum sağlamak ve çevreden gelen uyarınları algılayarak yanıt geliştirmek en önemli virülans faktörlerindedir (68).

### **2.3. *Acinetobacter* Tiplendirilmesinde Kullanılan Moleküler Yöntemler**

Hastane infeksiyonlarının kontrolünde salgınlardan elde edilen tür ve tür içerisindeki suşların klonal ilişkileri ve ilişkili suşlarda kaynağın belirlenmesi son derece önemlidir. Bu ilişkileri ortaya çıkarabilmek için suşların tanımlanması, birbirleri ile benzerlikleri ve daha da önemlisi farklılıklarının ortaya konulması gereklidir. Yani epidemiyolojik olarak tiplendirilmeleri gerekmektedir. Tiplendirmede kullanılacak yöntemler test edilen suşlardan kesin sonuçlar çıkartabilmeli, yer ve zaman bağımlılığı olmaksızın her çalışmada aynı sonuçları üretmeli ve epidemiyolojik olarak ilgisiz suşları belirleyebilmelidir. Epidemiyolojik tiplendirme klasik olarak fenotipik özellikler veya gen karakterleri belirlenerek yapılabilir (69).

Fenotipik ve genotipik özelliklerine göre tiplendirmeler yapılabilmektedir. Fenotipik tiplendirme yöntemleri arasında sık kullanılanları bakterinin antibiyotik duyarlılık kalıpları, biyokimyasal ve antijenik profili, faj duyarlılık kalıpları, multilokus enzim elektroforez profilidir. Moleküler biyolojik tiplendirme yöntemlerinde (genotipleme) temel prensip, DNA'nın uygun restriksiyon endonükleaz enzimleri (REE) ile hazmettirilmesi sonucu ortaya çıkan polimorfik DNA parçacıklarının elektrikli bir ortamda agaroz jel veya akrilamid jelde migrasyonel separasyona tabii tutularak parça büyüklüğüne göre ayrıştırılması (RFLP) ve ayrışan parçaların jelde oluşturdukları bandların ethidium bromide ile boyanarak veya işaretli probalar kullanılarak görüntülenmesi esasına dayanır. Genotiplemede hedef DNA, kromozomal DNA, kromozom üzerindeki belirli gen bölgeleri, varsa plazmid veya mitokondriaya ait DNA olabilir. Yine hedef DNA direkt restriksiyon endonükleazlarla (RE) hazmettirilebileceği gibi PCR ile amplifiye edildikten sonra jel üzerinde direkt veya RE hazmettirilerek analiz edilebilir (69).

Moleküler biyolojik yöntemleri; nonamplifiye DNA'nın kullanıldığı direkt genotipleme yöntemleri ve amplifiye DNA'nın kullanıldığı yöntemler olarak iki başlıkta değerlendirebiliriz. Direkt DNA'nın hedef alındığı yöntemler; plazmid DNA

kalıpları, kromozomal DNA restriksiyon endonükleaz analizi (Southern hibridizasyon yöntemi, Ribotipleme (rDNA-RFLP), '*Pulsed field gel electrophoresis*' (PFGE)) yöntemleridir. Amplifikasyon bazlı yöntemler ise; RFLP-PCR, PCR-ribotipleme, tekrarlayan ekstragenik elementlerin PCR ile amplifikasyonu (REP-PCR), amplifiye fragment length polimorfizmi (AFLP), multiple arbitrary amplicon profiling (MAAP - AP-PCR, RAPD ve DAF) yöntemleridir.

'*Pulsed field gel electrophoresis*': Bu yöntemle kromozomal DNA'yı daha büyük ancak daha az sayıda fragmentlere ayıran  $\lambda$ /HindIII ve NheI gibi uzun enzimler kullanılır. Bu enzimlerle hazım sonucunda 10 Mb yani yaklaşık olarak 10.000 kb uzunluğunda DNA parçacıkları üretilir. Klasik sürekli elektroforezde agaroz jelde ancak 30-50 kb uzunluğundaki DNA fragmentlerinin ayrımı mümkündür. Çünkü agaroz jelde 50 kb'dan daha uzun olan parçalar düzenli tek yönlü akım ile jel üzerinde yoğun tek bir band şeklinde hareket ederler. Ancak akımın yönü veya açısı periyodik olarak değiştirilirse büyük ve küçük parçalar birbirlerinden ayrılacaktır. Elektrikli alanda elektrik yönü veya açısındaki her bir değişik uygulama esnasında küçük parçalar daha hızlı hareket ederek büyük parçalardan kopacaktır. Böylece büyük parçalar daha geride küçükler ise önde olmak üzere yeniden dizilim ortaya çıkacaktır. Bu yöntem özel cihazların kullanımını gerektiren bir tekniktir. Kullanılan cihazlar iki başlık içerisinde değerlendirilebilir. Bunlardan ilki basit manüplasyonlarla yani bir anahtarla akımın yönünü değiştiren cihazlardır ('*Field Inversion Gel Electrophoresis*' -FIGE). Diğeri de belirli açılarla akımın yönünü sürekli olarak değiştirebilen cihazlardır. Bu yöntemde DNA parçacıkları jel üzerinde sürekli olarak zigzag çizerek hareket ederler. Bu cihazlarla daha kısa sürede daha fazla sayıda band oluşturmak mümkündür. Ticari olarak sağlanan bu sistemlerin önemlileri; '*Contour-clamped Homogenous Electric Field*' (CHEF), '*Transvers Alternating Field Electrophoresis*' (TAFE) ve '*Rotating Gel Electrophoresis*' (RGE)'dir. Yüksek ayırım gücü ve yorumlanabilir sayıda parçacık üretimine rağmen bu tekniğin geç sonuçlanması, pahalı enzim ve ekipmana ihtiyaç duyması ve 20'den fazla sayıdaki bandların yorumunda problem olması yöntemin kullanılabilirliğini azaltmaktadır (69).

## 2.4. *Acinetobacter* ile Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonların Tipleri ve Risk Faktörleri

*Acinetobacter* türleri toplum kökenli ve nozokomiyal infeksiyonlara neden olmaktadır. Pnömoni, en sık gözlenen toplum kökenli infeksiyon tipidir. Sigara içenlerde, diyabetiklerde, yoğun alkol kullananlarda, kanser ve KOAH olan bireylerde daha sık gözlenmektedir. Tropikal ve gelişmekte olan ülkeler ile sıcak ve nemli aylarda daha çok tespit edilmektedir. Pnömoni genelde fulminan seyir izlemektedir. Solunum yetmezliği ve % 30 oranında sepsis gözlenmektedir. Mortalitenin artması, hastanın komorbiditeleri ve uygun antibiyotik tedavisinin geç başlanmasına bağlıdır (27).

*Acinetobacter* birçok fırsatçı infeksiyona neden olabilmektedir. Septisemi, pnömoni, endokardit, menenjit, cilt ve yara yeri infeksiyonları ve üriner infeksiyonlar bunlar arasındadır (70). En sık görülen nozokomiyal infeksiyon tipleri ise alt solunum yolu infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonlarıdır (71). Özellikle YBÜ'lerinde kullanılan invaziv girişimlerle de ilişkili olarak *Acinetobacter* infeksiyonları sık görülmektedir (72). Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonlarının sıklığını tespit etmek zordur. Çünkü alınan örnekte *Acinetobacter* tespit edilmesi kolonizasyona da bağlı olabilmektedir (73). *Acinetobacter spp.* ilişkili nozokomiyal infeksiyon sıklığının % 1,4 olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (74), bu çalışmalarda en sık tespit edilen infeksiyon tiplerinin solunum yolu infeksiyonları, bakteremi ve peritonit olduğu bildirilmektedir.

**Solunum yolu infeksiyonları:** Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* ilişkili salgınlar bildirilmektedir (75). Ventilatör ilişkili pnömoniler en önemli kısmı oluşturmaktadır. Nozokomiyal pnömonilerin % 3-5'inde etken *Acinetobacter* olduğu bildirilmektedir (76). Mekanik ventilatörlü hastaların incelendiği çalışmalarda pnömoni epizodlarının yaklaşık %15'inde en az bir *Acinetobacter* türü olduğu gösterilmiştir (77). Yoğun bakımda *Acinetobacter* ilişkili pnömoni riskini artıran faktörler ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immünsupresyon, ameliyat, antibiyotik kullanımı ve invaziv girişim öyküsüdür (71). Nozokomiyal pnömoni mortalite oranları % 30-75 oranında bildirilmektedir (71). Diğer Gram-negatif bakterilerin neden olduğu pnömonilere göre mortalite oranları daha yüksektir.

**Bakteremi:** Alınan örnekte ciltten kontamine olabilme ihtimali nedeniyle *Acinetobacter* bakteremi sıklığını tespit etmek zordur. Yapılan çalışmalarda bakteremiye neden olduğu tespit edilen en önemli *Acinetobacter* türünün *Acinetobacter baumannii* olduğu bildirilmektedir (78). En önemli hasta grubu immünsüprese hastalardır. Sıklıkla bu hastalarda hastaneye yatıştan iki hafta kadar sonra *Acinetobacter* ilişkili pnömoniye bağlı bakteremi gelişmektedir. Diğer predispozan faktörler arasında malign hastalık, travma ve yanık sayılabilir. Bakteremi açısından riskli olan 2. en önemli grup ise neonatal dönemdeki bebeklerdir. Erişkin hastalarda yara yeri infeksiyonları ve yanık sonrası gelişen yumuşak doku infeksiyonlarını takiben septisemi görülebilmektedir (79). Birçok çalışmada vasküler kateterizasyon ile *Acinetobacter* infeksiyonları arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir (71). Basınç ölçen transdüserler ile bakteremi arasında ilişki tespit edilmiş olup, bu aletlerin yerleştirilmesi ve bakımı sırasında sterilizasyon tekniklerine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (71). Bakteremik hastalarda prognozun en önemli belirleyicisi altta yatan hastalıktır. Malign hastalarda ve yanık hastalarında prognoz daha kötüdür.

**Menenjit:** Daha çok cerrahi girişim ve kafa travmasına sekonder menenjit vakaları bildirilmekle beraber sporadik, primer *Acinetobacter* menenjit olguları da bildirilmektedir (80). Nozokomiyal menenjit olgularının çoğunda *A. baumannii* sorumlu tutulmaktadır. Mortalite oranları farklı çalışmalarda % 20-27 oranında bildirilmektedir. Bildirilen olguların çoğunluğu erkek hasta, lomber ponksiyon, myelografi, ventrikülografi, nörocerrahi işlemi gibi invaziv işlemler uygulanmış hastalardır (81). Menenjit için risk faktörleri; ventrikülün dış çevre ile bağlantısının olması, ventrikülostomi ve serebrospinal sıvı fistülü sayılabilir. Ventriküler kateterin 5 günden fazla kalması önemli bir risk faktörüdür. Literatürde bir grup lösemili çocuk hastada intratekal metotreksat tedavisi uygulanması sonucu gelişen *Acinetobacter* menenjiti salgını bildirilmiştir (82).

**Üriner sistem infeksiyonları:** Sıklığı azdır. Daha çok yaşlı, debilize, yoğun bakım hastalarında ve idrar sondası ile izlenen hastalarda görülmektedir. Hastaların % 80'i erkektir, bu durum prostat sorunları nedeniyle kullanılan üriner kateterlerin neden olabileceğini göstermektedir (83). Ancak üriner sistem kateteri olan hastalarda



tespit edilen her *Acinetobacter* örneğinin infeksiyon kaynağı olmayacağı akılda tutulmalıdır (84).

**Diğer infeksiyonlar:** Doğal kalp endokarditi olan vakalar bildirilmektedir (85). Dental girişimler ve açık kalp ameliyatı bu vakalarda altta yatan en önemli durumlardır. Diğer endokardit etkenlerine benzer kliniği vardır. Ancak prezantasyon ve klinik sonuçlar açısından biraz farklılık göstermektedir. Diğer bir infeksiyon ise peritonittir. Özellikle periton diyalizi yapılan hastalarda bildirilmektedir. Tekniğin yanlış uygulanması ve altta yatan diabetes mellitusun olması en önemli predispozan faktörlerdir. Çoğu hastada periton diyalizine ara vermeden antibiyotik tedavisine cevap alınabilmektedir (71). Perkutan girişimler sonucu gelişen *Acinetobacter* kolanjit vakaları bildirilmektedir. Bir çalışmada perkütan girişim yapılan hastaların % 13,5'inde infeksiyon geliştiği ve en önemli etkenlerin *Enterobacter cloacae* ve *Acinetobacter* olduğu bildirilmiştir (86). Daha nadir olgu raporlarında ise kemik iliği nakli sonrası gelişen tiflit, travma sonrası gelişen osteomyelit ve göz infeksiyonları, keratoplasti, kontakt lens infeksiyonları bildirilmektedir (71).

*Acinetobacter* türleri ile oluşan nozokomiyal infeksiyonlarda birçok predispozan faktör saptanmıştır. Büyük cerrahi girişimler sonrasında, malignitelilerde, yanıklarda ve immün sistemi baskılanmış özellikle yaşlı hastalarda ve yenidoğanlarda *Acinetobacter* türleri ile oluşmuş nozokomiyal infeksiyonlar karşımıza çıkmaktadır. Pnömoni ve alt solunum yolları kolonizasyonunda rol oynayan ilerlemiş yaş, kronik akciğer hastalığı, immün yetmezlik, cerrahi girişim, antibiyotik kullanımı, endotrakeal ve gastrik tüp kullanımı, mekanik ventilasyon ile uzun süreli hospitalizasyon gibi risk faktörleri YBÜ'lerinde oluşan nozokomiyal infeksiyonlarda rol oynar. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı normal florayı ortadan kaldırmakta ve *Acinetobacter* gibi dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna neden olmaktadır (67).

Yüksek APACHE II skoru, kardiyovasküler ve solunum yetmezliği, prematürite, cerrahi işlem uygulanması, kateterizasyon, daha önce kullanılan antibiyotikler (karbapenemler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, florokinolonlar), kan ürünlerinin transfüzyonu, kontamine parenteral solüsyonlar, enteral beslenme, uzamış hastane yatışı, personelin yüksek iş yükü, kolonizasyon yoğunluğu (serviste yatan *Acinetobacter* ile enfekte/kolonize hasta sayısının fazla

olması) *Acinetobacter* infeksiyonları için tanımlanmış en önemli risk faktörleridir (27).

## 2.5. *Acinetobacter* İnfeksiyonlarının Tedavisi

**Antibiyotik seçimi:** Antibiyotiklere duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde birçok antibiyotik seçeneği bulunmaktadır. Sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenemler, antipsödomonal kinolonlar ve aminoglikozidler tedavi amaçlı kullanılacak antibiyotiklerdendir (71, 87). Tedavi seçenekleri ve ilaç dozları Tablo 2.5.1’de özetlenmiştir. Tedavinin süresi diğer Gram-negatif basillerin oluşturduğu infeksiyonlara benzerdir ve oluşan infeksiyon bölgesine göre değişkenlik göstermektedir.

**Tablo 2.5.1:** Normal Böbrek Fonksiyonlu Kişilerde *Acinetobacter* İnfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

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

Beta-laktamaz inhibitörlerinden olan sulbaktamın in-vitro olarak, karbapenem dirençli olan suşlar da dahil olmak üzere, % 90’ın üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (88). Ampisilin ve sulbaktam kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmekle beraber yalnız başına kullanımı sonucu hızlıca direnç gelişmesi nedeniyle kombinasyon tedavisinde kullanılması önerilmektedir (89). Tedavi süresince hızla direnç gelişebilen diğer antibiyotikler sefalosporinler ve beta-laktamlardır (90).

Çoklu dirençli izolatların tedavisinde antimikrobiyal tedavi kısıtlıdır. *In-vitro* olarak polimiksinlerin (polimiksin B ve polimiksin E-kolistin) etkili olduğu gösterilmiştir (91). Bu ilaçlar bakterinin stoplazmik membranını parçalayarak etki etmektedir (92). Yüksek dirençli izolatların tedavisinde kullanıldıkları için bu ilaçlarla yapılan randomize çalışmalar bulunmamaktadır (93, 94). En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir (95).

Klinik deneyim az olmakla beraber MDR suşların tedavisinde tigesiklinin de etkili olduğu gösterilmiştir (96). Tigesiklinin dokuya geçişi iyi olmakla beraber bakteriyemik hastalarda klinik sonuçlar kötü görünmektedir. Yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter* tedavisinde tigesiklin kullanılmış, hastalarda % 81 yanıt alınmakla beraber bu hastaların çoğunun cerrahi alan infeksiyonları olduğu gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hastalarında klinik sonuçlar daha kötü bulunmuştur (97). Başka bir çalışmada ise *Acinetobacter* nedeni VİP olan hastalarda tigesiklin kullanılmış ve yanıt oranı % 70 olarak bulunmuştur (98).

Rifampin ve kolistin kombinasyonunun başarısı da yüksek görülmektedir (99). Ancak gelişen hızlı direnç nedeniyle rifampin monoterapide önerilmemektedir.

Sonuç olarak MDR *Acinetobacter*lerin tedavisinde kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Bu amaçla kullanılacak en uygun kombinasyonlar sinerjistik ve aditif etkileri nedeniyle polimiksinlerin rifampisin veya karbapenemler ile kombinasyonlarıdır (100).

**Klinik yaklaşım:** İnsanlarda *Acinetobacter* ciltte, yaralarda ve solunum ve gastrointestinal sistem yollarında kolonize olabilmektedir (36). En sık görülen klinik tablolar VİP ve bakteriyemidir (101). Kolonizasyon ve gerçek infeksiyonu ayırtmak zor olabilmektedir (73). Aynı zamanda kolonizasyon olması gerçek infeksiyon gelişmesi riskini artırmaktadır (9). National Healthcare Safety Network raporuna göre hastane kaynaklı infeksiyonlarda en sık tespit edilen mikroorganizmalar Gram-negatif basillerdir (102). Bu rapora göre *Acinetobacter* 'lerin (sıklıkla *A.baumannii*) oranları, VİP'de % 8,4, bakteriyemide % 2,2, üriner sistem infeksiyonlarında % 1,2 ve cerrahi alan infeksiyonlarında % 0,6'dır.

