

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

***ACINETOBACTER* ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ UYGUNLUĞU İLE  
PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.İrem KOR**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2010**



**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

***ACINETOBACTER* ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ UYGUNLUĞU İLE  
PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.İrem KOR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT**

**Prof. Dr. Ömrüm UZUN**

**ANKARA**

**2010**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planmasından tamamlanmasına kadar geçen her aşamada verdikleri destek için tez danışman hocalarım Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT ve Prof. Dr. Ömrüm UZUN'a, tezimde büyük emeği geçen, her konuda bana destek olan sevgili ablam Dr. Begüm ERGAN ARSAVA'ya, istatistiksel analizlerde yardımlarından dolayı Dr. Murat ARSAVA'ya, laboratuvar verilerine ulaşmamda yardımcı olan Dr. Dolunay GÜLMEZ'e, yardımlarından dolayı Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerinden Burcu AYDINOĞLU ÇINAR'a, verileri toplamamda emeği geçen tüm İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi çalışanlarına, en zor anlarımda bana destek olan, güç veren Prof. Dr. Figen BATMAN'a, hayatın her anında yanımda olan, uzakta olsalar bile her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim canım aileme içtenlikle teşekkür ederim.

## ÖZET

### **KOR İ. ACINETOBACTER ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ UYGUNLUĞU İLE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ, ANKARA, 2010.**

*Acinetobacter türleri*, yoğun bakımda izlenen hastalarda ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır. Çoklu ilaç direnci (Multidrug resistance-MDR) nedeniyle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi zor olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde empirik ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavinin uygunluğunun değerlendirilmesi ve tedavinin hastane mortalitesi üzerine etkilerinin belirlenmesidir. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılmış bir çalışmadır. Çalışmaya *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen pnömoni ve bakteriyemisi olan 64 hasta (28 erkek, 36 kadın, ortalama yaş 68,0 yıl) dahil edilmiştir. Hastaların %81,2'si ventilatör ilişkili pnömoni, %11'i bakteriyemi, %4,7'si ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi, %3,1'i ise nozokomiyal pnömoni tanısı almıştır. *Acinetobacter* enfeksiyonunun hastalar yoğun bakıma yattıktan sonra ortalama 12. günde (25-75 persentil= 6-24,75) geliştiği gözlenmiştir. MDR *Acinetobacter* sıklığı %68,7'dir. Uygun empirik tedavi hastaların %23,8'ine verilebilmiştir. Kültür ve antibiyogram sonuçları gözönüne alınarak verilen tedavinin %53,1'i uygundur. Hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede ortalama kalış süreleri (25-75 persentil) sırası ile 37 (15-60) gün, ve 49 (33-91) gündür. Yoğun bakım mortalitesi %51,6 iken hastane mortalitesi %64 olarak saptanmıştır. İkili analizlerde hastane mortalitesini etkileyen faktörler enfeksiyon öncesi kan ve kan ürünü transfüzyonu ( $p<0,001$ ), enfeksiyon öncesi septik şok varlığı ( $p=0,035$ ) ve enfeksiyon öncesi immünsüpresif ajan kullanımı ( $p=0,005$ ) olarak saptanırken, uygun empirik tedavinin mortalite üzerine etkisi saptanamamıştır. Lojistik regresyon analizinde ise hastane mortalitesini arttıran bağımsız faktörlerin kan ve kan ürünü transfüzyonu (odds oranı (OR) 24,69;  $p=0,005$ ) ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre uygun olmayan tedavi (OR 13,19;  $p=0,021$ ) olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, yoğun bakım ünitesi, ventilatör ilişkili pnömoni, empirik tedavi, mortalite

## ABSTRACT

### **KOR İ. DETERMINATION OF APROPRIATENESS OF ANTIBIOTIC TREATMENT AND PROGNOSIS IN ACINETOBACTER INFECTIONS, THESIS OF INTERNAL MEDICINE, HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, ANKARA, 2010**

*Acinetobacter* species cause serious nosocomial infections in intensive care units. Treatment of these infections is difficult due to emergence of multidrug resistance (MDR). Aim of this study was to determine appropriateness of empirical treatment and treatment given according to culture results and antibiogram for *Acinetobacter* infections, effect of treatment on patient outcome. This study was conducted in the medical intensive care unit of Hacettepe University Hospital. Sixty four patients with *Acinetobacter* bacteremia and pneumonia (28 male, 36 female, median age 68.0 years) were included. Eighty-one percent of patients had ventilator associated pneumonia, 11% of patients had bacteremia, 4.7% of patients had ventilator associated pneumonia with bacteremia and 3.1% of patients had nosocomial pneumonia. Median duration of time from intensive care unit admission to development of *Acinetobacter* infections was 12 (25-75 percentile=6–24.7) days). Prevalance of MDR *Acinetobacter* was 68.7%. Appropriate empirical treatment could be given to 23.8% of patients and 53.1% of patients received appropriate treatment according to culture and antibiogram results. Median lengths of stay in intensive care unit and hospital were 37 (25-75 percentile 15–60) and 49 (25-75 percentile 33–91) days, respectively. Intensive care unit mortality was 51.6% and hospital mortality was 64.0%. Bivariate analysis showed that hospital mortality was associated with transfusion of blood and blood products before development of infection ( $p<0.001$ ), presence of septic shock before development of infection ( $p=0.035$ ) and use of immunosuppressive agent before development of infection ( $p=0.005$ ). There was no effect of appropriate empirical therapy on mortality. According to logistic regression analysis, factors associated with hospital mortality were transfusion of blood or blood products (OR 24.69;  $p=0.005$ ), appropriate treatment according to culture and antibiogram results (OR 13.19;  $p=0.021$ ).