**Pnömoni:** *Acinetobacter* ilişkili pnömoniler sıklıkla yoğun bakım ünitesinde yatan ve ventilatör uygulanan hastalarda olmaktadır. Klinik sonucu daha çok altta yatan hastalık belirlemektedir (44). Yapılan bir çalışmada MDR *Acinetobacter* ile gelişen infeksiyonların hassas *Acinetobacter* ile gelişenlere göre daha mortal seyrettiği gösterilse de altta yatan hastalık şiddeti göz önünde bulundurulduğunda MDR *Acinetobacter* infeksiyonlarında sadece hastane ve yoğun bakımda yatış süresinin uzadığı gösterilmektedir (15).

**Nozokomiyal pnömoni:** Nozokomiyal *Acinetobacter* pnömoni mortalitesi % 35-70 arasındadır (30, 103). Bakteriyeminin olması ve sepsis kliniğinin olması en önemli kötü prognoz göstergeleridir. Nozokomiyal pnömoni daha çok önceden kolonize hastalarda gelişmektedir. Empirik antibiyotik kullanımı hastanedeki direnç durumu göz önüne alınarak yapılmalı ve genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu, karbapenemler (tek başına yada kinolon veya aminoglikozidle kombinasyon) kullanılabilir (104). Karbapenem monoterapisi direnç oranı düşük olan merkezlerde kullanılabilir (104).

Tedavi süresi diğer nozokomiyal pnömoni etkenlerindeki tedavi süresine benzerdir. Eğer yukarıda bahsedilen antibiyotiklere dirençli suşlarla infeksiyon gelişirse bu durumda seçilecek tedavi çok kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda dirençli *Acinetobacter* pnömonisi tedavisinde kolistin kullanımı sonucu >% 50 oranında başarı bildirilmekle beraber başarının % 25 olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (105). Kolistin intravenöz veya inhaler tedavi ile verilebilmektedir ve başarı oranları benzer görülmektedir (106). İnhaler tedavinin en önemli yan etkisi bronkospazmdir (95). Dirençli olgularda diğer bir tedavi seçeneği tigesiklidir, ancak kullanmadan önce duyarlılığına bakılmalıdır ve hiç bir zaman tek başına kullanılmamalıdır.

**Toplum kökenli pnömoni:** Toplum kökenli pnömoni hızlı ilerleyen, aniden başlayan ve ağır bir klinik tabloyu içerir (31). Hastaların 1/3'ünde septik şok görülür. Güney Asya'da diğer bölgelere göre daha sık karşılaşılmakta ve mortalitesi yüksek seyretmektedir (107). Tedavisi nozokomiyal pnömoni tedavisine benzerdir.

**Bakteriyemi:** Hastane kaynaklı bakteriyemilerin % 1,5-2,4'ünde etken *Acinetobacter*'dir (108). En önemli giriş yerleri vasküler kateter ve solunum

yollarıdır. Hastaların 1/3'ünde septik şok gelişebilmektedir (109). Mortalite oranı alta yatan hastalığa bağlı olarak % 20-60 arasında değişmektedir (109). Bakteriemi için risk faktörleri; yoğun bakımda yatmak, mekanik ventilasyon, geçirilmiş cerrahi, kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik, immüsupresyon, travma, yanık, malignensi, santral venöz kateter, invaziv girişimler ve uzun süreli hastanede yatıştır (108).

Bakteriemi tedavisi, antibiyotik tedavisi ve kateterin çekilmesi ile yapılır (110). Hassas olan suşlarda tedavi pnömonilerdeki ile benzerdir. Dirençli olgularda ise kolistin, polimiksin B ve tigesiklin (mutlaka kombinasyon biçiminde) kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada MDR *Acinetobacter* ile gelişen bakteriemi tedavisinde kullanılan kolistin tedavisine rağmen mortalitenin değişmediği gösterilmiştir (111). Bu durum bakteriemi prognozunun, tedaviden bağımsız olarak, kötü olduğunu vurgulamaktadır. Tedavi süre 10-14 gündür.

**Endokardit:** *Acinetobacter spp* kaynaklı endokardit çok nadir görülmektedir (85). Prostetik kapak endokarditinin incelendiği bir çalışmada 171 hastanın sadece 2'sinde *Acinetobacter* tespit edilmiştir (112). Akut başlayıp agresif seyreden bir klinik tablodur. Tedavisinde hassasiyet durumuna göre, daha önceki infeksiyon tiplerinde belirtildiği üzere, antibiyotikler kullanılabilir. Dirençli suşların tedavisinde kolistin ya da polimiksin B kullanılabilir.

**Menenjit:** Çok nadir görülür ve daha çok hastane kaynaklıdır (113). Kraniyotomi sonrası gelişen menenjitlerin incelendiği bir çalışmada 95 hastadan yalnızca 2'sinde *Acinetobacter* tespit edilmiştir (113). Mortalite oranı % 20-30 arasında değişmektedir (114). Tedavisi, antibiyotik tedavisi ve varsa santral sinir sistemine yerleştirilen cihazın çıkarılmasını içerir (115). Tedavisinde hassasiyet durumuna göre, daha önceki infeksiyon tiplerinde belirtildiği üzere, antibiyotikler kullanılabilir. Dirençli olguların tedavisinde kolistin kullanılabilir. Kolistin tedavisi intravenöz, intraventriküler ve intratekal kullanılabilir (116). Tedavi süresi en az 3 hafta olmalıdır.

**Cilt, yumuşak doku ve kemik infeksiyonlar:** *Acinetobacter* türleri kontamine cerrahi yaralar ve travmatik yaralarda yumuşak doku infeksiyonlarına ve osteomyelite neden olabilmektedir (117). Cerrahi alan infeksiyonlarında neden daha çok kullanılan prostetik materyale bağlı olmakta ve genellikle geniş debridmanlar

gerekmektedir. Tedavisinde debridman yapılmalı ve antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Tedavisinde hassasiyet durumuna göre, daha önceki infeksiyon tiplerinde belirtildiği üzere, antibiyotikler kullanılabilir. Dirençli olgularda ise kolistin, polimiksin B ve tigesiklin kullanılabilir. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında tedavi süresi 10-14 gün veya lokal infeksiyon bulguları iyileşene kadardır. Osteomyelit olgularında ise tedaviye 4-6 hafta devam edilmelidir.

**Üriner sistem infeksiyonları:** İnsidansı düşüktür ve daha çok üriner sistem kateteri olan hastalarda gelişmektedir (118). İnfeksiyon bulguları yokken tespit edilmesi kolonizasyonu düşündürür. Tedavisinde hassasiyet durumuna göre, geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu, karbapenem, antipsödomonal kinolonlar ve aminoglikozidler kullanılabilir. Dirençli olgularda ise kolistin, tigesiklin verilebilir. Tedavi süresi 10-14 gündür.

**Diğer infeksiyonlar:** Gözde kolonizasyon ve infeksiyon yapabilmektedirler. Kolonizasyon genelde kontakt lenslerde olmaktadır (119). Korneal ülser, endoftalmit, periorbital selülit gelişebilmektedir (120-122). Bir çalışmada korneal ülser vakalarının %7'sinde etken olarak *Acinetobacter* tespit edilmiştir (122). Vakaların çoğu cerrahi girişim sonrasında gelişmektedir. Tedavisinde topikal veya subkonjonktival oftalmik preparatlar kullanılmaktadır. Tedavi süresi diğer Gram-negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlara benzerdir. *Acinetobacter* nozokomiyal sinüzite neden olabilmektedir. En önemli risk faktörleri yoğun bakım ünitesinde yatmak ve mekanik ventilasyon uygulamaktır (123). Bu vakalarda sinüzit sonrası infeksiyonun yayılması ile beraber pnömoni sıklığının arttığı bildirilmektedir (123). Tedavisinde en önemli basamak varsa nazal tüpün çıkarılması, drenaj ve lavajdır. *Acinetobacter* peritoniti özellikle periton diyalizine giren hastalarda görülmektedir. Tedavi süresi diğer Gram-negatif bakterilerin yaptığı peritonite benzerdir.

**İnfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü:** Çoklu dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının kontrolünde hedef erken tanı, yayılımın agresif bir şekilde kontrolü ve endemik suşların gelişimini önlemektir. *Acinetobacter* türleri antiseptik ve dezenfektanlara hassastır. Bu nedenle personellerin temizlik prosedürlerine uyması çok önemlidir (47). Kontrolde en önemli adım bulaşan kaynağın tespit edilip ortadan kaldırılmasıdır (41). Bulaş kaynağı tespit edildikten sonra aktif gözetim, temas

izolasyonu, çalışanların hijyeni ve invaziv aletlerin aseptik bakımları uygun bir şekilde yapılmalıdır (41). Dekontaminasyon yöntemleri doğru bir şekilde uygulanmalıdır.

## 2.6. Direnç Sorununun Klinik Boyutu

*Acinetobacter* direnci birkaç mekanizma ile olabilmektedir. Gelişen direnç nedeniyle mevcut antibiyotiklerin hepsine dirençli suşlar da oluşabilmektedir (52). Nozokomiyal infeksiyonlar içerisinde çoklu ilaç dirençli suşlar 1980'lerden itibaren artış göstermektedir (15, 124). Çoklu ilaç direnci terimi tedavide kullanılabilen ilaçlardan (örneğin; kinolonlar, sefalosporinler, karbapenemler) 3 veya daha fazla gruba geliştirilen direnci ifade etmektedir. Pan-rezistan terimi ise test edilen tüm antibiyotik gruplarına dirençli olmayı ifade etmektedir (kolistin dışında) (125).

2009 yılında yayınlanan, 100'den fazla merkezin katıldığı MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) raporunda *Acinetobacter* izolatlarının % 61'inde seftazidim direnci, % 67'sinde siprofloksasin direnci tespit edilmiştir (126). Bu sonuç 2007 yılında bildirilen rapora nazaran direncin artmış olduğunu göstermektedir (2007'de sırasıyla direnç oranları % 34 ve % 40) (127). Aynı zamanda karbapenem ve tobramisin duyarlılığında da zamanla azalma söz konusudur.

Ruiz ve arkadaşları (128) 1991'de % 1,3 olan imipenem direncinin 1996'da % 80'e çıktığını tespit etmişlerdir. Korten ve arkadaşlarının (129) Türkiye'de yaptığı 4 yıllık çalışmada, imipenem direnci % 42, meropenem direnci ise % 48 olarak saptanmıştır. Suresh ve arkadaşlarının (27) yaptığı 2 yıllık bir araştırmada çoklu ilaç direncinin % 75 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, imipenem direnci % 29 olarak tespit edilmiş olup yapılan diğer çalışmalara göre imipenem direncinin daha düşük olması ise hastanede karbapenemlerin kullanımının az olmasına bağlanmıştır (27).

Dauner ve arkadaşlarının (130) yaptığı çalışmada, tespit edilen 129 *A.baumannii*'nin % 68,2'sinin üç veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu gösterilmiştir. Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada MDR *A.baumannii* sıklığı % 48 olarak saptanmıştır (55). Mayıs 1999-Nisan 2001 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları YBÜ'nde yapılan çalışmada, ventilatör ilişkili pnömoni

etkeni olan *Acinetobacter* türlerinin % 13,3'ünde tobramisin, % 73,3'ünde karbapenem, % 86,7'sinde amikasin, % 86,7'sinde seftazidim, % 93,4'ünde piperasilin ve % 93,4'ünde siprofloksasin direnci tespit edilmiştir (27). Son dönemde literatürde kolistine dirençli *A.baumannii* de bildirilmiştir (131). Direnç gelişimi, uygun antibiyotik kullanımını kısıtlamakta, bu da tedavideki başarı şansını azaltmaktadır (27).

Karbapenem direnci tüm dünyada artış gösteren bir problem olarak durmaktadır (132). Direnç oranlarının % 50-60 olduğu yerler bildirilmektedir (133). Yoğun şekilde kullanılan 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam ve imipenem bu direncin gelişmesinde en önemli etkenlerdir (43).

Dirençli suşlarla geçirilen infeksiyonların mortalitesi daha yüksektir (134). Çoklu dirençli suşların kolonizasyon ve infeksiyon gelişmesinde önemli olan bağımsız risk faktörleri; önceden MRSA ile kolonize olmak, beta laktam kullanımı, yoğun bakımda yatmış olmak, santral venöz kateter takılma öyküsü, ameliyat, mekanik ventilasyon kullanımı, hemodiyaliz ve malignensi sayılmaktadır (54).

**Direnç mekanizmaları:** *Acinetobacter* türleri birçok antibiyotiğe karşı direnç genleri taşımaktadırlar ve bu sayede MDR ya da pan-rezistan suşlar oluşabilmektedir (135). Direnç mekanizmaları, antibiyotikler üzerinde etki eden enzimler, dış membrandaki porin ekspresyonunda azalma, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler, eflüks pompaları ve DNA giraz ve topoizomeraz IV mutasyonları olarak sayılabilir. *A. baumannii*, ampisilin, amoksisilin ve birinci jenerasyon sefalosporinlere doğal olarak dirençlidir. AmpC sefalosporinaz, OXA beta-laktamaz, metallo beta-laktamaz üretimi en sık karşılaşılan direnç mekanizmalarıdır (23). OXA-23 ve OXA-58 sıklıkla izole edilen karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlardır. Serin ve metallo-betalaktamazlar da, karbapenem direncinde rol oynamaktadırlar (136).

Ayrıca 86 kb rezistans adası olarak tanımlanan, MDR *A. baumannii*'nin 45 direnç genini içeren bir yapı tespit edilmiştir. Bu yapının antibiyotiklere maruz kalmış *Acinetobacter*'in diğer türlerden kolaylıkla direnç genlerini kazanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. *Acinetobacter*'in *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Escherichia* türlerinden direnç geni aldığı gösterilmiştir (27). Birçok bakteride, por yapısında



antimikrobiyallerin baskısı ile meydana gelen yapısal değişiklikler veya por yapımında azalma ile direnç meydana gelir. *Acinetobacter* türlerinin dış membranındaki por sayısının az ve boyutlarının küçük olması diğer gram negatif bakterilere göre membran geçirgenliğinin az olmasına yol açmaktadır (27).

Efluks pompaları, birden çok ve yapısal olarak birbirinden farklı antimikrobiyallerin hücre dışına atılmasında rol oynar. Bu pompaların artmış sentezi ile çoklu antibiyotik direnci açığa çıkmaktadır. Bu pompalar sayesinde beta laktamlar, tetrasiklinler, kinolonlar, dezenfektanlar, tigesiklin ve kloramfenikole karşı direnç geliştirebilmektedirler (137). *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci, aminoglikozid modifiye edici enzim vasıtası ile olmaktadır. Adenilize edici, fosforile edici ve asetile edici üç enzim türü de *Acinetobacter* üzerinde tanımlanmıştır. Kinolon direnci ise *gyrA* ve *parC* topoizomerazları üzerindeki mutasyonlara bağlı açığa çıkmaktadır (27).

Klinik olarak en önemli sorun oluşturan direnç mekanizmaları serin ve metallo-beta laktamazlardır ve bu sayede karbapenem direnci gelişmektedir (138). ‘*Extended-spectrum beta-lactamase*’ (ESBL) taşıyıcılığı *Acinetobacter* türlerinde de olabilmekle beraber *Klebsiella pneumoniae* veya *Escherichia coli* kadar yaygın değildir (139). Kolistin için geliştirdiği direnç mekanizması ise *PmrA* ve *B* proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlarla olmaktadır (140).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hastalar ve Veriler

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde 14.09.2009-13.01.2010 tarihleri arasında 4 ay süre ile yapılan prospektif kohort bir çalışmadır. Hastalardan YBÜ'nde en az 48 saat kalanlar çalışmaya alındı. YBÜ'de 48 saatten daha az kalanlar ve YBÜ'ne yatmadan önce *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanmış olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve/veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. İç Hastalıkları YBÜ'ne yatan hastalardan, yakın çevreleri ve personel ellerinden kolonizasyon örnekleri alındı (Tablo 3.1.1).