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, intensive care unit, ventilator associated pneumonia, empirical treatment, mortality

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mikroorganizmanın Genel Özellikleri	3
2.2 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarının Görülme Sıklığı, Enfeksiyon Tipleri ve Risk Faktörleri	6
2.3 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları Açısından Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Verileri	11
2.4 <i>Acinetobacter</i> ile Gelişen Enfeksiyonlarının Klinik Önemi	12
2.5 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi	15
2.6 Direnç Sorununun Klinik Boyutu	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Hastalar ve Veriler	20
3.2 Tanımlar	21
3.3 İstatistikler	22
3.4 Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR	23
4.1 Hastaların Genel Özellikleri ve Enfeksiyon Tipleri	23
4.2 <i>Acinetobacter</i> Üremesi Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları	25
4.3 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonunun Empirik Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi	27
4.4 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonu için Kültür ve Antibiyogram Sonuçlarına göre Uygulanan Tedavi	31

	<b>SAYFA</b>
<b>4.5 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonu Gelişimi Açısından Olası Risk Faktörleri</b>	<b>33</b>
<b>4.6 Mortalite ve Risk Faktörleri</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>43</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK 1. APACHE II skarlama sistemi</b>	
<b>EK 2. SOFA skarlama sistemi</b>	
<b>EK 3. CPIS skarlama sistemi</b>	



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri  
**AG:** Aminoglikozid  
**APACHE:** Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi  
**ARDS:** Akut Respiratuvar Yetmezlik Sendromu  
**BAL:** Bronkoalveolar Lavaj  
**CDC:** Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi  
**CI:** Güven Aralığı  
**CL:** Kolistin  
**CPIS:** Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru  
**CRP:** C Reaktif Protein  
**C/S:** Sefaperazon Sulbaktam  
**DNA:** Deoksiribonükleik Asit  
**DTA:** Derin Trakeal Aspirasyon  
**FEB:** Sefepim  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KRB:** Karbapenem  
**MDR:** Çoklu İlaç Direnci  
**NNISS:** Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Surveyans Sistemi  
**OR:** Odds Oranı  
**PCR:** Polimerize Zincir Reaksiyonu  
**SOFA:** Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi  
**TDP:** Taze Donmuş Plazma  
**TPN:** Total Parenteral Nutrisyon  
**TZD:** Pirerasilin Tazobaktam  
**VİP:** Ventilatör İlişkili Pnömoni

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 2.3.1</b> Ocak 2005 - Eylül 2009 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi' nde <i>Acinetobacter</i> 'in etken olduğu enfeksiyon tipleri	11
<b>Şekil 2.3.2</b> Ocak 2005 - Eylül 2009 tarihleri arasında tespit edilen ventilatör ilişkili pnömonilerin enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı	12
<b>Şekil 4.1.1</b> <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonlarının dağılımı	25
<b>Şekil 4.2.1</b> <i>Acinetobacter</i> suşlarının antibiyotik direnç paterni	25
<b>Şekil 4.2.2</b> <i>Acinetobacter</i> suşlarının antibiyotik grup sayısına göre direnç paterni	26
<b>Şekil 4.2.3</b> <i>Acinetobacter</i> ve MDR <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımı	26
<b>Şekil 4.2.4</b> MDR <i>Acinetobacter</i> enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımı	27
<b>Şekil 4.3.1</b> Empirik tedavi olarak başlanan antibiyotiklerin dağılımı	30
<b>Şekil 4.4.1</b> Tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	32

**TABLolar DİZİNİ**

		<b>SAYFA</b>
<b>Tablo 2.2.1</b>	<i>Acinetobacter</i> enfeksiyonlarının sık görüldüğü hasta grupları	8
<b>Tablo 2.2.2</b>	<i>Acinetobacter</i> enfeksiyonları için risk faktörleri	10
<b>Tablo 4.1.1</b>	Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri	24
<b>Tablo 4.2.1</b>	MDR <i>Acinetobacter</i> ve MDR olmayan <i>Acinetobacter</i> gruplarının özellikleri	28
<b>Tablo 4.3.1</b>	Empirik tedavi uygunluğuna göre hasta özellikleri	29
<b>Tablo 4.3.2</b>	Empirik antibiyotik tedavi uygunluğuna göre başlanan antibiyotiklerin dağılımı ve mortalite oranları	31
<b>Tablo 4.4.1</b>	Tedavide kullanılan antibiyotiklere göre mortalite oranları ve tekrarlayan <i>Acinetobacter</i> üremesi	32
<b>Tablo 4.5.1</b>	Enfeksiyon açısından risk faktörü olabilecek etkenlerin dağılımı	33
<b>Tablo 4.6.1</b>	Ölen ve yaşayan hastaların klinik özellikleri	34
<b>Tablo 4.6.2</b>	Lojistik regresyon analizinde hastane mortalitesini etkileyen faktörler	35
<b>Tablo 4.6.3</b>	Lojistik regresyon analizinde yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörler	35

## 1. GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri, nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli birimlerdir. Yoğun bakım hastaları diğer hastalara göre 5-7 kat daha fazla nozokomiyal enfeksiyon riskine sahiptirler. Nozokomiyal enfeksiyonların %20-25'i de yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (1).