**Tablo 3.1.1** Örneklerin Alınma Günlerini Gösteren Çizelge

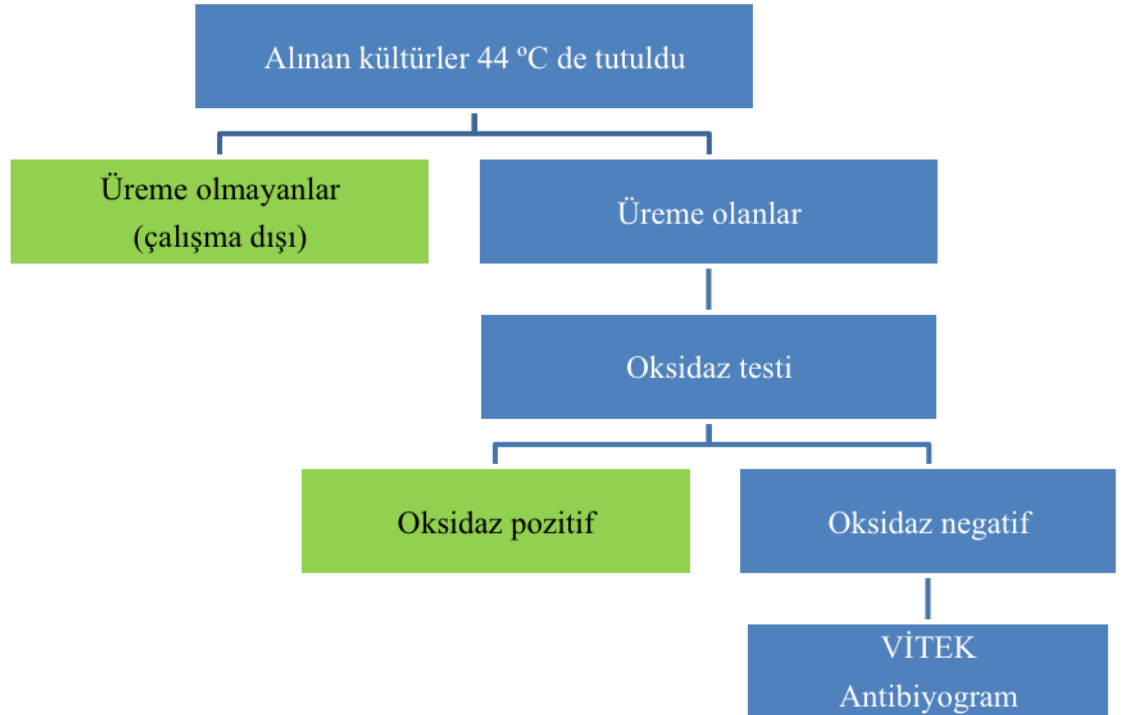
	P	S	Ç	P	C	C	P	P	S	Ç	P	C	C	P	P
<b>Hasta örnekleri</b>															
Farenks-ETA-DTA	X		X		X			X							X
Rektum	X		X		X			X							X
Havuz <sup>1</sup>	X		X		X			X							X
<b>Çevre Örnekleri</b>															
Havuz <sup>2</sup>	X							X							X
İlaç pompaları	X							X							X
Hasta masası	X							X							X
Bilgisayar klavyesi	X							X							X
Telefon	X							X							X
<b>Personel</b>															
Personel elleri	X							X							X

<sup>1</sup> Hastanın aksiller, ingüinal ve antekübital bölgelerinden tek eküvyonla alınan örnek

<sup>2</sup> Hasta yatağından, hastanın başının hizasından, gluteal bölge hizasından ve ayaklarının hizasından tek eküvyon ile alınan örnek

Tablo 3.1.1'de gösterildiği gibi, hastaların yatışında ilk hafta gün aşırı, daha sonra haftada bir örnekler alındı. Çevre örnekleri ise haftada bir alındı. Ayrıca, belirlenen yerler dışında önemli görülen yerlerden kültür alındı. Hasta yatağı örnekleri çarşaftan değil de, yatağın kenarlarından alındı. Sorumlu doktor-personel el kültürü, EMB agara kullanılan elin 5 parmağı 15 saniye basılı tutularak alındı. Çevreye ait örneklerin alınmasında steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyon kullanıldı. Hastane enfeksiyonu tanımları CDC kriterleri esas alınarak yapıldı.

Şekil 3.1.1. Alınan örneklerin işlenme süreci



Alınan örneklerin işlenmesi sonucunda, *A. baumannii* olduğu kesin olan suşlardan infeksiyon etkenlerinin antibiyogramları alındı, PFGE ve PCR yapıldı.

**PFGE Uygulaması:** Kökenlerde PFGE analizi amacıyla ARPAC *Acinetobacter* PFGE protokolü kullanılmıştır (141). PFGE yöntemi sırasıyla, izolatların hazırlanması, pluglarının hazırlığı, plug lizis işlemleri, restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi, pulsed-field jel elektroforezi ve jel görüntüleme basamakları şeklinde uygulanmıştır.

#### PFGE yapılacak izolatların hazırlanması

- Saf kültürden 1 koloni alınarak Triptik Soy Agar besiyerine ekim yapıldı. 18-24 saat 37 °C inkübasyona alındı.
- Saf kültürden 1 koloni alınarak, 5 ml '*Brain-Heart Infusion Broth*' besiyeri içeren 15 ml Falcon tüpe inokule edilir. 18-24 saat 37°C inkübasyona alındı.
- 3000 rpm'de 5 dk santrifüjlenerek, bakteriler çöktürüldü.
- Üst sıvı pipet ile aspire edilerek, pellete 5 ml TE buffer eklenerek bakteriler süspanse edildi. İşlemler 2 kez daha tekrarlanarak bakteriler toplam 3 defa yıkandı.

**Bakteri pluglarının hazırlığı**

- Bakteri süspansiyonun yoğunluğu 540 nm dalga boyunda 1,8 olacak şekilde ayarlandı.
- Bakteri süspansiyonundan 500 µl alınarak üzerine 500 µl % 2 LowMelt agaroz eklendi ve plug molda aktarıldı.
- Doldurulan plug moldlar 4 °C'de 15 dakika bekletildi.

**Plug Lizis İşlemleri (2.gün)**

- Suş sayısı kadar steril 15 ml Falcon tüp hazırlanıp, üzerine suş bilgileri yazıldı.
- Steril tüplere 3 ml lizis buffer (son konsantrasyon 1 mg/ml olacak şekilde Proteinaz eklenmiş) konularak, bu süspansiyonun içerisine plug aktarıldı.
- Tüpler 55 °C su banyosunda 3 saat inkübe edildi.
- Tüp içerisindeki buffer dökülerek, tüpe 5 ml taze TE buffer konuldu, 3 saat 55 °C su banyosunda tutularak yıkama gerçekleştirildi. Yıkama işlemi 3 kez olacak şekilde tekrarlandı.

**Restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi**

- Her bir plug ayrı ayrı steril mikrotüplere alınarak, 1x ApaI buffer (200 µl) eklendi.
- 20 dk oda ısısında bekletildikten sonra buffer aspire edildi.
- 200 ul taze 1x ApaI buffer ile yıkama işlemi tekrarlanır
- Mikrotüplere 200 ul taze 1x ApaI buffer eklendikten sonra, 20 U ApaI enzimi eklendi ve tüpler 30 °C de bir gecelik inkubasyona alındı.

**Pulsed-Field jel elektroforez işlemi**

- Pluglar buldukları mikrotüplerden çıkarılarak, jel tarağının dişlerine dikkatlice yerleştirildi.
- 0.5x TBE buffer içerisinde hazırlanan % 1,5 PFGE grade agaroz tabağın yerleştirildiği çerçeveye döküldü.
- Agarozun donması için 20 dk bekletildi ve içerisinde 0.5x TBE buffer bulunan PFGE tankına alındı.

**Elektroforez parametreleri**

- Initial switch:5

- Final Switch: 13
- Volts: 6 V/cm
- Run Time: 20 saat olacak şekilde ayarlanarak cihaz çalıştırıldı.

### **Jel Görüntüleme ve analiz işlemleri (5.gün)**

Elektroforez sonrası jel EtBr solusyonu (5 µg/ml) içerisinde 45 dk boyandı.

Jel distile su içerisinde 1 saat yıkama işlemi yapılarak, UV jel görüntüleme cihazı ile fotograflandı. Kökenlerde elde edilen PFGE profillerinin analizi, Tenover ve arkadaşlarının (141) önerdikleri aşağıdaki kriterler doğrultusunda yapılmıştır.

**Aynı izolatlar:** Aynı sayı ve boyutlarda bant içeren izolatları tanımlar. Bu izolatlar, genetik olarak farksız kabul edilir. Epidemiyolojik olarak ilişkilidirler.

**Yakın ilişkili izolatlar:** Salgın suşu ile aralarında 2-3 bant fark bulunur. Büyük bir olasılıkla salgınla ilişkili kökenlerdir.

**Olası ilişkili izolatlar:** Salgın suşları ile aralarında 4-6 bant fark vardır. Olasılıkla salgınla ilişkilidirler.

**İlişkisiz izolatlar:** Aralarında >7 bant fark olan kökenler salgınla ilişkili değildir.

**A.baumannii kökenlerinde OXA grubu karbapenemaz enzimlerinin analizi:** Çalışmaya alınan *A.baumannii* kökenlerinde OXA grubu karbapenemaz enzimleri, Woodford ve arkadaşlarının (142) kullandıkları multipleks PCR protokolü ile araştırılmıştır.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı.

Yaş, cinsiyet, yoğun bakımda yatış süresi, APACHE II skoru, son 1 yılda hospitalizasyon sayısı, yatışında infeksiyon durumu ve infeksiyon türleri, hastada açık yara olup olmaması, yoğun bakım ünitesinden önce antiyotik kullanımı ve kullandığı antibiyotik çeşitleri, hastane transferi, komorbidite ve alt sınıflarına sahip olup olmaması, alet kullanımı ve hangi alet türü kullanıldığı, hastanede infeksiyon oluşma durumu, YBÜ’de kullandığı antibiyotikler ve çeşitleri, hastada kolonizasyon olup olmaması ve *A. baumannii* infeksiyonuna sahip olması hastaların izlem sürecine sağ kalıma etkisi tek değişkenli cox regresyon analizi ile incelendi ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edildi.

Ölüm riskini öngörmede APACHE II skorunun kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma (TBK 09/20-196), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 02.07.2009 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan 59 hastanın (22 erkek, 37 kadın, yaş ortalaması  $58,61 \pm 17,23$ , APACHE II skoru ortalaması  $20,76 \pm 8,72$ ) demografik özellikleri, risk faktörleri, kullandığı ilaçlar, laboratuvar bulguları Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2'de gösterilmektedir. Erkeklerin ortalama yaşları ( $59,14 \pm 16,59$  karşı  $58,30 \pm 17,82$ ,  $p=0.858$ ) ve APACHE II skoru ( $19,27 \pm 5,72$  karşı  $21,65 \pm 10,06$ ,  $p=0.316$ ) kadınlara göre farklılık göstermiyordu. Hasta popülasyonunun hastanede ortalama kalış süresi 15 gün ve yoğun bakımda ortalama yatış süresi 11 gündü. Yoğun bakım ünitesinde kadın hastaların ortalama yatış süresi (12 güne karşı 8,5 gün,  $p=0.045$ ) erkeklerden fazlaydı.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların % 71,2 sıklıkla (42 hasta) pulmoner yetmezlikten ve hastaların % 13,6'sında (8 hasta) sepsisten dolayı yattığı gözlemlendi. Son 1 yıl içinde hastaneye yatan hasta sayısı 23 (% 39,0) iken, bu hastalardan sadece 1 kişinin 1 yıl içinde 5 kez hastaneye yattığı belirlendi. Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların % 10,2'si (6 hasta) son 3 ay içerisinde operasyon geçirdiği ve hasta popülasyondan 1 (% 1,7) kişide açık yara olduğu gözlemlendi. Dış merkezden transfer olan 15 hastanın % 93,3'ünün (14 hasta) kamu merkezinden ve % 6,7'sinde (1 hasta) özel merkezden transfer olduğu saptandı. Hastaların % 30,5'inin (5 erkek, 13 kadın) son durumu ölümlle sonuçlandı. *Acinetobacter baumannii* ile kolonize olan hastalarda fatalite hızı % 45,5 iken (10/22), infekte olan hastalarda % 25 (2/8) idi.

Komorbiditesi olan 53 hasta (20 erkek, 33 kadın) çalışma grubunun % 89,8'ini oluşturmaktaydı. Komorbidite alt sınıfları olarak 14 hastada (% 23,7) KAH, 18 hastada (% 30,5) DM, 7 hastada (% 11,9) KOAH, 5 hastada (% 8,5) malignite, 13 hastada (% 22,0) pulmoner yetmezlik, 3 hastada (% 5,1) SVO, 6 hastada (% 10,2) böbrek yetmezliği, 23 hastada (% 39,0) immün yetmezliği vardı ve erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Kadınlarda hipertansiyon oranı (15 hastaya karşı 4 hasta,  $p=0.012$ ) erkeklere göre daha fazlaydı.

Yoğun bakıma yatmadan önce 3 ay içinde operasyon geçiren 6 hasta (% 10,2) olduğu tespit edildi, operasyon geçiren hasta popülasyonundan 1 erkek hasta (% 1,7) distal kolektomi, 1 kadın hasta (% 1,7) renal transplantasyon, 1 kadın hasta (% 1,7) subaraknoid kanama operasyonu, 1 kadın hasta (% 1,7) femur kırığı, 1 erkek hasta

(% 1,7) larenjektomi, 1 kadın hasta (% 1,7) koroner bypass operasyonu geçirdiği saptandı. Yoğun bakımda infeksiyonu olan 26 hastanın (% 44,1), 23'ünde (% 39,0) pnömoni (11 erkek, 12 kadın) ve 3'ünde sepsis (3 kadın) olduğu gözlemlendi. Yoğun bakıma yatışından önce infeksiyonu olmayan kadınların oranı (22 hastaya karşı 11 hasta,  $p=0.056$ ) erkeklere göre fazla ve istatistiksel açıdan sınırdan anlamlıydı. Hasta popülasyonunun % 59,3'ü (35 hasta) yoğun bakıma yatmadan önce antibiyotik kullanmadığı belirlendi, antibiyotik kullandığı belirlenen 24 hastanın % 5,1'i (3 kadın) 3. kuşak SEF, % 5,1'i (1 erkek, 2 kadın) karbapenem, % 23,7'si (7 erkek, 7 kadın) kinolon, % 6,8'i (2 erkek, 2 kadın) makrolid kullandığı saptandı.

Çalışma popülasyonunun % 91,5'i (54 hasta) invaziv alet kullandığı, 28 hastanın (9 erkek, 19 kadın) mekanik vantilatör, 54 hastanın (21 erkek, 33 kadın) damar içi kateter, 3 hastanın (1 erkek, 2 kadın) göğüs tüpü kullandığı saptandı. İdrar sondası kullanan kadınların oranı (29 hastaya karşı 16 hasta,  $p=0.053$ ) erkeklerden fazla ve istatistiksel açıdan sınırdan anlamlıydı. Kadınlarda hastanede infeksiyon oluşma oranı (15 hastaya karşı 5 hasta,  $p =0.025$ ) erkeklerden daha yüksekti.

Yoğun bakımda antibiyotik kullanan kadınların oranı (37 hastaya karşı 17 hasta,  $p=0.006$ ) erkeklerden fazlaydı.

Hastaların; % 5,1'i (1 erkek, 2 kadın) metronidazol, % 10,2'si (1 erkek, 5 kadın) antifungal, % 18,6'sı (5 erkek, 6 kadın) SAM, % 23,7'si (4 erkek, 10 kadın) kinolon, % 40,7'si (8 erkek, 16 kadın) karbapenem, % 11,9'u (2 erkek, 5 kadın) piperasilin tazobaktam, % 20,3'ü (4 erkek, 8 kadın) makrolid, % 22'si (4 erkek, 9 kadın) glikopeptid, % 6,8'i (1 erkek, 3 kadın) kolistin, % 1,7'si (1 kadın) aminoglikozid, % 1,7'si (1 kadın) tigesiklin, % 15,3'ü (4 erkek, 5 kadın) oseltamivir ve % 2,1'inin (4 erkek, 12 kadın) SEF kullandığı tespit edildi. Sefalosporin kullanan kadınların oranı (12 hastaya karşı 4 hasta,  $p=0.046$ ) erkeklerden fazlaydı.



**Tablo 4.1.1.** Hastaların Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı-1

	Çalışma Nüfusu (n=59)	Erkek (n=22)	Kadın (n=37)	P
Yaş	58.61±17.23	59.14±16.59	58.30±17.82	0.858
APACHE II skoru	20.76±8.72	19.27±5.72	21.65±10.06	0.316
YBÜ yatış süresi (gün)	11	8.50	12	<b>0.045</b>
Hastanede kalış süresi (gün)	15	17	15	0.869
Yoğun bakıma yatış nedenleri				
Pulmoner yetmezlik	42 (%71.2)	18 (%81.8)	24 (%64.9)	0.355
Sepsis	8 (%13.6)	3 (%13.6)	5 (%13.5)	0.480
Böbrek yetmezliği	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Travma	1 (%1.7)	1 (%4.5)	-	-
Diyabetik ketoasidoz	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Hepatik ensefalopati	2 (%3.4)	-	2 (%5.4)	-
İlaç intoksikasyonu	2 (%3.4)	-	2 (%5.4)	-
Kardiyovasküler	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Üst GIS kanaması	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Hastane yatış öyküsü				
Son 1 yıl içinde hastaneye yatan hasta sayısı	23 (%39.0)	8 (%36.4)	15 (%40.5)	0.144
Ortalama hastaneye yatış sayısı				
Daha önce yatmayan	36 (%61.0)	14 (%63.6)	22 (%59.5)	0.182
1 kez	14 (%23.7)	5 (%22.7)	9 (%24.3)	0.285
2 kez	8 (%13.6)	2 (%9.1)	6 (%16.2)	0.157
3kez	-	-	-	-
4 kez	-	-	-	-
5 kez	1 (%1.7)	1 (%4.5)	-	-
Yatmadan önce 3 ay içinde operasyon geçirenler	6 (%10.2)	2 (%9.1)	4 (%10.8)	0.414
Açık Yara	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Dış Merkezlerden transfer	15 (%25.4)	4 (%18.2)	11 (%29.7)	0.071
Kamu	14 (%23.7)	4 (%18.2)	10 (%27.0)	0.109
Özel	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Ölen Sayısı	18 (%30.5)	5 (%22.7)	13 (%35.1)	<b>0.059</b>
Komorbiditeler	53 (%89.8)	20 (%90.9)	33 (%89.2)	0.074
Hipertansiyon	19 (%32.2)	4 (%18.3)	15 (%40.5)	<b>0.012</b>
KAH	14 (%23.7)	5 (%22.7)	9 (%24.3)	0.285
DM	18 (%30.5)	6 (%27.3)	12 (%32.5)	0.157
KOAHA	7 (%11.9)	3 (%13.6)	4 (%10.8)	0.705
Kanser	5 (%8.5)	2 (%9.1)	3 (%8.1)	0.655
Pulmoner yetmezlik	13 (%22.0)	4 (%18.2)	9 (%24.3)	0.166
SVO	3 (%5.1)	1 (%4.5)	2 (%5.4)	0.564
Böbrek yetmezliği	6 (%10.2)	4 (%18.2)	2 (%5.4)	0.414
İmmün yetmezliği	23 (%39.0)	9 (%40.9)	14 (%37.8)	0.297

Normal dağılılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağıılmayan sayısal parametreler ortanca (medyan) ile gösterildi. Sözel değişkenler sayı ve oran ile gösterildi. p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

**Tablo 4.1.2.** Hastaların Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Dağılımı-2

	Çalışma Nüfusu (n=59)	Erkek (n=22)	Kadın (n=37)	P
Yatmadan önce 3 ay içinde operasyon geçirenler	6 (%10.2)	2 (%9.1)	4 (%10.8)	0.414
Distal kolektomi	1 (%1.7)	1 (%4.5)	-	-
Renal transplantasyon	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Subaraknoid kanama operasyonu	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Femur kırığı	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Larenjektomi	1 (%1.7)	1 (%4.5)	-	-
Koroner bypass	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
YBÜ'ne yatışından önce enfeksiyonu olmayanlar	33 (%55.9)	11 (%50.0)	22 (%59.5)	<b>0.056</b>
Pnömoni	23 (%39.0)	11 (%50.0)	12 (%32.4)	0.835
Sepsis	3 (%5.1)	-	3 (%8.1)	-
YBÜ'ne yatış öncesi antibiyotik kullanmayanlar	35 (%59.3)	12 (%54.5)	23 (%62.2)	0.063
Antibiyotik kullananlar	24 (%40.7)	10 (%45.5)	14 (%37.8)	0.414
3.Kuşak SEF	3 (%5.1)	-	3 (%8.1)	-
Karbapenem	3 (%5.1)	1 (%4.5)	2 (%5.4)	0.564
Glikopeptid	-	-	-	-
Kinolon	14 (%23.7)	7 (%31.8)	7 (%18.9)	0.993
Makrolid	4 (%6.8)	2 (%9.1)	2 (%5.4)	0.995
İnvaziv alet kullananların sayısı	54 (%91.5)	21 (%95.5)	33 (%89.2)	0.102
Mekanik ventilatör	28 (%47.5)	9 (%40.9)	19 (%51.4)	<b>0.059</b>
İdrar sondası	45 (%76.3)	16 (%72.2)	29 (%78.4)	<b>0.053</b>
Damar içi kateter	54 (%91.5)	21 (%95.5)	33 (%89.2)	0.102
Göğüs tüpü	3 (%5.1)	1 (%4.5)	2 (%5.4)	0.564
Hastanede enfeksiyon oluşan kişi sayısı	20 (%33.9)	5 (%22.7)	15 (%40.5)	<b>0.025</b>
Yoğun bakımda antibiyotik kullananlar	54 (%91.5)	17 (%77.3)	37 (%100)	<b>0.006</b>
Metronidazol	3 (%5.1)	1 (%4.5)	2 (%5.4)	0.564
Antifungal	6 (%10.2)	1 (%4.5)	5 (%13.5)	0.102
SAM	11 (%18.6)	5 (%22.7)	6 (%16.2)	0.763
Kinolon	14 (%23.7)	4 (%18.2)	10 (%27.0)	0.109
Karbapenem	24 (%40.7)	8 (%36.4)	16 (%43.2)	0.102
Piperasilintazobaktam	7 (%11.9)	2 (%9.1)	5 (%13.5)	0.257
SEF	16 (%27.1)	4 (%18.2)	12 (%32.4)	<b>0.046</b>
Makrolid	12 (%20.3)	4 (%18.2)	8 (%21.6)	0.248
Glikopeptid	13 (%22.0)	4 (%18.2)	9 (%24.3)	0.166
Kolistin	4 (%6.8)	1 (%4.5)	3 (%8.1)	0.317
Aminoglikozid	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Tigesiklin	1 (%1.7)	-	1 (%2.7)	-
Oseltamivir	9 (%15.3)	4 (%18.2)	5 (%13.5)	0.739

Normal dağılılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal parametreler ortanca (medyan) ile gösterildi. Sözel değişkenler sayı ve oran ile gösterildi. p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

#### 4.2.Risk faktörlerin Mortalite Gruplarına Göre Özellikleri

Mortalite ile ilişkili olduğu düşünülen grupların demografik özellikleri, risk faktörleri, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar bulguları Tablo 4.2.1’de gösterilmektedir. Sağ kalan erkek hastaların oranı ölen erkek hastalardan fazlaydı ( % 41,5’e karşı % 27,8, p=0.011). Ölen hastaların APACHE II skoru ortalaması (26,39±9,86 karşı 18,29±6,96, p=0.001) sağ kalan hastalardan daha yüksekti. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile hastanede kalış süresi ölen ve sağ kalan hastalarda farklılık göstermemekteydi.

Ölen hastalarda pulmoner yetmezlik oranı (% 77,8’ karşı % 68,3, p=0.031), son 1 yıl içinde hospitalizasyon oranı ( % 55,6’ya karşı % 31,7, p=0.014), idrar sondası kullanma oranı (% 88,9’ karşı % 70,7, p=0.053), damar içi kateter kullanımı (% 94,4’e karşı % 90,2, p=0.006) sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulunduğundan ölüm ile istatistiksel açıdan ilişkisi olduğu tespit edildi. Ayrıca ölen hastalarda yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanmayanların oranı (% 61,1’e karşı % 58,5, p=0.028) sağ kalan hastalara göre daha yüksekti. Yoğun bakım öncesi antibiyotik kullananlar ve kullandıkları antibiyotik çeşitleri mortalite grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu.

Yoğun bakımda antibiyotik kullananların oranı ölenlerde (% 100’e karşı % 87,8, p=0.014) sağ kalan hastalara göre daha yüksekti. Sağ kalan hastalarda antibiyotik çeşitlerinden SAM kullanım oranı (% 22’ye karşı % 11, p=0.035), kinolon kullanım oranı (% 29,3’e karşı % 11,1, p=0.008) ve karbapenem kullanım oranı (% 29,3’e karşı % 11,1, p=0.008) ölen hastalara göre daha yüksekti. Diğer antibiyotik türleri mortalite grupları arasında istatistiksel açıdan bir fark göstermiyordu.

**Tablo 4.2.1.**Mortalite ile Risk Faktörlerin ilişkisi

	Ölen hastalar (n=18)	Sağ Kalan Hastalar (n=41)	P
Cinsiyet			0.317
Kadın	13 (%72.2)	24 (%58.5)	0.071
Erkek	5 (%27.8)	17 (%41.5)	<b>0.011</b>
Yaş (yıl)	62.39±17.73	56.95±16.96	0.268
APACHE II skoru	26.39±9.86	18.29±6.96	<b>0.001</b>
Yatış süresi (gün)	11.50	11	0.662
Hastanede kalış süresi (gün)	14	16	0.387
Yoğun bakıma yatış nedenleri			
Pulmoner yetmezlik	14 (%77.8)	28 (%68.3)	0.922
Sepsis	2 (%11.1)	6 (%14.6)	<b>0.031</b>
Böbrek yetmezliği	-	1 (%2.4)	0.157
Travma	-	1 (%2.4)	-
Diyabetik ketoasidoz	-	1 (%2.4)	-
Hepatik ensefalopati	1 (%5.6)	1 (%2.4)	-
İlaç intoksikasyonu	1 (%5.6)	1 (%2.4)	0.991
Kardiyovasküler	-	1 (%2.4)	-
Üst GIS kanaması	-	1 (%2.4)	-
Son 1 yıl içinde hastaneye yatan hasta sayısı	10 (%55.6)	13 (%31.7)	<b>0.014</b>
Yatmadan önce 3 ay içinde operasyon geçirenler	2 (%11.1)	4 (%9.8)	0.414
Açık Yara	1 (%5.6)	-	-
Dış Merkezlerden transfer (özel veya kamu)	3 (%16.7)	12 (%29.3)	0.605
İnvazif alet kullananlar	17 (%94.4)	37 (%90.2)	<b>0.006</b>
Mekanik vantilatör	12 (%66.7)	16 (%39.0)	0.450
İdrar sondası	16 (%88.9)	29 (%70.7)	<b>0.053</b>
Damar içi kateter	17 (%94.4)	37 (%90.2)	<b>0.006</b>
Göğüs tüpü	-	3 (%7.3)	-
Yoğun Bakım Öncesi Antibiyotik kullanmayanlar	11 (%61.1)	24 (%58.5)	<b>0.028</b>
Yoğun Bakım Öncesi Antibiyotik kullananlar	7 (%38.9)	17 (%41.5)	0.294
3.Kuşak SEF	1 (%5.6)	2 (%4.9)	0.564
Karbapenem	2 (%11.1)	1 (%2.4)	0.564
Glikopeptid	-	-	-
Kinolon	4 (%22.2)	10 (%24.4)	0.109
Makrolid	-	4 (%9.8)	-
Yoğun bakımda antibiyotik kullananlar	18 (%100)	36 (%87.8)	<b>0.014</b>
Metronidazol	1 (%5.6)	2 (%4.9)	0.564
Antifungal	5 (%27.8)	1 (%2.4)	0.102
SAM	2 (%11.1)	9 (%22.0)	<b>0.035</b>
Kinolon	2 (%11.1)	12 (%29.3)	<b>0.008</b>
Karbapenem	2 (%11.1)	12 (%29.3)	<b>0.008</b>
Piperasilin tazobaktam	4 (%22.2)	3 (%7.3)	0.705
SEF	5 (%27.8)	11 (%26.8)	0.134
Makrolid	4 (%22.2)	8 (%19.5)	0.248
Glikopeptid	8 (%44.4)	5 (%12.2)	0.405
Kolistin	1 (%5.6)	3 (%7.3)	0.317
Aminoglikozid	-	-	-
Tigesiklin	-	-	-
Oseltamivir	2 (%11.1)	7 (%17.1)	0.096

Normal dağılım sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılımayan sayısal parametreler ortanca (medyan) ile gösterildi. Sözel değişkenler sayı ve oran ile gösterildi. p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

### 4.3.Toplanan örnek sayısı ve *A. baumannii* oranları

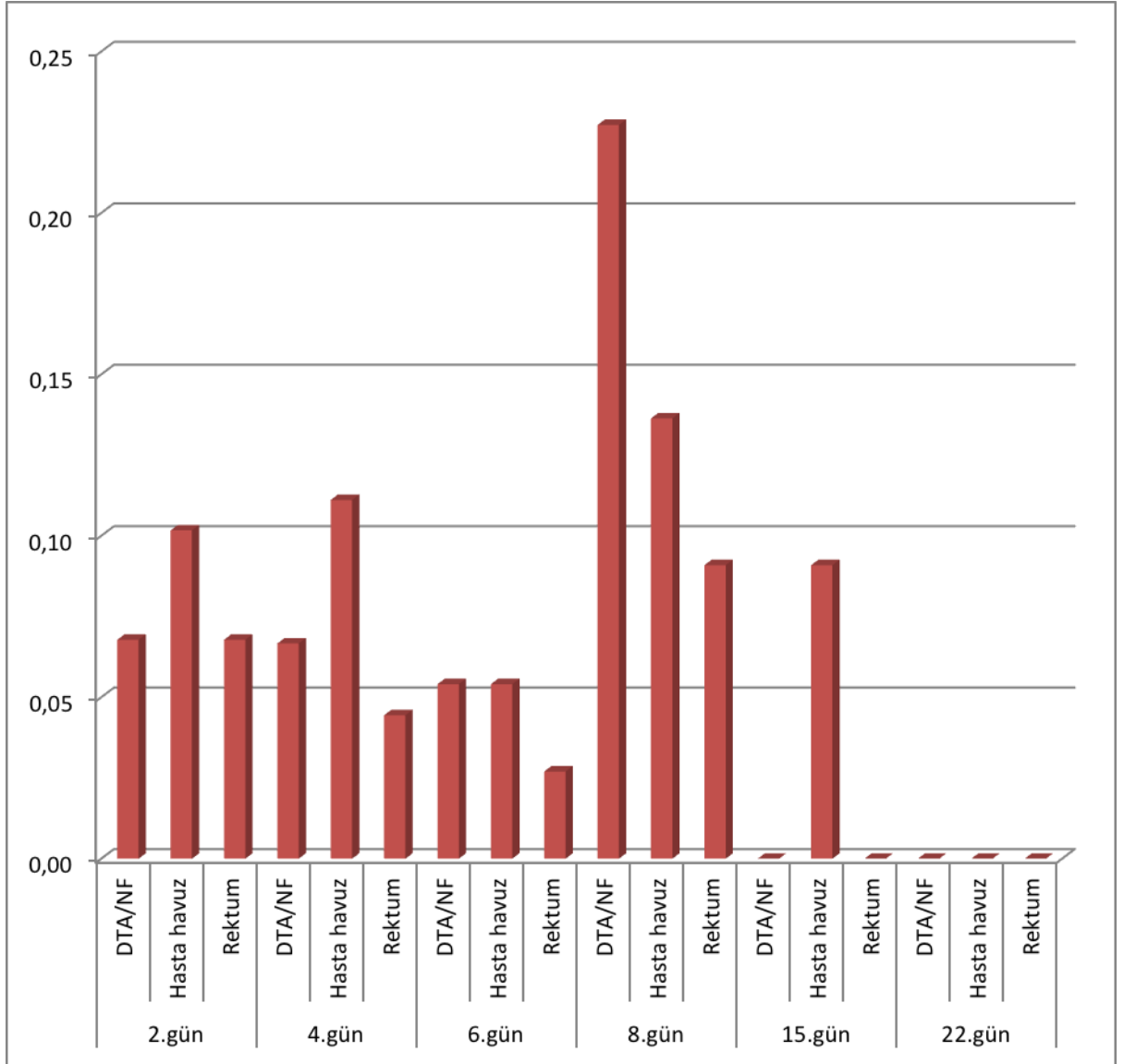
Çalışma popülasyonundan alınan örnek sayısı ve tespit edilen *A. baumannii* sayısı Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir. Buna göre çalışma süresince toplam 1169 örnek alındı ve bu örneklerin % 4,1’inde (48 örnek) *A. baumannii* kolonizasyonu saptandı. Hastalardan toplam 588 örnek alındı ve alınan örneklerin % 6,97’sında (41 örnek) *A. baumannii* kolonizasyonu saptandı. Hastanın DTA ve/veya nazofarenks’inden alınan 196 örneğin 14’ünde, rektumdan alınan 196 örneğin 17’sinde ve hasta havuzundan (aksiler, antekubital ve inguinal bölgeler) alınan 196 örneğin 10 ‘unda kolonizasyon saptandı.

Hastanın yakın çevresinden toplam 351 örnek alındı ve % 1,99 ’unda (7 örnek) kolonizasyon saptandı, cansız yüzeylerdeki kolonizasyon sayısı; çevre havuzundan (yatağın baş, orta ve ayak kısmı) 6 örnek, hasta pompasında 1 örnek olarak tespit edildi. Çevreden (klavye ve telefon) 36 örnek alındı ve kolonizasyon saptanmadı.

Sağlık çalışanlarının ellerinden 194 örnek (doktorlardan 82, hemşirelerden 66, diğer personelden 46) alındı ve hiç birinde kolonizasyon saptanmadı. Hastaların 16’sında (% 27,1) yalnız canlı yüzeylerde, 5’inde ise (% 7,5) hem canlı yüzeyde hem de cansız yüzeyde *A. baumannii* kolonizasyonu saptandı.

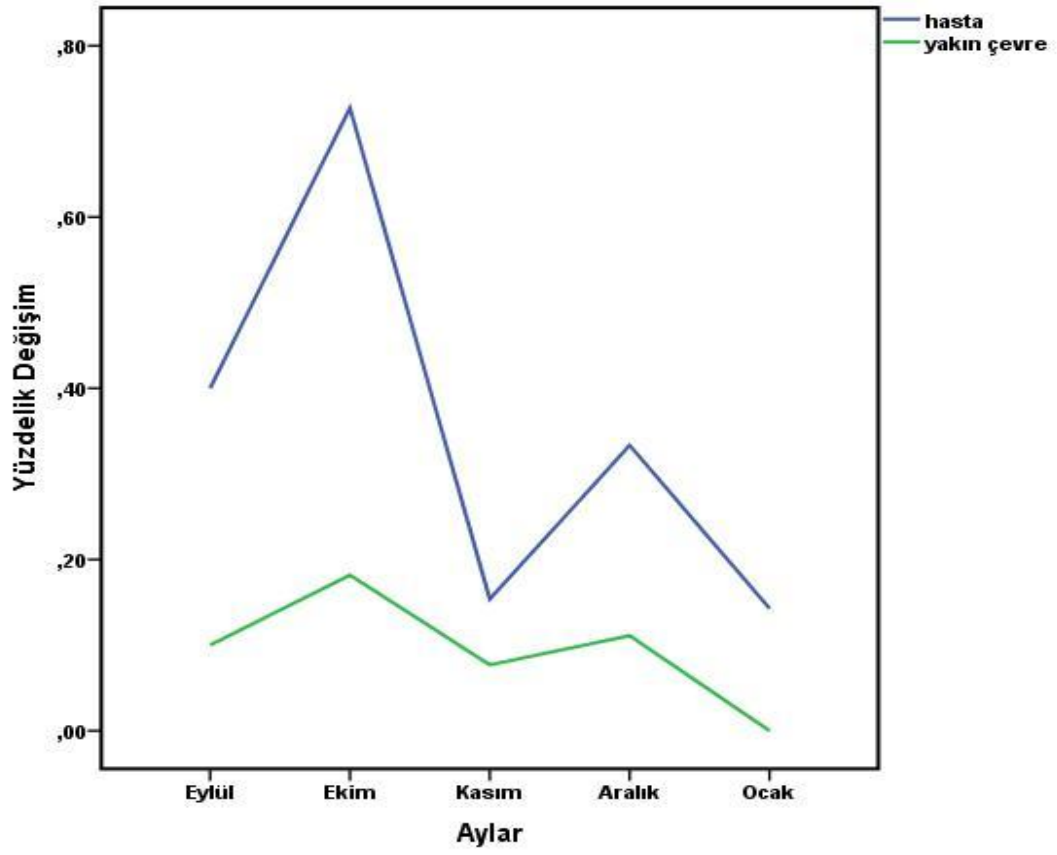
**Tablo 4.3.1. *A. baumannii* kolonizasyonları**

	<b>Alınan örnek sayısı</b>	<b>Acinetobacter baumannii Sayı ve Yüzdesi</b>
Hastadan alınan örnekler (Canlı yüzeylerdeki kolonizasyon)	588	41 (%6.97)
DTA	196	14 (%7.14)
Rektum	196	17 (%8.67)
Havuzlama (aksiler, antekubital ve inguinal bölgeler)	196	10 (%5.10)
Hastanın yakın çevresi (Cansız yüzeylerdeki kolonizasyon)	351	7 (%1.99)
Havuzlama (yatağın baş, orta ve ayak kısmı)	117	6 (%5.13)
Hasta masası	117	-
Hasta pompası	117	1 (%0.80)
Çevreden alınan örnek sayısı (telefon ve klavye)	36	-
Sağlık çalışanlarının ellerinden alınan örnek sayısı	194	-
Doktorlardan	82	-
Hemşirelerden	66	-
Diğer personelden	46	-
<b>Toplam</b>	<b>1169</b>	<b>48 (%4,1)</b>



**Şekil 4.3.1.** Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi'ne Yatış Günlerine Göre, Alınan Örneklerde Saptanan Kolonizasyon Yüzdeleri. DTA; Derin trakeal aspirat, NF; nazofarinks.