Gram negatif ajanlarla enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu ajanlardan biri de *Acinetobacter* türleridir. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), toplum kökenli ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen bir ajandır. Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *Acinetobacter* türlerinin hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi tüm dünyada artmıştır. Çoklu ilaç direnci kazanmasıyla birlikte tedavisi de zorlaşmıştır (2).

Yapılan çalışmalarda, ventilatör ilişkili pnömonilerin %4-26'sında etken olarak *Acinetobacter* türleri gösterilmiştir (3,4). *A. baumannii*, geç başlangıçlı ventilatör ilişkili pnömoni (başvurunun 5. gününden sonra gelişen) etkenleri arasında sık rastlanan bir ajandır (5,6). Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi (NNISS), 1986-2003 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki yoğun bakım ünitelerinde en sık nozokomiyal enfeksiyon etkeninin gram negatif ajanlar olduğunu göstermektedir. *Acinetobacter* türleri en sık görülen dördüncü nozokomiyal pnömoni ajanıdır ve prevalansı 1986 yılında %4 iken 2003 yılında %7'ye yükselmiştir. *Acinetobacter*, bu süre içinde prevalansı belirgin olarak artan tek gram negatif mikroorganizmadır (7).

NNISS, 1990-1992 yılları arasındaki bakteriyemilerin %2'sinde enfeksiyon etkeni olarak *Acinetobacter* türlerini tespit etmiştir (8). 2000-2001 yıllarında ABD'de yapılan SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) surveyans çalışmasında, *A. baumannii* nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasında onuncu sırada yer almaktadır. Monobakteriyel bakteriyemilerin %1,3'ünü, tüm bakteriyemilerin %0,006'sını oluşturmaktadır. Mortalite açısından *Candida* türleri (%39,2) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (%38,7)'dan sonra üçüncü en sık enfeksiyon etkenidir (%34,0) (9).

*Acinetobacter* türleri aminoglikozidler, kinolonlar, geniş spektrumlu beta-laktamlar dahil birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmıştır. Bu nedenle birçok ülkede halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesi ve çoklu antibiyotik direnci (Multidrug resistance-MDR) nedeniyle salgınlara yol açmaktadır. Hastane ortamının kontaminasyonu, sağlık personelinin kolonizasyonu ve enfekte bireylerin uygun olmayan izolasyonu bu mikroorganizmanın yayılmasında önemlidir (10).

Tedavide karbapenemler sıklıkla kullanılmakta iken, bu gruba da direnç gelişmesi nedeniyle yeni tedavi seçenekleri (kombinasyon tedavisi, kolistin, tigesiklin gibi) gündeme gelmiştir. *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortaliteyi ve yatış süresini arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (11,12). Bu nedenle, erken dönemde uygun empirik tedavi başlanması sağkalım açısından önemlidir. Uygun olmayan empirik tedavi mortaliteyi arttırmaktadır (13,14). Empirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin belirlenmesinde lokal antibiyotik direnç paterni dikkate alınmalıdır. Çoklu antibiyotik direnci gelişmiş bu ajanın direnç paterninin bilinmesi, tedavide kullanılan ajanların klinik ve mikrobiyolojik iyileşmedeki etkileri tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemlidir.

Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi kayıtlarına göre Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde son yıllarda *Acinetobacter* türleriyle gelişen enfeksiyonlarda artış olduğu gözlemlenmiştir (15). Bu çalışmada, *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu nozokomiyal pnömoni ve bakteriyemi olgularının genel özellikleri, tedavilerinde başlanılan empirik tedaviler ile, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavilerin uygunluğu, kullanılan antibiyotiklerin klinik ve mikrobiyolojik iyileşmeye olan etkilerinin değerlendirilmesi, ve tedavi uygunluğunun hastane mortalitesi üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Mikroorganizmanın Genel Özellikleri

*Acinetobacter*, aerobik, hareketsiz, non-fermentatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif gram negatif kokobasildir. *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. *Acinetobacter* türlerinin özellikle kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt yaymalarda gram pozitif kok görünümünde olabileceği bildirilmiştir (16). Morfolojik özellikleri mikroorganizmanın üreme fazına göre değişkenlik göstermektedir. Seçici olmayan agarda sabit üreme fazında kokobasil formu baskın iken, sıvı besiyerinde erken üreme döneminde veya hücre duvarında aktif antimikrobiyal ajanları içeren plaklarda sıklıkla basil formunda izlenir (17). Normal laboratuvar ortamında 20°-30°C' de ürer. Kanlı agarda 37°C'de inkübe edildiğinde düzgün yüzeyli, mukoid, gri-beyaz koloniler oluşturmaktadır.

Bu cins ilk olarak *Neisseriaceae* ailesinde kabul edilirken günümüzde *Moraxellaceae* ailesinde yer aldığı kabul edilmektedir. DNA/DNA hibridizasyon yöntemi ile 25 adet DNA homoloji grubu (genomospecies/genomotür) bulunmaktadır. 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 (2).

*Acinetobacter* türlerinin hastane ortamında ve insanlarda sağkalım yeteneği MDR özelliğini 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 topoizomeraz IV mutasyonları olarak sayılabilir. *A. baumannii*, ampicilin, amoksisilin ve birinci jenerasyon

sefalosporinlere doğal olarak dirençlidir (18). AmpC sefalosporinaz, OXA beta-laktamaz, metallo beta-laktamaz üretimi en sık karşılaşılan direnç mekanizmalarıdır (19). AmpC sefalosporinazlar, kromozomal olarak kodlanan ve tüm Abc komplekslerinde bulunan enzimlerdir. Seftazidim ve diğer geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı gelişen dirençten sorumludur. OXA 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 (20). 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 (19). Birçok bakteride, por yapısında antimikrobialerin 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 (21). Eflüks pompaları, birden çok ve yapısal olarak birbirinden farklı antimikrobialerin hücre dışına atılmasında rol oynar. Bu pompaların artmış sentezi ile çoklu antibiyotik direnci açığa çıkmaktadır. *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 (22, 23).

*A. baumannii*, toprak, bitkiler, su gibi doğal ortamlardan, hayvanlardan ve artropodlardan izole edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, taze meyve ve sebzelerde %17 oranında *Acinetobacter* türlerine rastlanmıştır. En sık izole edilen türler *A. baumannii* ve genotip 11' dir. Bu çalışmada hastane yiyeceklerinin *Acinetobacter* türlerinin kazanılmasında bir kaynak olabileceği belirtilmiştir (24).

İnsanda *Acinetobacter* türlerinin varlığı her zaman enfeksiyonu 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  $\frac{1}{4}$ 'ünde deride *Acinetobacter* taşıyıcılığı görülmüştür (25). Taşıyıcılık özellikle nemli bölgeler olan aksilla, inguinal bölge ve parmak aralarında sıktır (26). Hastane personelinde el deri florasında taşıyıcılık oranı %3-23 olarak saptanmıştır. Deri hasarı olmayan bireylerde bu taşıyıcılık geçicidir (27). Hastane personelinde olan cilt kolonizasyonu hastane suşları için önemli bir rezervuar olarak görülmektedir (28).

Hospitalize edilen hastalarda solunum yolları hem enfeksiyon hem de kolonizasyon açısından en önemli bir yerleşim yeridir (29). Burun, nazofarinks ve trakeotomi bölgesinde de kolonizasyona rastlanmaktadır (30). Yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında hastalarda *Acinetobacter* kolonizasyonu artmaktadır (31). Ayrıca yoğun bakım hastalarında gastrointestinal sistem kolonizasyonunun %41 olabildiği saptanmıştır (32). Bakteriyel translokasyonun enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülmektedir (33).

Hastane mobilya ve ekipmanları da *Acinetobacter* türleri için ikincil rezervuar olabilir. Salgınlarda birçok ekipmanın kontaminasyonu tespit edilmiştir. Bu ekipmanlar, infüzyon pompaları, bandajlar, vakum ekipmanları, 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. (34)

Hastane ortamının kontaminasyonu enfeksiyonun yayılımı açısından önemlidir. Bu nedenle enfeksiyonun önlenmesi açısından temas izolasyonu, hem çalışanların kolonizasyonunun hem de ortamın kontaminasyonunun önlenmesinde etkilidir. Ayrıca hastane personelinin sık el yıkaması da el ile enfeksiyonun taşınmasını azaltmaktadır (10). Enfeksiyonun taşınmasında hastane personelinin enfekte birey ile teması yanında kontamine olmuş objelerle el temasının da önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (35). *A. baumannii*'nin %31 nemli ortamlarda ortalama 20 gün canlı kaldığı gösterilmiştir (36). Bazı türler kuru ortamlarda da canlı kalabilmektedir (37). Enfekte birey taburcu edildikten sonra 9 gün boyunca bulunduğu yataktan *A. baumannii* izole edilmiştir (38).



## 2.2 *Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Görülme Sıklığı, Enfeksiyon Tipleri ve Risk Faktörleri

*Acinetobacter*, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojendir. Yoğun bakım ünitelerinde invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinin artması ile son yirmi yıl içinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarda görülen artış paralellik göstermektedir. Son on yıl içinde çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarında, özellikle antimikrobiyal ilaçların batılı ülkelerde aşırı kullanımına bağlı artış gözlenmektedir (39). *Acinetobacter* türleri arasında klinik olarak en önemli tür, *A. baumannii*' dir. Yapılan bir çalışmada 584 *Acinetobacter* izolatının %72,9'unun *A. baumannii* olduğu görülmüştür (40).

Fransa'da Haziran 2001'de incelenen 1533 sağlık merkezinde 305,656 hastanın %0,075'inde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak 15. sırada *A. baumannii* tespit edilmiştir. Bu oran nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinin %1,2'sini oluşturmaktadır (34).