Şekil 4.3.1'den anlaşıldığı üzere hastalarda yatışının 8. gününde kolonizasyonun artış göstermesi dikkat çekmektedir.



Şekil 4.3.2. Aylara Göre Kolonizasyon Yüzdesinin Değişimi



Tablo 4.3.2.'e göre *A. baumannii* infeksiyonu, hastalarda ve yakın çevrelerinde *A. baumannii* kolonizasyonu gelişimi mortalite ile anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

**Tablo 4.3.2.** İnfeksiyon ve kolonizasyonların mortalite ile ilişkisinin incelenmesi

	<b>Ölen Hastalar (n=18)</b>	<b>Sağ Kalan Hastalar (n=41)</b>	<b>P</b>
<b><i>Acinetobacter</i> infeksiyonu gelişen hastalar</b>	2 (%11,1)	6 (%14,6)	0.920
<b>Hastalarda <i>A. baumannii</i> kolonizasyonu gelişimi</b>	9 (%50,0)	12 (%29,3)	0.126
<b>Hastaların yakın çevresinde <i>A. baumannii</i> kolonizasyonu gelişimi</b>	4 (%22,2)	2 (%4,9)	0.064

Sözel değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Fisher'ın Ki-kare testi kullanıldı..

Tablo 4.3.3'e göre alınan örneklerde kolonizasyonu gelişmeyen hastalarda *A. baumannii* infeksiyonu oluşmaması anlamlı bulundu (% 72,5'e karşı % 27,5, p=0.001). Kolonizasyon geliştirmeyen hastalarda *A. baumannii* infeksiyonu geliştirmeme olasılığı, kolonizasyon geçiren hastalara göre 1.571 kat daha fazla olduğu tespit edildi.

**Tablo 4.3.3.** Kolonizasyon gelişiminin *A. baumannii* infeksiyonu ile ilişkisi

	<i>A.baumannii</i> infeksiyonu olanlar (n=8)	<i>A.baumannii</i> infeksiyonu olmayanlar (n=51)	P	Odds Ratio	% 95 Güven Aralığı
Kolonizasyon oluşumu					
Kolonizasyon olanlar	8 (%100)	14 (%27,5)	0.001	1.571	1.146-2.155
Kolonizasyon olmayanlar	-	37 (%72,5)			

Sözel değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Fisher'ın Ki-kare testi kullanıldı.

Tablo 4.3.4.'e göre cansız yüzeyde kolonizasyon oluşması hastada kolonizasyon gelişme riskini, cansız yüzeyde kolonizasyon gelişmemesine göre 11.563 kat arttırdığı tespit edilmiştir (%95 G.A: 1.249-107.067, p=0.018).

**Tablo 4.3.4.** Hastalarda ve Cansız Yüzeylerde Kolonizasyon Gelişiminin İlişkisi

	Hastada Kolonizasyon Gelişen (n=21)	Hastada Kolonizasyon Gelişmeyen (n=38)	P	Odds Ratio	% 95 Güven Aralığı
Yakın çevrede kolonizasyon					
Gelişen (n=6)	5 (% 83,3)	1 (% 16,7)	0.018	11,563	1,249-107.067
Gelişmeyen (n=53)	16 (% 30,2)	37(% 69,8)			

Sözel değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Fisher'ın Ki-kare testi kullanıldı.

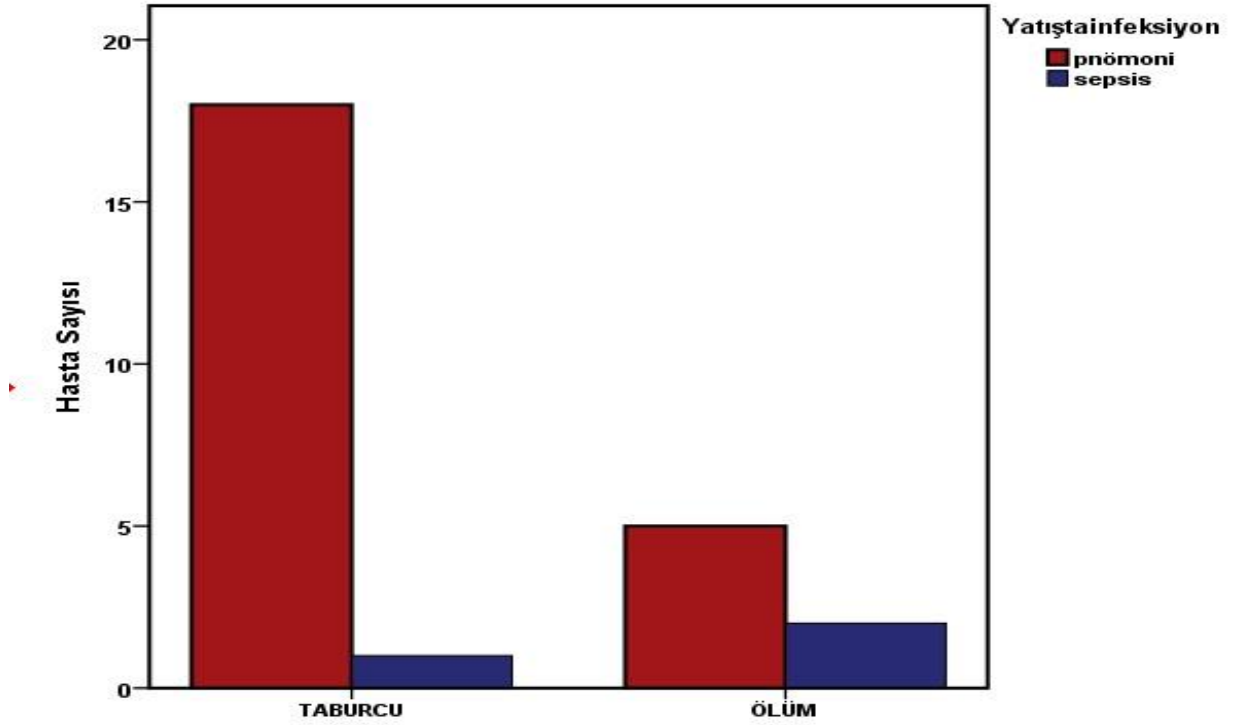
Tablo 4.3.5 'e göre yoğun bakıma yatan hastaların % 44,1 'inde (26 hasta) herhangi bir infeksiyon olduğu saptanmış ve bu hastaların 7'sinin (% 26,9) durumu ölüm ile sonuçlanmıştır. Fakat yatışta herhangi bir infeksiyonun olması ile mortalite arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (  $p=0.595$ ).

Hastaların % 39,0'unda (23 hasta ) pnömoni geliştiği ve bunların % 21,7 'sinin (5 kişi) öldüğü, 3 hastada (% 5,1) sepsis geliştiği ve 2'sinin (% 66,7) öldüğü saptanmıştır. Şekil 4.3.2'de infeksiyon geçiren hastaların mortalitesi gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.5.** Yatışta Herhangi Bir İnfeksiyon Olmasının Mortalite İle İlişkisi

	Ölen Hastalar (n=18)	Sağ Kalan Hastalar (n=41)	P
Yatışta infeksiyon var	7 (% 38,9)	19 (% 46,3)	0,595
Yatışta infeksiyon yok	11 (% 61,1)	22 (% 53,7)	

Sözel değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık kabul edildi. Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

**Şekil 4.3.3.** İnfeksiyon geçiren hastaların mortalitesi

#### 4.4.Mortalitenin Öngördürücüleri

Çalışmada mortalite ile ilişki olduğu düşünülen tüm parametreler tek değişkenli Cox Regresyon yöntemi ile analiz edildi. APACHE II skoru (HR:1.057, % 95 G.A: 1.011-1.106, p=0.015) ve kanser (HR:4.105, % 95 G.A.: 1.286-13.101, p=0.017) ölüm riskini etkileyen risk faktörleri olarak tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalış süresi, yoğun bakımda kalış nedenleri, son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı, yatışta infeksiyon olması, son 3 ayda operasyon geçirilmesi, açık yara, yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı, hasta transferi, hipertansiyon, KAH, DM, KOAH, pulmoner yetmezlik, SVO, böbrek yetmezliği, immün yetmezliği, invaziv alet kullanımı, hastanede infeksiyon oluşumu, *A. baumannii* kolonizasyonu ve infeksiyonu oluşması, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı mortalite üzerinde etkili bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.4.1).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı çıkan parametrelerin topluca mortalite üzerine etkisini araştırmak üzere çok değişkenli Cox regresyon analiz yöntemi kullanıldı. Mortalite ile ilişkili bulunan parametrelerin ölüme sebebiyet veren etkileri incelendiğinde: APACHE II skoru (HR:1.068, % 95 G.A: 1.016-1.121, p=0.009) ve malignite oluşumu ( HR: 4,971, % 95 G.A: 1.493-16.551, p=0.009) mortalite üzerinde bağımsız öngördürücüler olarak tespit edildi. APACHE II skorunun artması ölüm riskini 1,068 kat arttırmakta, aynı şekilde kanser oluşumu ölüm riskini 4,971 kat arttırmaktadır (Tablo 4.4.2).

**Tablo 4.4.1.** Tek Değişkenli Sağ Kalım Analizinde Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
Yaş	1.018	0.990-1.047	0.215
Cinsiyet	0.622	0.221-1.753	0.370
Yoğun bakımda kalış süresi	0.969	0.937-1.001	0.056
APACHE II skoru	1.057	1.011-1.106	<b>0.015*</b>
Yoğun bakımda yatış nedeni	0.916	0.704-1.192	0.513
Son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı	0.929	0.555-1.554	0.778
Yatışta infeksiyon olması	0.492	0.179-1.351	0.169
Son 3 ayda operasyon geçirilmesi	0.725	0.166-3.175	0.670
Açık yara	0.926	0.115-7.477	0.942
Yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı			
3. kuşak SEF	0.678	0.085-5.401	0.714
Karbapenem	1.777	0.387-8.157	0.460
Kinolon	0.792	0.251-2.501	0.691
Makrolid	0.000	0.000-0.000	0.984
Hastane transfer öyküsü			
Kamu	0.321	0.091-1.142	0.079
Özel	0.000	0.000-0.000	0.989
Komorbidite	29.662	0.161-5459.62	0.203
Hipertansiyon	1.105	0.405-3.015	0.845
KAH	1.866	0.721-4.829	0.199
DM	1.095	0.408-2.941	0.857
KOAHA	0.319	0.042-2.407	0.268
Kanser	4.105	1.286-13.101	<b>0.017*</b>
Pulmoner yetmezlik	2.210	0.854-5.722	0.116
SVO	0.970	0.128-7.380	0.977
Böbrek yetmezliği	1.307	0.372-4.583	0.676
İmmün yetmezliği	1.338	0.524-3.418	0.542
İnvaziv alet kullananlar	0.746	0.096-5.801	0.780
Mekanik ventilatör	0.674	0.244-1.859	0.446
İdrar sondası	0.867	0.190-3.955	0.853
Damar içi kateter	0.746	0.096-5.801	0.780
Göğüs tüpü	26.211	0.043-16112	0.319
Hastanede infeksiyon oluşumu	0.455	0.159-1.303	0.142
<i>A. baumani</i> infeksiyonu oluşması	0.166	0.021-1.283	0.085
Yoğun bakımda antibiyotik kullanımı	21.841	0.000-263100	0.605
Metronidazol	1.847	0.240-14.214	0.556
Antifungal	2.118	0.746-6.016	0.159
SAM	0.436	0.100-1.902	0.270
Kinolon	0.407	0.092-1.801	0.236
Karbapenem	2.209	0.824-5.925	0.115
Piptaz	1.394	0.454-4.283	0.562
SEF	0.416	0.132-1.309	0.134
Makrolid	1.120	0.354-3.546	0.847
Glikopeptid	1.969	0.769-5.041	0.158
Kolistin	0.344	0.043-2.728	0.312
Aminoglikozid	2.285	0.296-17.667	0.428
Tigesiklin	0.041	0.000-509.942	0.507
Oseltamivir	0.671	0.154-2.930	0.596

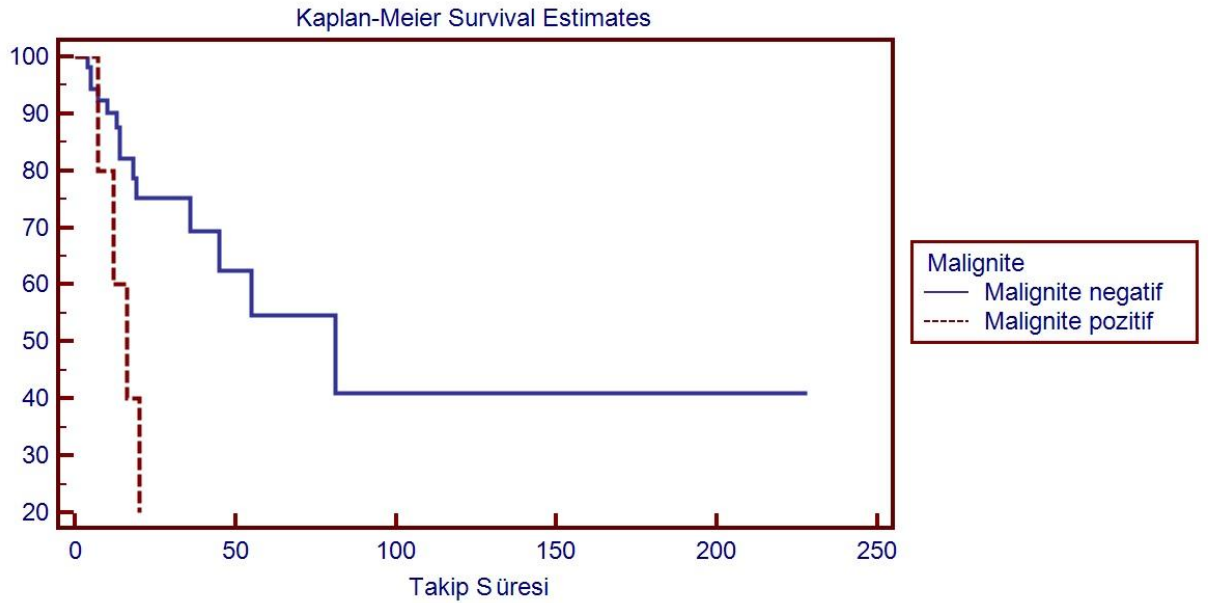
p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

**Tablo 4.4.2.** Çok Değişkenli Sağ Kalım Analizinde Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
<b>APACHE II skoru</b>	1,068	1.016-1.121	<b>0.009</b>
<b>Malignite</b>	4,971	1.493-16.551	<b>0.009</b>

p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

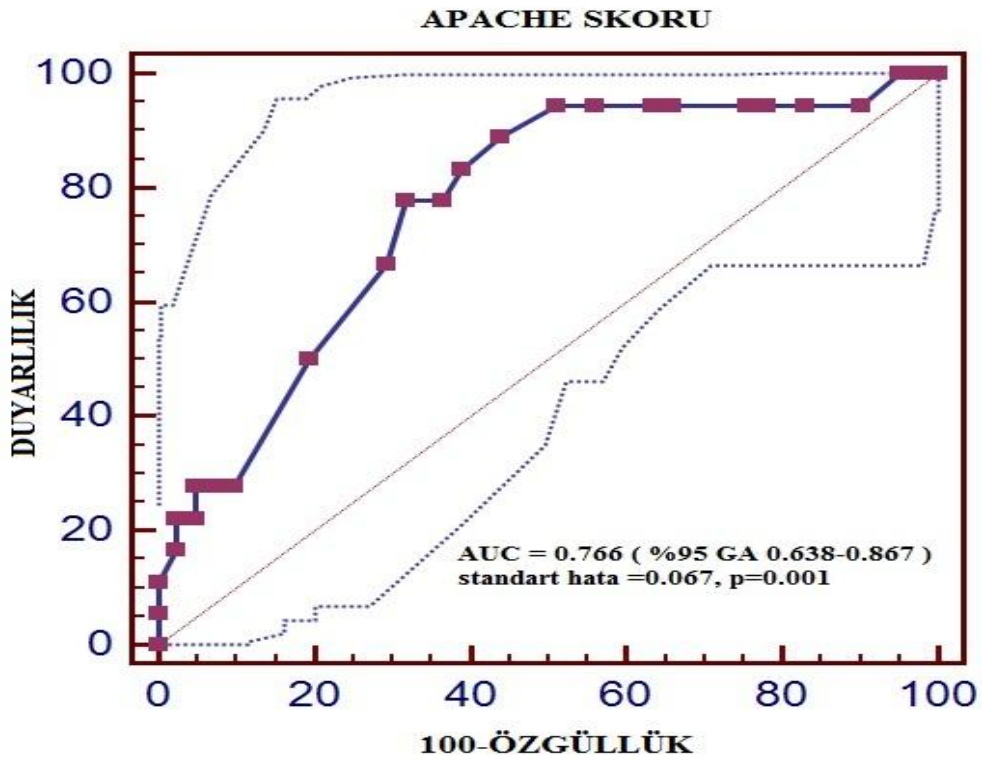
Likelihood ratio: 108.480 p=0.002



**Şekil 4.4.1.** Malignite Gelişiminin (Kırmızı Çizgili Eğri) Sağ Kalıma Etkisi (17 gün karşı 81 gün, p=0,045)

#### 4.5.APACHE II Skorunun Kestirim Değeri

Mortalite için bağımsız öngördürücü olarak tespit edilen APACHE II skorunun ölüm riskini belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldığında eğrinin altında kalan alan (AUC) 0.766 (% 95 G.A: 0.638-0.867,  $p=0.001$ ) olarak bulundu (Şekil 4.5.1). APACHE II skorunun kestirim değeri >21 alındığında % 77,8 duyarlılık ve % 68,3 özgünlük ile ölüm riskini öngördüğü saptandı (Şekil 4.5.2). APACHE II skorunun 21'den büyük olması mortaliteyi hızlandırmaktadır.