Enfeksiyon sıklığında mevsimsel değişiklikler tespit edilmiştir. NNISS'in 10 yıllık verilerine göre Temmuz-Ekim ayları arasında bakteriyemi ve pnömoni sıklığı artmaktadır. Üç yıllık takipte Temmuz-Eylül dönemindeki enfeksiyonların Ocak-Mart döneminden daha fazla olduğu görülmüştür (41). Bu mevsimsel değişimin nedeni bilinmemektedir.

*Acinetobacter* türleri toplum kökenli ve nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Pnömoni, en sık gözlenen toplum kökenli enfeksiyon tipidir. Sigara içenlerde, diyabetiklerde, yoğun alkol kullananlarda, kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan bireylerde daha sık gözlenmektedir (19, 42). Tropikal ve gelişmekte olan ülkeler ile sıcak ve nemli aylarda daha çok tespit edilmektedir (41). Pnömoni genelde fulminan seyir izlemektedir. Solunum yetmezliği ve %30 oranında sepsis gözlenmektedir. Mortalitenin artması, hastanın komorbiditeleri ve uygun antibiyotik tedavisinin geç başlanmasına bağlıdır.

Nozokomiyal enfeksiyonlar sıklıkla endotrakeal tüp veya trakeotomilere bağlı olarak solunum sistemi, üriner sistem veya yara yeri gibi bölgelerde gelişmekte ve sepsise kadar ilerlemektedir. Ayaktan devamlı periton diyalizi yapan hastalarda peritonit, endokardit, menenjit, osteomyelit, artrit, korneal perforasyonuna sebep

olabilmektedir (43). Irak ve Afganistan'da yaralanan Amerikan askeri birliklerinde MDR *A. baumannii*'ye bağlı gelişen ciddi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelit vakaları bildirilmiştir (19).

*Acinetobacter* türleri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde giderek artan sıklıkta etken olarak görülmektedir (7). NNISS verilerine göre 112 medikal yoğun bakım ünitesinde tespit edilen 181,993 hastada en sık nozokomiyal pnömoni etkenleri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (%20) ve *P. aeruginosa* (%21) olarak saptanmıştır. *A. baumannii*'nin nozokomiyal pnömonilerin %6'sından sorumlu olduğu görülmüştür. Amerikan Toraks Cemiyeti ve Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti *A. baumannii*'nin neden olduğu en önemli enfeksiyonun nozokomiyal pnömoni olduğunu belirtmektedir (44).

*Acinetobacter* türleri, tek patojen olarak veya diğer enfeksiyon etkenleriyle birlikte bakteriyemiye yol açabilir. NNISS verilerine göre *A. baumannii* nozokomiyal bakteriyemilerin %2'sinden sorumludur (8). Bakteriyemi tespit edilen hastaların %54'ü yoğun bakım ünitelerindedir (45). Bakteriyemili hastaların %25-30'unda septik şok söz konusudur (10). Erişkin hastalarda bakteriyemi en fazla immün yetmezlikli bireylerde gözlenmektedir. Hastaların % 50'sinde bakteriyemi kaynağı tam olarak tespit edilememektedir. Bakteriyeminin en sık kaynağı, solunum sistemi enfeksiyonlarıdır. Çoğunlukla hastaneye yatışı takiben ikinci hafta içinde gelişen pnömoniye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Yanık, cerrahi yara enfeksiyonları ve vasküler kateterle ilişkili *Acinetobacter* bakteriyemisi de siktir. Kateter ilişkili bakteriyemilerde mortalite pnömoniye sekonder bakteriyemilere göre daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada, 149 bakteriyemi değerlendirilmiş, pnömoniye sekonder gelişen bakteriyemilerde mortalite oranı %39 iken kateter ilişkili bakteriyemilerde bu oranın %4 olduğu görülmüştür (46).

*Acinetobacter* menenjitisi, daha çok beyin cerrahisi işlemlerine veya kafa travmasına sekonder olarak gelişmektedir (47). Çoğu birey lomber ponksiyon, miyelografi, ventrikülografi veya diğer beyin cerrahisi işlemleri yapılmış olan erkeklerdir. Ventrikül ile dış çevrenin devamlı bağlantısının olması, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistülü, beş günden uzun süre kalan ventrikül kateteri risk

faktörlerini oluşturmaktadır. Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitelerinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara bağlı olarak görülme sıklığı artmaktadır (48).

*Acinetobacter*'e bağlı üriner sistem enfeksiyonları yaşlı ve düşükün erkeklerde daha siktir. Yoğun bakımda yatış, kalıcı üriner katater varlığı riski arttırmaktadır (49).

*Acinetobacter*'e bağlı endokardit görülebilmektedir. Açık kalp ameliyatı ve dental işlemler risk faktörüdür. *Acinetobacter*'e bağlı peritonit, periton diyalizi yapan bireylerde işlem hatası veya diyabete bağlı olarak gözlenebilmektedir. Yaşlı, malign hastalıklara veya koledokolitiazise bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda, safra yollarına yönelik girişimsel işlemleri takiben *Acinetobacter* kolanjiti gelişebilmektedir. Otolog kemik iliği naklini takiben tifilit, yaralanmaları takiben osteomyelit, travmaya, keratoplastiye ve kontakt lense bağlı göz enfeksiyonları görülebilmektedir.

1990 yılında New York'ta ilk kez imipenem dirençli *A. baumannii* salgınının görülmesinden sonra risk faktörlerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (13). Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* enfeksiyonunun kritik hastalığı (7), yanığı ve immünsüpresyonu olan hastalarda daha sık saptandığı gösterilmiştir (50). *Acinetobacter* enfeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları ve servisler Tablo 2.2.1' de gösterilmiştir (51).

**Tablo 2.2.1** *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sık görüldüğü hasta grupları (51)

---

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar

Yoğun bakım dışı servislerde yatan hastalar (genellikle hastane personeli aracılığı ile)

Travma hastaları

Komorbiditesi olan nemli bölgelerde yaşayan insanlarda toplum kökenli pnömoni

---

1990 ile 2004 yılları arasında Avrupa ülkelerinde bulunan sağlık merkezlerinde *Acinetobacter*'e bağlı 86 salgın tespit edilmiştir. Bu salgınların 26'sı erişkin yoğun bakım ünitelerinde, 2'si birden çok sağlık merkezinde ve 2'si de aynı

sağlık merkezinde birden çok serviste gözlenmiştir. Salgınların tespit edilmesi sonrası esas tedavi yöntemi, kaynak veya rezervuarın eradikasyonudur. Ancak patojenin özelliği nedeni ile eradikasyon sağlanamazsa ünitenin kapatılması, hasta-personel eşleşmesinin yapılması, sıkı el hijyeni, çevresel dezenfeksiyon, temas veya sıkı izolasyon önlemleri, tüm kolonize hastaların taburcu edilmesi, kontrollü antibiyotik kullanımı ve yeni vakaların hızlı tespitinin yapılması gibi önlemlerin alınması gerekmektedir (41).

*Acinetobacter* enfeksiyonu açısından birçok çalışmada farklı risk faktörleri gösterilmiştir. Gomez ve arkadaşlarının yaptığı 4 yıllık prospektif bir çalışmada *A. baumannii* bakteriyemisi için risk faktörleri olarak enfeksiyon öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle seftazidim ve imipenem), idrar sondasının bulunması, mekanik ventilasyon ve geçirilmiş cerrahi tespit edilmiştir (52).

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) varlığı ve enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı, ventilatör ilişkili *A. baumannii* pnömonisi için bağımsız risk faktörleridir. Reentübasyon sıklığının *A. baumannii* pnömonisinde önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların orofaringeal sekresyonlarının *A. baumannii* ile kolonize olduğu, entübasyon sırasında sekresyonların aspirasyonu ile enfeksiyona zemin oluşturulduğu düşünülmektedir (13). Reentübasyon, enfeksiyon öncesi geçirilmiş sepsis, enfeksiyon öncesi imipenem kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, enfeksiyon öncesi hastanede kalış süresi sadece kolistine hassas *A. baumannii* pnömonisi için risk faktörleridir (50). Garnacho-Montero ve arkadaşlarının yaptığı 54 haftalık bir çalışmada enfeksiyon öncesi imipenem kullanımının imipenem dirençli *A. baumannii* pnömoni riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır (13). Bu bulgular toplumda ve sağlık kuruluşlarında uygunsuz antibiyotik kullanımının engellenmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Erkek cinsiyetin (53, 54) ve iskemik kalp hastalıklarının (54) karbapenem dirençli *A. baumannii* için risk faktörü olduğunu tespit etmiştir. Yapılan çalışmalarda MDR *Acinetobacter* enfeksiyonu açısından risk faktörleri olarak, çoklu travma ile hastaneye başvuru, mekanik ventilasyon uygulanması, kan transfüzyonu, alınan antibiyotik sayısı (55), önceki antibiyotik tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, hospitalizasyon (özellikle hastanın yoğun bakım ünitesinde

takibi), hastane florasında antibiyotik direnci fazla olan ajanların varlığı, immünsüpresif tedavi ve altta yatan hastalıkların ciddiyeti (18) saptanmıştır. Katsaragakis ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada enfeksiyon öncesi kullanılan antibiyotik sayısı, enfeksiyon öncesi aminoglikozid kullanımı, önceki ARDS varlığı, septik şok ve tekrar operasyon yapılması MDR *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörleri olarak bulunmuştur (54). MDR *Acinetobacter* açısından riskli olan antibiyotiklerin sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve vankomisin olduğu gösterilmiştir. Daha önce geçirilmiş karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu da bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Brahmi ve arkadaşları ise yaptıkları prospektif çalışmada antibiyotik kullanımı ile MDR *A. baumannii* enfeksiyonu arasında ilişki saptamamışlardır (55). Bu sonuç, hastaların ciddi hastalıkları nedeniyle enfeksiyon gelişmeden erken dönemde ölmeleriyle açıklanmıştır.

*Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörleri tablo 2.2.2'de özetlenmektedir (41).