Şekil 4.5.1. Ölüm riskini öngörmeye APACHE II Skoru için ROC Analizi



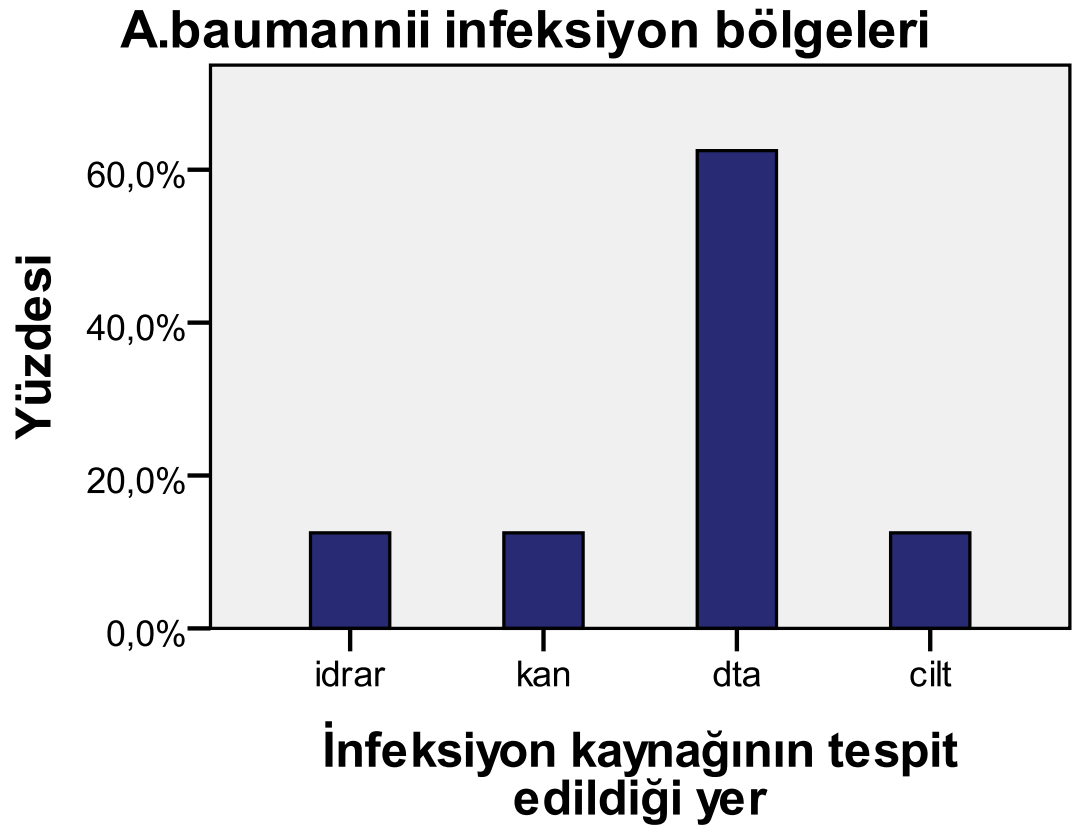


#### 4.6. A. *baumannii* İnfeksiyonu Geçiren Hastaların Özellikleri

Kolonizasyon tespit edilen hastalar içerisinde 8'inde klinik olarak *A. baumannii* infeksiyonu tespit edildi. İnfeksiyon geçiren hastalar tüm popülasyonun % 13,5'ini (8/59) ve kolonizasyon tespit edilen hastaların ise % 36,3'ünü (8/22) oluşturmaktaydı. Bu hastaların 6'sı kadın, 2'si erkekti. Yoğun bakım ünitesine yatışından önce herhangi bir infeksiyon geçiren hasta sayısı 5 (% 62,5) idi. Bu 8 hastanın 2'si (% 25) YBÜ'de öldü. Beş hasta YBÜ'den taburcu edilirken 1 hasta dahili servise devir edildi ve devir yapılan hasta hastaneden taburcu edildi. *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı infeksiyonların tipleri; hastaların 5'inde (% 62,5) pnömoni (VİP), 1 hastada idrar yolu infeksiyonu, 1 hastada bakteriyemi ve bir hastada da dekübit yarasında gelişen yumuşak doku infeksiyonu şeklindeydi (Şekil 4.6.1). İnfeksiyonu olan hastalarda kolonizasyon saptanan bölgeler; 5 hastada DTA, 1 hastada çevre havuzu, 1 hastada rektum ve 1 hasta da hasta havuzuydu. Kolonizasyon tarihleri ile infeksiyon tarihleri karşılaştırıldığında; 1 hastada infeksiyondan 19 gün önce kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 7 gün önce kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 3 gün önce kolonizasyon, 1 hastada infeksiyon ile aynı tarihte kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 49 gün sonra kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 7 gün sonra kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 3 gün sonra kolonizasyon, 1 hastada infeksiyondan 2 gün sonra kolonizasyon tespit edilmiştir. (Tablo 4.6.1.). Sonuç olarak *A. baumannii* infeksiyonu gelişen hastaların tamamında kolonizasyon saptanmıştır. Bu hastaların 7'sinde (% 87,5) hastada kolonizasyon mevcutken, 1 hastada (% 12,5) yakın çevresinde kolonizasyon vardı.

**Tablo 4.6.1.** İnfeksiyon Geçiren Hastaların Kolonizasyon ile İnfeksiyon Bölgeleri ve Tarihleri

HASTA NO	KOLONİZASYON TARİHİ	KOLONİZASYON BÖLGESİ	İNFEKSİYON BÖLGESİ	İNFEKSİYON TARİHİ
1	02.12.2009	HASTA HAVUZ	DTA	21.12.2009
2	07.12.2009	ÇEVRE HAVUZ	İDRAR	14.12.2009
3	14.09.2009	DTA	KAN	17.09.2009
4	07.11.2009	DTA	DTA	07.11.2009
5	14.09.2009	DTA	CİLT	27.07.2009
6	02.11.2009	DTA	DTA, HASTA HAVUZ	26.10.2009
7	28.12.2009	DTA	DTA	25.12.2009
8	25.12.2009	REKTUM	DTA	23.12.2009



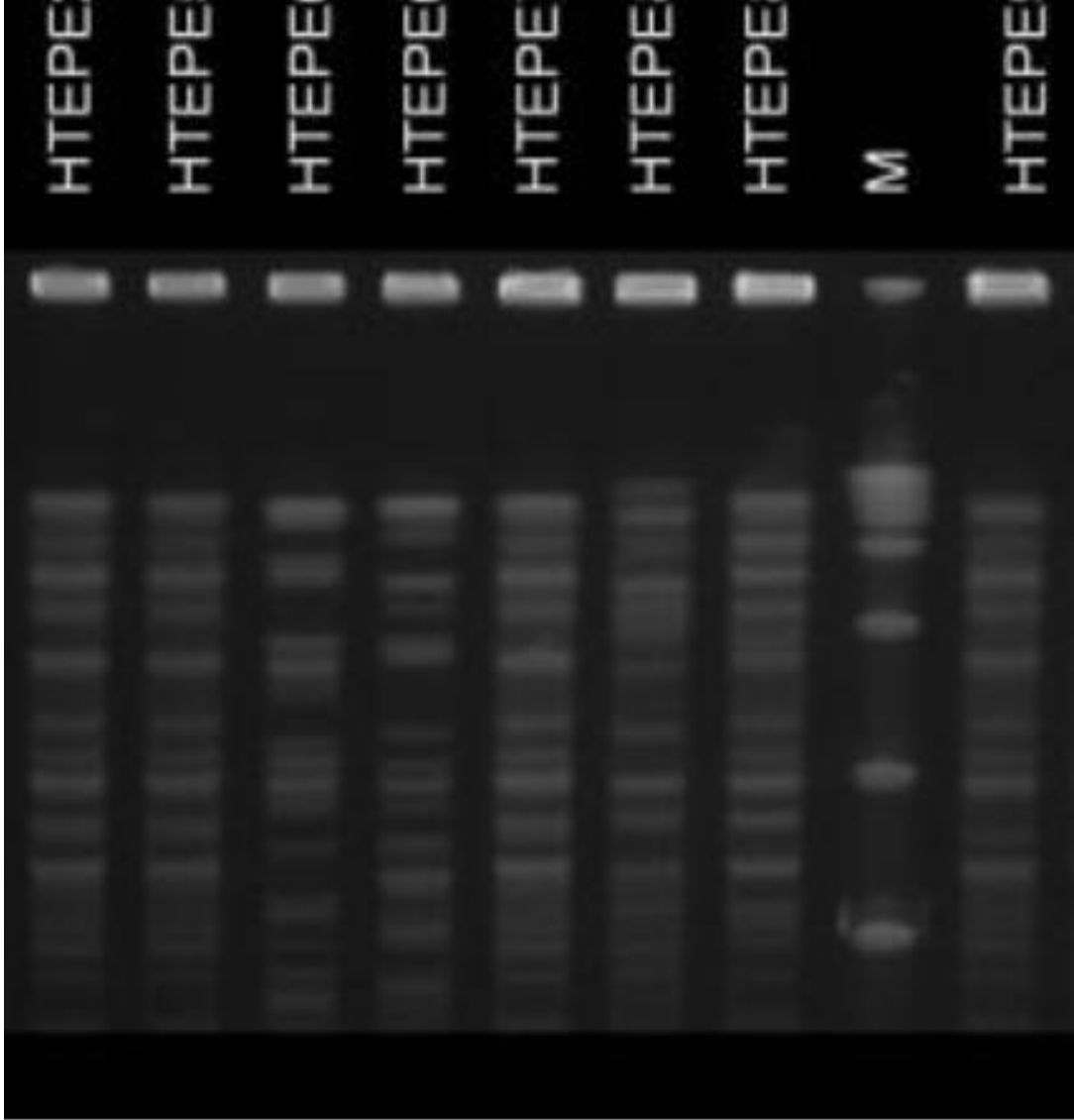
**Şekil 4.6.1** Klinik Olarak *A. baumannii* İnfeksiyonu Olan Hastaların Örneklerinin Tespit Edildiği Bölgeler

#### 4.7. A. baumannii İnfeksiyonu Geçiren Hastalardan Tespit Edilen Örneklerle Yapılan PFGE ve PCR Sonuçları

İncelenen toplam 48 tane *A. baumannii* izolatından klinik olarak infeksiyon geçirenlerin (toplam 8 köken) PFGE ve PCR işlemleri yapıldı. İncelenen 8 kökenden 4'ü aynı klon özellikleri gösterirken diğer 4 kökenin farklı klonal özelliklere sahip olduğu tespit edildi (Şekil 4.7.1 ve Tablo 4.7.1). Toplam 5 farklı köken olduğu tespit edildi. PCR sonuçlarına göre örneklerin tamamında karbapenem direnci olduğu gösterildi (Tablo 4.7.2, Şekil 4.7.2, Tablo 4.7.3). Tüm örneklerde OXA-51 pozitif iken, OXA-24 pozitif örnek yoktu.

**Tablo 4.7.1.** İnfeksiyon Etkeni Olarak Saptanan 8 Kökene Ait PFGE Analizi Sonucunda Elde Edilen ve Tenover Kriterleri Kullanılarak Saptanan Klonal İlişki Aşağıdaki Tabloda Özetlenmiştir.

KLON	KÖKEN SAYISI
A1	4
A2	1
A3	1
B	1
C	1



**Şekil 4.7.1.** Hastane infeksiyonu etkenlerinin PFGE görüntüsü (M: Lambda Ladder PFG Marker (NE Biolabs, İngiltere )) . Klonların sıralanışı, soldan sağa (A1, A1, B, C, A1, A2, A3, M, A1)

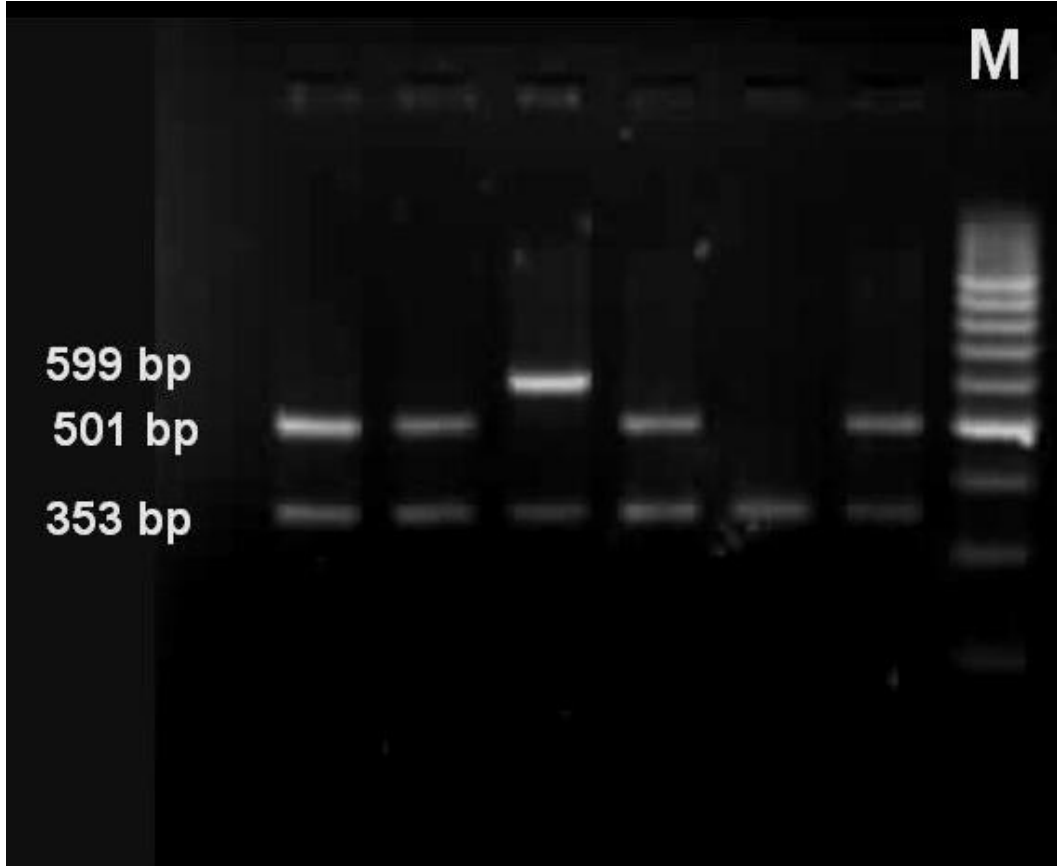
**Tablo 4.7.2.** *A. baumannii* Kökenlerinde OXA Grubu Karbapenemaz Enzimlerinin Dağılımı

<b>Örnek</b>	<b>OXA-51</b>	<b>OXA-23</b>	<b>OXA-24</b>	<b>OXA-58</b>
<b>1</b>	+	+		
<b>2</b>	+	+		
<b>3</b>	+			+
<b>4</b>	+	+		
<b>5</b>	+	+		
<b>6</b>	+	+		
<b>7</b>	+	+		
<b>8</b>	+			

**Tablo 4.7.3.** OXA Benzeri Beta Laktamaz Enzimleri İçin Primer Dizileri

<b>OXA Enzimi</b>	<b>PCR Primerleri</b>	<b>PCR ürünü (bp)</b>
<b>OXA-51 benzeri</b>	<b>5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG 5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG</b>	<b>353</b>
<b>OXA-23 benzeri</b>	<b>5'-GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA 5'-ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT</b>	<b>501</b>
<b>OXA-24 benzeri</b>	<b>5'-GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA 5'-AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT</b>	<b>246</b>
<b>OXA-58 benzeri</b>	<b>5'-AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG 5'-CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC</b>	<b>599</b>

PCR reaksiyonu koşulları, 94°C'de 5 dak. takiben 30 siklus şeklinde 94°C'de 25 sn, 52°C'de 40 sn ve 72°C'de 50 sn ve final elongasyon için 72°C'de 6 dak. şeklinde uygulanmıştır. PCR ürünleri, % 1,5 agaroz jelde 80V altında 45 dak. elektroforeze alınmış ve dijital jel görüntüleme sistemi ile fotoğraflanmıştır.



**Şekil 4.7.2.** Farklı OXA karbapenemazları taşıyan suşlardan örnekler. M: 100 bp DNA marker, OXA-51 benzeri enzim, 353 bp; OXA-23 benzeri enzim, 501 bp; OXA 58 benzeri enzim 599 bp.



#### 4.8. Kolonizasyon Oluşmasının Öngördürücüleri

Kolonizasyon oluşmasında ilişki olduğu düşünülen tüm parametreler tek değişkenli Cox Regresyon yöntemi ile analiz edildi. Yoğun bakımda kalış süresi (HR:0.975, % 95 G.A.: 0.955-0.996, p=0.019) güven aralığının 1'e çok yakın olmasından dolayı sınırda anlamsızlık teşkil ettiği için ve çıkan sonucun klinik olarak değerinin olmaması sebebiyle risk faktörü olmaktan çıkarıldı ve pulmoner yetmezlik (HR:2.720, % 95 G.A.: 1.087-6.804, p=0.032) kolonizasyon oluşması riskini etkileyen risk faktörü olarak tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, yoğun bakımda kalış nedenleri, son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı, yatışta infeksiyon olması, son 3 ayda operasyon geçirilmesi, açık yara, yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı, hasta transferi, hipertansiyon, KAH, DM, KOAH, kanser, SVO, böbrek yetmezliği, immün yetmezliği, invazif alet kullanımı, hastanede infeksiyon oluşumu, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı kolonizasyon üzerinde etkili bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.8.1).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı çıkan tek bir parametre söz konusu olduğu için kolonizasyon oluşması üzerinde etkili olduğu tespit edilen pulmoner yetmezlik bağımsız öngördürücü olarak tespit edildi (HR:2.720, % 95 G.A.: 1.087-6.804, p=0.032) (Tablo 4.8.2).