**Tablo 2.2.2** *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörleri (41)

---

Yüksek APACHE II skoru

Kardiyovasküler ve solunum yetmezliği

Prematürite

Cerrahi işlem uygulanması

Kateterizasyon

Daha önce kullanılan antibiyotikler ( Karbapenemler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, florokinolonlar)

Kan ürünü 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)

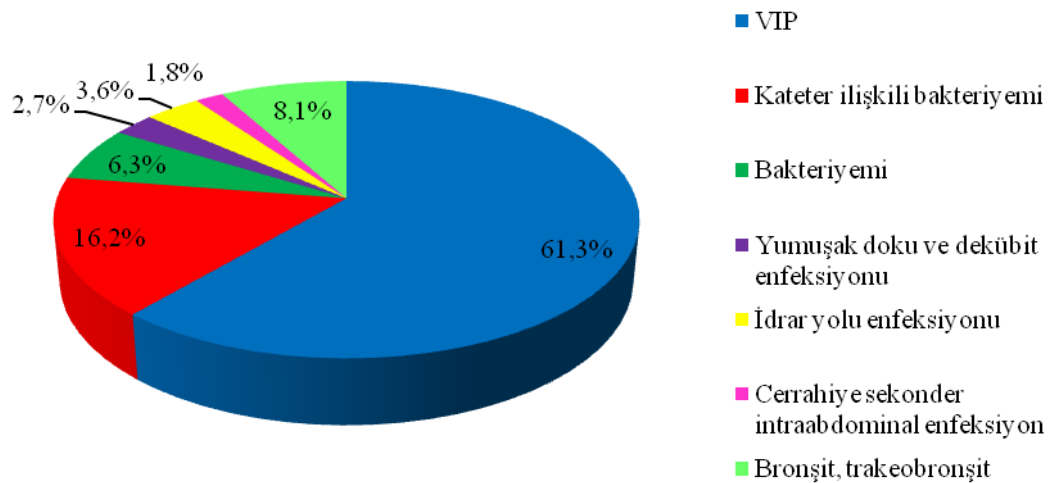
---

**APACHE II:** Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi

### 2.3 *Acinetobacter* Enfeksiyonları Açısından Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Verileri

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 (15).

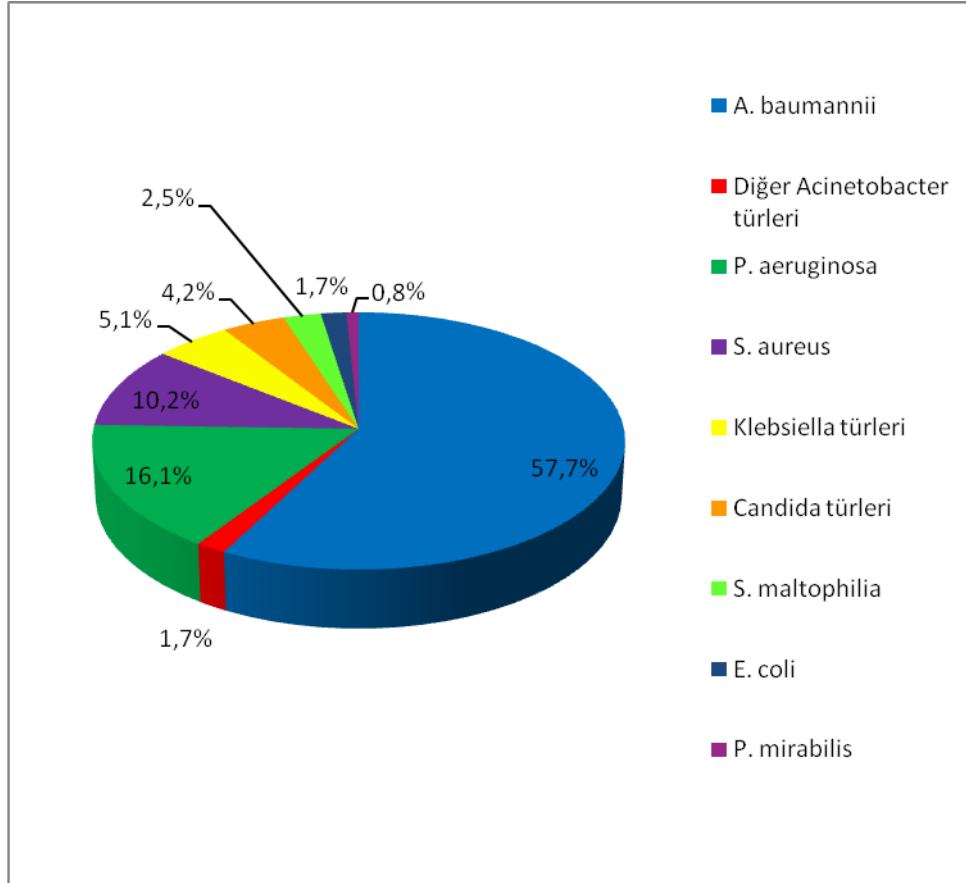
Ocak 2005 - Eylül 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde *A. baumannii*'nin etken olduğu enfeksiyon tipleri şekil 2.3.1' verilmiştir (15).



**Şekil 2.3.1** Ocak 2005 - Eylül 2009 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde *Acinetobacter*'in etken olduğu enfeksiyon tipleri

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

Ocak 2005 - Eylül 2009 tarihleri arasında tespit edilen ventilatör ilişkili pnömonilerin enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı şekil 4.1.2' de gösterilmiştir.