**Tablo 4.8.1.** Tek Değişkenli Sağ Kalım Analizinde Kolonizasyonu Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
Yaş	1.012	0.988-1.037	0.325
Cinsiyet	0.485	0.177-1.329	0.160
Yoğun bakımda kalış süresi	0.975	0.955-0.996	<b>0.019*</b>
APACHE II skoru	1.022	0.972-1.076	0.393
Yoğun bakımda yatış nedeni	1.026	0.754-1.397	0.869
Son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı	0.920	0.568-1.490	0.735
Yatışta infeksiyon olması	0.345	0.120-0.990	0.058
Son 3 ayda operasyon geçirilmesi	1.040	0.340-3.179	0.945
Açık yara	0.796	0.101-6.304	0.829
Yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı			
3. kuşak SEF	0.367	0.045-3.034	0.353
Karbapenem	2.679	0.728-9.855	0.138
Kinolon	0.924	0.316-2.703	0.885
Makrolid	0.00	0.00-0.006	0.985
Hastane transfer öyküsü			
Kamu	0.867	0.350-2.144	0.757
Özel	0.00	0.00-0.006	0.987
Komorbidite			
Hipertansiyon	1.353	0.513-3.569	0.542
KAH	0.821	0.313-2.151	0.688
DM	1.364	0.558-3.331	0.496
KOA	0.909	0.264-3.132	0.880
Kanser	2.251	0.486-10.427	0.300
Pulmoner yetmezlik	2.720	1.087-6.804	<b>0.032*</b>
SVO	0.986	0.130-7.493	0.989
Böbrek yetmezliği	0.243	0.031-1.871	0.174
İmmün yetmezliği	1.096	0.442-2.714	0.843
İnvazif alet kullananlar			
Mekanik ventilatör	0.996	0.370-2.682	0.994
İdrar sondası	1.946	0.248-15.251	0.526
Damar içi kateter	0.589	0.074-4.678	0.617
Göğüs tüpü	0.300	0.039-2.283	0.245
Hastanede infeksiyon oluşumu	0.622	0.229-1.688	0.351
Yoğun bakımda antibiyotik kullanımı			
Metronidazol	2.682	0.340-21.155	0.349
Antifungal	2.177	0.814-5.821	0.121
SAM	0.369	0.085-1.597	0.182
Kinolon	0.822	0.269-2.516	0.732
Karbapenem	1.672	0.686-4.070	0.258
Piptaz	1.126	0.371-3.420	0.834
SEF	0.386	0.133-1.124	0.081
Makrolid	0.698	0.196-2.491	0.580
Glikopeptid	1.281	0.525-3.127	0.586
Kolistin	0.723	0.199-2.626	0.622
Aminoglikozid	1.842	0.239-14.191	0.557
Tigesiklin	0.597	0.074-4.799	0.628
Oseltamivir	0.447	0.101-1.969	0.287

p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4.8.2.** Kolonizasyonu Etkileyen Risk Faktörü

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
Pulmoner yetmezlik	2.720	1.087-6.804	<b>0.032</b>

p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

#### 4.9. A. *baumannii* İnfeksiyonunun Oluşmasının Öngördürücüleri

*Acinetobacter baumannii* infeksiyonunun oluşmasında ilişkili olduğu düşünülen tüm parametreler tek değişkenli Cox Regresyon yöntemi ile analiz edildi. KOAH olanlarda (HR:6.197, % 95 G.A: 1.022-37.557, p=0.047) ve aminoglikozid kullanımı (HR:9.185, % 95 G.A: 0.801-105.302, p=0.045) *A. baumannii* infeksiyonunun oluşma riskini etkileyen risk faktörleri olarak tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, Apache II skoru, yoğun bakımda kalış süresi ve nedenleri, son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı, yatışta infeksiyon olması, son 3 ayda operasyon geçirilmesi, açık yara, yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı, hasta transferi, hipertansiyon, KAH, DM, pulmoner yetmezlik, kanser, SVO, böbrek yetmezliği, immün yetmezliği, invazif alet kullanımı, hastanede infeksiyon oluşumu, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı (Aminoglikozid hariç) *A. baumannii* infeksiyonunun üzerinde etkili bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.9.1).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı çıkan parametrelerin topluca infeksiyon gelişmesi üzerine etkisini araştırmak üzere çok değişkenli cox regresyon analiz yöntemi kullanıldı. *Acinetobacter baumannii* infeksiyonu ile ilişkili bulunan parametrelerin etkileri incelendiğinde: KOAH (HR: 11.569, % 95 G.A: 1.718-77.878, p=0.035) ve aminoglikozid kullanımı (HR: 26.919, % 95 G.A: 2.289-316.620, p=0.028) *A. baumannii* infeksiyonunun oluşması üzerinde bağımsız öngördürücüler olarak tespit edildi. KOAH olanların 11.569 kat daha fazla *A. baumannii* infeksiyonuna yakalanma riski vardır. Aminoglikozid kullananların kullanmayanlara göre *A. baumannii* infeksiyonunun oluşma riskini 26.919 kat daha fazla taşımakla beraber aminoglikozid kullanan hasta sayısının 1 birey olması güven aralığının geniş olmasına neden olmaktadır (Tablo 4.9.2.).

**Tablo 4.9.1.** Tek Değişkenli Sağ Kalım Analizinde *A. baumannii* İnfeksiyonu Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
Yaş	1.003	0.966-1.041	0.885
Cinsiyet	4.021	0.478-33.841	0.200
Yoğun bakımda kalış süresi	0.978	0.951-1.006	0.119
APACHE II skoru	0.968	0.859-1.090	0.968
Yoğun bakımda yatış nedeni	1.015	0.557-1.848	0.961
Son 1 yıldaki hospitalizasyon sayısı	0.922	0.409-2.080	0.846
Yatışta infeksiyon olması	0.211	0.021-2.079	0.183
Son 3 ayda operasyon geçirilmesi	0.815	0.147-4.517	0.815
Açık yara	2.298	0.228-23.205	0.481
Yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanımı			
3.Kuşak SEF	0.962	0.079-11.671	0.976
Karbapenem	10.604	0.573-196.170	0.113
Kinolon	6.218	0.606-63.830	0.124
Makrolid	0.001	0.000-0.085	0.994
Hastane transfer öyküsü			
Kamu	0.207	0.551-15.583	0.207
Özel	-	-	-
Komorbidite			
Hipertansiyon	2.175	0.300-15.773	0.442
KAH	0.625	0.118-3.302	0.580
DM	1.364	0.295-6.305	0.691
KOAHA	6.197	1.022-37.557	<b>0.047</b>
Kanser	0.043	0.000-2979656.00	0.835
Pulmoner yetmezlik	2.843	0.463-17.471	0.259
SVO	0.044	0.00-565845.00	0.708
Böbrek yetmezliği	0.027	0.00-53.452	0.350
İmmün yetmezliği	0.475	0.079-2.862	0.417
İnvazif alet kullananlar			
Mekanik vantilatör	1.452	0.144-14.660	0.752
İdrar sondası	22.768	0.00-38170510	0.795
Damar içi kateter	21.072	0.00-129501552000	0.905
Göğüs tüpü	0.725	0.082-6.388	0.772
Hastanede infeksiyon oluşumu	39.724	0.004-442730.0	0.439
Yoğun bakımda antibiyotik kullanımı			
Metronidazol	0.047	0.00-2916.00	0.905
Antifungal	2.641	0.436-16.012	0.291
SAM	1.549	0.279-8.592	0.617
Kinolon	2.886	0.550-15.149	0.210
Karbapenem	1.329	0.290-6.085	0.714
Piptaz	2.466	0.409-14.880	0.325
SEF	2.311	0.235-22.691	0.472
Makrolid	1.436	0.130-15.891	0.768
Glikopeptid	0.286	0.034-2.419	0.251
Kolistin	2.056	0.415-10.200	0.378
Aminoglikozid	9.185	0.801-105.302	<b>0.045</b>
Tigesiklin	1.230	0.126-12.036	0.859
Oseltamivir	0.507	0.057-4.541	0.544

**Tablo 4.9.2.** Çok Değişkenli Sağ Kalım Analizinde *A. baumannii* İnfeksiyonu Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerin İncelenmesi

	Hazard Oranı	Güven Aralığı (% 95 CI)	P
KOAH	11.569	1.718-77.878	<b>0.035</b>
Aminoglikozid	26.919	2.289-316.620	<b>0.028</b>

p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

## 5.TARTIŞMA

İnfeksiyonların yayılımını anlamak, kontrolünü sağlamak, infeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların direnç paternini tespit etmek ve direnç gelişimi için risk faktörlerini saptamak önemli bir halk sağlığı problemidir. Yoğun bakım infeksiyonlarının sıklığındaki artış, bu infeksiyonların ciddiyeti ve ilaç direnci tedavide zorluklar yaratmaktadır. Çoklu dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı ile yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Çoklu direnç ve uygun olmayan tedavi yanı sıra altta yatan hastalıkların ciddiyeti de mortalitede rol oynayan önemli bir faktördür (27).

Bizim çalışmamızda hastaların temel demografik özellikleri incelendiğinde ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadın hastaların erkek hastalara göre YBÜ’de yatış sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (12 güne karşı 8,5 gün,  $p=0.045$ ). Kadın hastaların YBÜ’ne yatışından önce toplum kökenli bir infeksiyon geçirme oranı erkeklere nazaran daha azdı (22 hastaya karşı 11 hasta,  $p=0.056$ ). Buna karşın kadın hastaların YBÜ’de hastane infeksiyonu geçirme ve antibiyotik kullanma oranları erkeklere göre daha fazlaydı. Dolayısıyla kadın hastaların daha kolay infekte oldukları ve hastanede kalışlarının bu nedenle daha uzun olduğu söylenebilir. Baran ve arkadaşlarının (143) yaptığı bir çalışmada imipenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonu gelişmesinde kadın cinsiyeti risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bunun yanında cinsiyetin risk faktörü olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (54). Bizim çalışmamızda *A. baumannii* infeksiyon ve kolonizasyon gelişmesi açısından risk faktörleri incelendiğinde cinsiyetin bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Ölen ve sağ kalan hastaların özellikleri incelendiğinde; sağ kalan erkek hastaların ölen erkek hastalara göre fazla olduğu görüldü ( % 41,5’e karşı % 27,8,  $p=0.011$ ). Ölen hastaların APACHE II skoru ortalaması beklenildiği üzere daha yüksekti (26,39±9,86 karşı 18,29±6,96,  $p=0.001$ ). Ölen hastalarda pulmoner yetmezlik oranı, son 1 yıl içinde hospitalizasyon oranı, idrar sondası kullanma oranı ve damar içi kateter kullanımı sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulunduğundan ölüm ile istatistiksel açıdan ilişkisi olduğu tespit edildi. YBÜ’de antibiyotik kullanım oranları ölen hastalarda daha fazlaydı. Dolayısıyla hastaların mortalitesini geçirilen hastane infeksiyonlarının ve altta yatan hastalığın ciddiyetinin arttırdığı

görülmektedir. Ancak *A. baumannii* kolonizasyon oranları ve *A. baumannii* infeksiyon oranları açısından ölen ve sağ kalanlar arasında fark tespit edilmedi.

Hasta popülasyonunun genel mortalite oranı % 30,5 olarak tespit edildi. Ancak YBÜ'ne yatış nedenlerinin daha çok solunum yetmezliği gibi ağır nedenlere bağlı olması, yaş ortalamalarının yüksek olması, altta yatan hastalıkların ağırlığı ve YBÜ geliş APACHE II skorlarının yüksekliği nedenleriyle tüm hasta grubunda mortalite yüksek oranda bulunmuştur. *A. baumannii* infeksiyonunun ise mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı regresyon analizlerinde gösterilmiştir. Özellikle APACHE II skorunun yüksekliği ve malignitenin olmasının mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Hastane infeksiyonlarının mortaliteye etkisinin ne oranda olduğu çoğu kez tartışmaya açık bir konudur (144). Genel olarak *Acinetobacter*'e bağlı mortalite artışının infeksiyonun kendisinden mi yoksa altta yatan hastalıklarının ciddiyetinden mi kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. *A. baumannii* infeksiyonlarının, ölüm oranını artırmakta olduğu ileri sürülmekle birlikte, infeksiyona atfedilen mortalite oranı yapılan çalışmalarda % 10 ve % 43 arasında değişmektedir (14, 145). Çalışmamızda, ölen hastaların % 11,1'inde, sağ kalanların ise % 14,6'sında *A. baumannii* hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlendi (p=0.920). Trakeal aspirat veya nazofarinks, rektum, aksiler, antekubital ve ingüinal bölgelerde *A. baumannii* kolonizasyonu, ölen hastalarda ve sağ kalanlarda benzerdi (% 50 vs % 29, p=0.126). Hastanın yakın çevresinde, masa, yatak ve pompalarda *A. baumannii* kolonizasyonları da ölen hastalarda ve sağ kalanlarda benzerdi (% 22 vs % 4, p=0.064). *Acinetobacter* infeksiyonunun diğer hastane infeksiyonu etkenlerine göre düşük virülansa sahip olduğu daha önce yapılan çalışmalarda belirtildi (146). Ancak bu konuda karşı görüşte yayınlar da bulunmaktadır (144). Bizim çalışmamızda da *Acinetobacter*'in hem kolonizasyonunun hem de infeksiyonunun mortalite artışına neden olmadığı gösterilmiştir.

*Acinetobacter baumannii* kolonizasyonunun mevsimlere göre değişiklik gösterdiği daha önce ileri sürülmüştür (101). Daha çok yaz aylarında ve nemli iklimlerde infeksiyon oranlarında artış olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda süre 4 ay (Eylül, Ekim, Kasım, Aralık, Ocak) olduğu için mevsimsel ilişki

bildirilememiştir ancak özellikle ekim ayında hem hastada hem de çevresinde kolonizasyon artışının olması dikkati çekmiştir.

Martinez ve arkadaşlarının (147) yoğun bakım ünitesinde yaptıkları *A. baumannii* kolonizasyonu ve infeksiyonu için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların 3'te birinde kolonizasyon geliştiği, kolonizasyon bölgelerinin % 43 oranla trakea, % 31 oranla rektum ve %35 oranla ciltte olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada kolonizasyon ve infeksiyon gelişmesinde etkili olan risk faktörlerinin mekanik ventilasyon ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların % 37,2 (22/59)'sinde kolonizasyon tespit edildi. Hastada tespit edilen kolonizasyonların % 34,1'si DTA/farenkste, % 41,5'i rektumda ve % 24,4'ü ise ciltte kolonizasyondur.

Yoğun bakım ünitelerinde *A. baumannii* kolonizasyonu ve infeksiyon sıklığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Struelens ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada kolonizasyon oranı % 0,32 ile 1,08 arasında, infeksiyon oranı ise % 1 oranında bildirilmiştir. Bunun yanında kolonizasyon ve infeksiyon oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (sırasıyla, % 32 ve % 67) (148). Bu kadar farklı oranların bildirilmesinde en önemli nedenler ülkelerin ve hastanelerin *A. baumannii* görülme sıklıklarının farklılığından, hastane infeksiyon kontrollerinin iyi yapıp yapılamamasından ve hijyen kurallarının uygulanıp uygulanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda alınan tüm örnekler göz önüne alındığında *A. baumannii* kolonizasyon oranı % 4,1 olarak tespit edilmiştir. Hastadan alınan örneklerde kolonizasyon oranı % 6,9, hastanın yakın çevresinden alınan örneklerde ise % 1,9 olarak görülmüştür. Diğer çevre ve personel ellerinde ise kolonizasyon saptanmamıştır. Çevre örneklerinde (telefon, klavye) ve hastanın çevre örneklerinde az oranda *A. baumannii* tespit edilmiş olması hastanemizdeki infeksiyon kontrolünün iyi yapıldığını göstermektedir. Sağlık çalışanlarının ellerinden elde edilen örneklerde kolonizasyon saptanmamıştır. Ancak çalışmamız, özellikle hastalarda ve yakın çevrelerinde kolonizasyon saptanmasına odaklıdır. Dış çevre kültürleri daha sık ve gün içinde daha çok sayıda ve farklı zamanlarda alınabilirdi. Temizlikten önce ve sonra ayrımı yapılmadı. Bu nedenle hastanın yakın çevresi dışındaki yerlerde genel çevresel örnekler tutarlı olarak izlenemedi. Temizlikten önce örnek alınabilse oranlar daha yüksek çıkabilirdi.



Benzer şekilde, el kültürleri de daha sık ve gün içinde daha çok sayıda ve farklı zamanlarda alınabilirdi.

Çalışmamızda kolonizasyon gelişmemesinin hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonu oluşmamasını artırdığı gösterilmiştir. Kolonizasyon geliştirmeyen hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonu geçirmeme riski, kolonizasyon gelişen hastalara göre 1,571 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Cansız yüzeyde kolonizasyon oluşması hastada da kolonizasyon oluşmasında etkili bulunmuştur, yani yakın çevrede kolonizasyon oluşması hastada kolonizasyon oluşmasını 11,563 kat artırdığı tespit edilmiştir (% 95 G.A: 1.249-107.067, p=0.018).

APACHE II skorlama sistemi ile yoğun bakım ünitelerinde hastaların mortalite oranları tahmin edilebilmektedir. Bu sistemde skor 0-4 arasında ise mortalite oranı % 4 iken, skor >35 olduğunda mortalite oranı % 82 olarak bildirilmektedir. Skor 20-24 arasında ise mortalite oranı % 40'tır (149). Bizim çalışmamızda mortalite ile ilişkili bulunan parametrelerin ölüme sebebiyet veren etkileri incelendiğinde: yalnızca APACHE II skoru ve malignitenin mortalite üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi. APACHE II skorunun artması ölüm riskini 1,068 kat arttırmakta, aynı şekilde kanser oluşumu ölüm riskini 4,971 kat arttırmaktadır. APACHE II skorunun kestirim değeri >21 alındığında % 77,8 duyarlılık ve % 68,3 özgünlük ile ölüm riskini öngördüğü saptanmıştır. Çalışmamız, tek merkezlidir ve sadece İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle hasta sayısı azdır. Mortalite oranlarının, *A. baumannii* kolonizasyon ve enfeksiyonun mortaliteye etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kolonizasyon tespit edilen hastalardan 8'inde klinik olarak *A. baumannii* enfeksiyonu tespit edilmiştir. Enfeksiyon geçiren hastalar tüm popülasyonun % 13,5'ini (8/59) ve kolonizasyon tespit edilen hastaların ise % 36,3'ünü (8/22) oluşturduğu görülmüştür. Sonuç olarak *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların tamamında kolonizasyon saptanmıştır. Bu hastaların 7'sinde (% 87,5) hastada kolonizasyon mevcutken, 1 hastada (% 12,5) yakın çevresinde kolonizasyon saptanmıştır.

Akalin ve arkadaşlarının (1) Türkiye'de, tek merkezde, yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları *A. baumannii* epidemiyolojisini inceleyen bir çalışmada

toplam 12 farklı *A. baumannii* genotipi tespit edilmiş olup genotip A'nın en sık görülen klon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen toplam 48 tane *A. baumannii* izolatından klinik olarak infeksiyon geçirenlerin (toplam 8 köken) PFGE ve PCR işlemleri yapıldığında 8 kökenden 4'ü aynı klon özellikleri gösterirken diğer 4 kökenin farklı klonal özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. En sık görülen klonal tipin genotip A olduğu bulunmuştur. YBÜ'de toplam 5 farklı köken olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de Gram-negatif infeksiyonlarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretiminin arttığı, kinolon ve aminoglikozid direncindeki artıştan dolayı karbapenemlerin daha sık kullanıldığı gözlenmiştir (55). Türkiye'de üçüncü basamak hastanelerde karbapenem hidrolize eden beta laktamazlar olan OXA-58 ve OXA-23 ile salgınlar bildirilmiştir (27). Uluslararası bir araştırmada, Güney Avrupa, Balkanlar ve Türkiye'de karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında OXA-58'e sıklıkla rastlanmaktadır (55). Korten ve arkadaşlarının (129) Türkiye'de yaptığı 4 yıllık çalışmada, imipenem rezistansı % 42, meropenem rezistansı ise % 48 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PCR sonuçlarına göre karbapenem direncinin % 100 olduğu gösterilmiştir. Tüm örneklerde OXA-51 pozitif iken, OXA-24 pozitif örnek olmadığı görülmüştür. Yine 1 izolatta karbapenemaz OXA-58 üretimi bulunmuştur. Karbapenem direncinin yüksek olması giderek artan bir problem olduğu görülmektedir.

*Acinetobacter* türleri birçok ilaca direnç kazanmış mikroorganizmalardır. Yıllar içinde ilaç direnci ve MDR *Acinetobacter* sıklığı artış göstermiştir. Dirençli türlere karşı kullanılan antibiyotikler değişmemiş, kombinasyon tedavileri ve kolistin kullanımı gündeme gelmiştir. Direncin en önemli etkenlerinden biri antibiyotik kullanımınıdır. Bunu önlemek amacıyla gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, hastanelerde protokollere dayalı antibiyotik kullanılmalıdır. Uygun tedavinin mortaliteyi azalttığı unutulmamalı ve empirik tedavide antibiyotik seçimi lokal antibiyotik direnç paterni ve risk faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Yoğun bakımda *Acinetobacter* infeksiyonu riskini artıran faktörlerden bazıları ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immünsupresyon, ameliyat, antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimlerdir (71). Jung ve arkadaşlarının (150) yaptığı çalışmada invaziv işlemlerin, mekanik ventilasyonun, solunum yetmezliğinin, önceden antibiyotik

kullanımının, santral venöz kateter kullanımının, endotrakeal tüp takılmasının *A. baumannii* ilişkili bakteriyemiye artıran risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, kolonizasyon oluşmasında ilişkili olduğu düşünülen tüm parametreler incelendiğinde pulmoner yetmezliğin (HR:2.720, % 95 G.A: 1.087-6.804, p=0.032) kolonizasyon oluşması riskini etkileyen bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter baumannii* infeksiyonunun oluşmasında ilişkili olduğu düşünülen tüm parametreler incelendiğinde KOAH varlığının (HR:6.197, % 95 G.A: 1.022-37.557, p=0.047) ve önceden aminoglikozid kullanımının (HR:9.185, % 95 G.A: 0.801-105.302, p=0.045) infeksiyon oluşma riskini arttıran bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

*Acinetobacter* YBÜ'de ciddi nozokomiyal infeksiyonlara neden olan ve genellikle MDR gelişimi nedeni ile tedavisi zor olan bir mikroorganizmadır. Bu çalışmada 14.9.2009-13.1.2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde *A. baumannii* kolonizasyon ve infeksiyon gelişmesinde etkili olan risk faktörleri araştırılmıştır.

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde kolonizasyon tespit edilmiş olup çoğunlukla kolonizasyonun DTA/farenks, rektum ve ciltte olduğu görülmüştür. Çevresel etkenlerde ve personel ellerinde az oranda kolonizasyon olması hastanemizde infeksiyon kontrolünün iyi yapıldığını göstermiştir.

*Acinetobacter baumannii* infeksiyon gelişme oranı % 13,5 olarak tespit edilmiştir. Kolonizasyon ve infeksiyon için risk faktörleri olarak solunum yetmezliği, KOAH, aminoglikozid kullanımı bulunmuştur. İnfeksiyon geçiren hastaların tamamında kolonizasyon saptanmıştır. Ayrıca *A. baumannii* infeksiyonu gelişiminin mortalite üzerine beklenenden daha az etkisi olabileceği gösterilmiştir. Ancak hasta sayımızın az olması sebebiyle bu sonucun daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Mortaliteyi arttıran en önemli parametrelerin APACHE II değeri ile malignite olduğu bulunmuştur.

Yoğun bakım ünitemizde genetik analizler sonucunda 5 farklı *A. baumannii* klonu olduğu bulunmuştur, dolayısıyla hastanemizde tek bir salgın yapan klonun söz etmek mümkün değildir. *Acinetobacter baumannii* infeksiyon geçiren hastalarda tüm suşların karbapenemaz ürettiği gösterilmiştir. Bu durum direncin yüksek olduğunu ve gereksiz antibiyotik kullanılmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Çevre ve personel ellerinde düşük oranda kolonizasyon olması ve tek bir klon olmaması nedeniyle bulaşmanın bu yönü aydınlatılamamıştır.

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* ilişkili infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımı engellenmelidir. Her merkezin kendi verilerine göre tedavi protokolleri oluşturması ile empirik tedavinin erken dönemde ve uygun şekilde başlanması sağlanabilir. Ayrıca infeksiyon kontrol programının uygulanması ile *Acinetobacter* infeksiyonu gelişiminin ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Uzun süreli yatan hastalarda ve

solunum yetmezliği olan hastalarda *A. baumannii* kolonizasyon artışı akılda bulundurulmalı ve infeksiyon gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akalin H, Ozakin C, Gedikoglu S. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(4):404-8.
2. 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.
3. Akan OA. [Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates: data from Ibni Sina Hospital for the year 2002]. *Mikrobiyol Bul*. 2003;37(4):241-6.
4. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2003;54(1):39-45.
5. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(2):144-8.
6. 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.
7. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksali I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007;65(3):251-7.
8. van den Broek PJ, Arends J, Bernards AT, De Brauwier E, Mascini EM, van der Reijden TJ, et al. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in The Netherlands during the period 1999-2001. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):837-43.

9. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect.* 2007;65(3):204-11.
10. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH, Culver DH, Potts A, Gay E, et al. Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):723-33.
11. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):692-9.
12. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(2):117-9.
13. D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(9):588-91.
14. 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.
15. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):97-103.
16. Falagas ME, Kopterides P, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):389; author reply -90.
17. Juni E. Interspecies transformation of *Acinetobacter*: genetic evidence for a ubiquitous genus. *J Bacteriol.* 1972;112(2):917-31.

18. Dijkshoorn L, van der Toorn J. Acinetobacter species: which do we mean? Clin Infect Dis. 1992;15(4):748-9.
19. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(3):219-26.
20. Forster DH, Daschner FD. Acinetobacter species as nosocomial pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17(2):73-7.
21. Hung YT, Lee YT, Huang LJ, Chen TL, Yu KW, Fung CP, et al. Clinical characteristics of patients with Acinetobacter junii infection. J Microbiol Immunol Infect. 2009;42(1):47-53.
22. Wroblewska M. Novel therapies of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. infections: the state of the art. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2006;54(2):113-20.
23. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. Acinetobacter pneumonia: a review. MedGenMed. 2007;9(3):4.
24. Taplin D, Zaias N. The Human Skin as a Source of Mima-Herellea Infections. JAMA. 1963;186:952-5.
25. Bayuga S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, el-Sadr W, Larson E. Prevalence and antimicrobial patterns of Acinetobacter baumannii on hands and nares of hospital personnel and patients: the iceberg phenomenon again. Heart Lung. 2002;31(5):382-90.
26. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Dominguez MA, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis. 1996;23(2):329-34.
27. Kor İ. Acinetobacter Enfeksiyonlarında Tedavi Uygunluğu ile Prognozun Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi; 2010.



28. Jawad A, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Exceptional desiccation tolerance of *Acinetobacter radioresistens*. *J Hosp Infect*. 1998;39(3):235-40.
29. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*. 2006;2(1):e7.
30. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*. 2006;129(1):102-9.
31. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):685-6.
32. Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2001;39(1):228-34.
33. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*. 2001;120(4):1072-7.
34. Ash RJ, Mauck B, Morgan M. Antibiotic resistance of gram-negative bacteria in rivers, United States. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(7):713-6.
35. La Scola B, Fournier PE, Brouqui P, Raoult D. Detection and culture of *Bartonella quintana*, *Serratia marcescens*, and *Acinetobacter* spp. from decontaminated human body lice. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1707-9.
36. Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(4):546-50.

37. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1394-7.
38. Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, van den Broek PJ. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(11):1002-4.
39. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):355-63.
40. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1133-7.
41. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):284-95.
42. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):182-9.
43. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):101-6.
44. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vacaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):649-55.
45. Mittal N, Nair D, Gupta N, Rawat D, Kabra S, Kumar S, et al. Outbreak of *Acinetobacter* spp septicemia in a neonatal ICU. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(2):365-6.
46. Huang YC, Su LH, Wu TL, Leu HS, Hsieh WS, Chang TM, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit:

- clinical implications and genotyping analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(12):1105-9.
47. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, Actis LA, Freeman J, Rourke JW, Jr., et al. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med*. 1988;85(5):624-31.
  48. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, Kim D, Rosenbaum P, Ciesla N, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*. 2004;292(24):3006-11.
  49. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, Tarabeia J, Fefer I, Schwaber MJ, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2007;45(5):1551-5.
  50. 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.
  51. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3623-7.
  52. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2941-5.
  53. Eberle BM, Schnuriger B, Putty B, Barmparas G, Kobayashi L, Inaba K, et al. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2133-8.

54. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(10):741-6.
55. 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.
56. Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the Northern Territory of Australia. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):83-91.
57. Wang JT, McDonald LC, Chang SC, Ho M. Community-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia in adult patients in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1526-9.
58. Cordes LG, Brink EW, Checko PJ, Lentnek A, Lyons RW, Hayes PS, et al. A cluster of *Acinetobacter* Pneumonia in foundry workers. *Ann Intern Med.* 1981;95(6):688-93.
59. Scott P, Deye G, Srinivasan A, Murray C, Moran K, Hulten E, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1577-84.
60. Lindberg RB, Wetzler TF, Newton A, Howard JM, Davis JH, Strawitz J. The bacterial flora of the blood stream in the Korean battle casualty. *Ann Surg.* 1955;141(3):366-8.
61. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenthal DR, Tong MJ. *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):383-4.
62. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenthal DR, et al. Susceptibility of *acinetobacter* strains isolated from

- deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):376-8.
63. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Crit Care Med.* 2005;33(5):1136-40.
64. Oncul O, Keskin O, Acar HV, Kucukardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect.* 2002;51(1):47-51.
65. Choi CH, Lee JS, Lee YC, Park TI, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2008;8:216.
66. Choi CH, Lee EY, Lee YC, Park TI, Kim HJ, Hyun SH, et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2005;7(8):1127-38.
67. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal Patojen Olarak *Acinetobacter*'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Hastane infeksiyonları dergisi.* 1998;2:88-93.
68. Asik G. [Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(2):371-80.
69. Köksal F. Moleküler Biyolojik Tiplendirme Yöntemlerinin Hastane İnfeksiyonlarında Kullanımı. *Hastane infeksiyonları dergisi.* 1999;3:189-95.
70. Joly-Guillou ML, Bergogne-Berezin E. In-vitro activity of sparfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin and temafloxacin against clinical isolates of *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29(4):466-8.

71. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(2):148-65.
72. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou ML. Hospital infection with *Acinetobacter* spp.: an increasing problem. *J Hosp Infect.* 1991;18 Suppl A:250-5.
73. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WG, van Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. *J Hosp Infect.* 1993;25(1):15-32.
74. Larson E. A decade of nosocomial *Acinetobacter*. *Am J Infect Control.* 1984;12(1):14-8.
75. Cunha BA, Klimek JJ, Gracewski J, McLaughlin JC, Quintiliani R. A common source outbreak of *Acinetobacter* pulmonary infections traced to Wright respirometers. *Postgrad Med J.* 1980;56(653):169-72.
76. Craven DE, Barber TW, Steger KA, Montecalvo MA. Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect.* 1990;5(3):157-72.
77. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(4):877-84.
78. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol.* 1993;279(4):544-52.
79. Green AR, Milling MA. Infection with *Acinetobacter* in a burns unit. *Burns Incl Therm Inj.* 1983;9(4):292-4.

80. Berk SL, McCabe WR. Meningitis caused by *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*. A specific hazard in neurosurgical patients. *Arch Neurol*. 1981;38(2):95-8.
81. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1993;17(5):843-9.
82. Kelkar R, Gordon SM, Giri N, Rao K, Ramakrishnan G, Saikia T, et al. Epidemic iatrogenic *Acinetobacter* spp. meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect*. 1989;14(3):233-43.
83. Pedraza F, Andreu A, Saune M, Moreno A, Ramirez L, Garcia L. [A urinary outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a spinal cord injury unit]. *An Med Interna*. 1993;10(2):55-8.
84. Hoffmann S, Mabeck CE, Vejlsgaard R. Bacteriuria caused by *Acinetobacter calcoaceticus* biovars in a normal population and in general practice. *J Clin Microbiol*. 1982;16(3):443-51.
85. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14(5):1145-8.
86. Sacks-Berg A, Calubiran OV, Epstein HY, Cunha BA. Sepsis associated with transhepatic cholangiography. *J Hosp Infect*. 1992;20(1):43-50.
87. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):758-9.
88. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(3):479-87.

89. Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol.* 2004;27(1):21-8.
90. Nunez ML, Martinez-Toldos MC, Bru M, Simarro E, Segovia M, Ruiz J. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(4):421-3.
91. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S89-94.
92. Horton J, Pankey GA. Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. *Med Clin North Am.* 1982;66(1):135-42.
93. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1111-8.
94. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1008-11.
95. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):R27.
96. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(1):128-31.
97. Metan G, Alp E, Yildiz O, Percin D, Aygen B, Sumerkan B. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *J Chemother.* 2010;22(2):110-4.



98. Curcio D, Fernandez F, Vergara J, Vazquez W, Luna CM. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother*. 2009;21(1):58-62.
99. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):417-20.
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. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271-81.
102. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996-1011.
103. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2478-82.
104. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
105. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(2):566-9.

106. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):754-7.
107. Ong CW, Lye DC, Khoo KL, Chua GS, Yeoh SF, Leo YS, et al. Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. *Respirology*. 2009;14(8):1200-5.
108. 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.
109. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(6):340-9.
110. Tilley PA, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis*. 1994;18(6):896-900.
111. 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. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(8):646-9.
112. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1993;119(7 Pt 1):560-7.
113. Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006;59(1):126-33; discussion -33.

114. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):1078-81.
115. Rodriguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Carton JA, Perez F, Blanco A, et al. [Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature]. *Rev Clin Esp.* 2001;201(9):497-500.
116. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):916-7.
117. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1218-24.
118. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):10-7.
119. Corrigan KM, Harmis NY, Willcox MD. Association of acinetobacter species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea.* 2001;20(5):463-6.
120. Wang AG, Wu CC, Liu JH. Bacterial corneal ulcer: a multivariate study. *Ophthalmologica.* 1998;212(2):126-32.
121. Gopal L, Ramaswamy AA, Madhavan HN, Saswade M, Battu RR. Postoperative endophthalmitis caused by sequestered *Acinetobacter calcoaceticus*. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(3):388-90.
122. Mahajan VM. Postoperative ocular infections: an analysis of laboratory data on 750 cases. *Ann Ophthalmol.* 1984;16(9):847-8.

123. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(7):533-44.
124. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848-54.
125. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S43-8.
126. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(4):414-26.
127. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(2):207-15.
128. Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez-Campos L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(4):292-5.
129. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. 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.
130. Dauner DG, May JR, Steele JC. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii* infections in an academic medical center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(11):1021-4.
131. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2946-50.

132. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(3):557-61.
133. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(7):759-61.
134. 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.
135. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):827-32.
136. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):306-25.
137. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):2065-9.
138. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S49-56.
139. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352(4):380-91.
140. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3628-34.

141. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18(6):426-39.
142. 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.
143. 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.
144. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Critical care.* 2007;11(3):134.
145. 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.
146. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis.* 2007;44(1):87-93.
147. Martinez-Pellus A, Ruiz Gomez J, Jaime Sanchez F, Simarro Cordoba E, Fernandez Lozano JA. [Incidence of colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an endemic setting (ICU). Analysis of risk factors by means of a surveillance study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(5):194-9.
148. Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 1999;19(9):1080-5.

149. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
150. 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;10:228.