**Şekil 2.3.2** Ocak 2005- Eylül 2009 tarihleri arasında tespit edilen ventilatör ilişkili pnömonilerin enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı

#### 2.4 Acinetobacter ile Gelişen Enfeksiyonların Klinik Önemi

*Acinetobacter* enfeksiyonlarının genellikle yoğun bakımda izlenen ve altta yatan ciddi hastalığı olan, uzun süreli hospitalizasyonu bulunan, prognozu kötü bireylerde enfeksiyon yapması nedeniyle mortalitenin komorbiditelere mi yoksa enfeksiyon etkisine mi bağlı olduğunu tespit etmek güçtür. Kaba mortalitenin servislere %5, yoğun bakım ünitelerinde ise %54 olduğu bildirilmiştir (56, 57). *A. baumannii*'ye atfedilen mortalitenin %7,8-23 olduğu belirtilmektedir. Yoğun bakım üniteleri için bu oran %10-43 olarak saptanmıştır (58).

Ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan nozokomiyal enfeksiyondur (59). Yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoniye bağlı kaba mortalite %24-71 olarak saptanmıştır. Enfeksiyona atfedilen mortalitenin %27 olduğu fakat bu oranın yüksek riskli mikroorganizmalar için daha

da fazla olduğu belirtilmiştir. Yüksek riskli mikroorganizmaların en önemlilerinden biri *Acinetobacter*'dir. *Acinetobacter*'in neden olduğu ventilatör ilişkili pnömonide enfeksiyona atfedilen mortalitenin %43 olduğu bildirilmiştir (60).

Türkoğlu ve arkadaşları, Hacettepe Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yüksek riskli mikroorganizmaların (*Acinetobacter* türleri, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)) neden olduğu ventilatör ilişkili pnömonileri incelemişler ve yüksek riskli mikroorganizmalar ile enfeksiyonun yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini 7 gün, mekanik ventilasyon süresini ise 10 gün uzattığını tespit etmişlerdir (61). Enfeksiyon etkenleri tek tek değerlendirildiğinde *Acinetobacter*'in hastane ve yoğun bakımda kalış süresini ve mekanik ventilasyon süresini uzattığı görülmüştür. Blot ve arkadaşları, *A. baumannii* enfeksiyonu olan grupta yoğun bakımda kalış süresinin ortanca 25 (25-75 persentil 16-34) gün olduğunu ve bu sürenin *A. baumannii* enfeksiyonu olmayan gruba göre 5 gün uzadığını saptamışlardır (62). Abbo ve arkadaşları da *A. baumannii*'nin hastanede kalış süresini enfeksiyonu olmayan gruba göre uzattığını tespit etmişlerdir (12).

Abbo ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif eşlenik kohort çalışmada 118 *A. baumannii* üremesi elde edilmiş ve yapılan çoklu değişkenli analizde MDR *A. baumannii*'nin mortaliteyi, mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırdığı, taburculuk sırasındaki fonksiyonel kapasitede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (12). *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalarda hastane içi mortalite %48 iken kontrol grubunda %21 olarak saptanmıştır (odds oranı [OR] 2,21, %95 güven aralığı [CI] 1,17-4,16; p=0,014). *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda *Acinetobacter* enfeksiyonu olmayanlara göre hastanede yatış süresi de uzamıştır. (sırası ile 28,3±43,0 ve 17,5±23,7 gün; p=0,057).

Garnacho-Montero ve arkadaşları, 54 aylık çalışma boyunca yoğun bakım ünitesinde 81 ventilatör ilişkili *Acinetobacter* pnömoni vakasını incelemişlerdir (13). Hastane mortalitesini etkileyen tek faktör pnömoni tanısının konulduğu gün saptanan SOFA skoru olarak saptanmıştır (OR 1,22; %95 CI 1,03-1,43; p<0,05). Uygun empirik antibiyotik tedavisi ise hastane mortalitesini azaltmaktadır (OR 0,067; %95 CI 0,009-0,5; p<0,01). Bu çalışmada, tanı anındaki hastalık ciddiyeti mortaliteyi belirleyen temel faktördür.



Robenshtok ve arkadaşları, *K. pneumoniae* ile *A. baumannii*'yi karşılaştırmışlardır (11). *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalarda uygun empirik tedavi kullanımı %19,6 iken bu oran *K. pneumoniae* için %42,2'dir. *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla septik şok (%44,6'ya karşı %30,0) ve solunum yetmezliği (%61,6'ya karşı %38,9) gelişmiştir. Mortalite *Acinetobacter* grubunda daha yüksektir (OR 2,5; %95 CI 1,43-4,46).

Wareham ve arkadaşlarının yaptığı 8 yıllık retrospektif gözlemsel bir çalışmada, karbapenem hassas ve dirençli *A. baumannii* bakteriyemileri ile *non-baumannii Acinetobacter* bakteriyemileri karşılaştırılmıştır (53). *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaların %43'ü uygun empirik tedavi almıştır. Karbapenem dirençli *A. baumannii* bakteriyemisi için bu oran %23'tür. *Non-baumannii* türlerinde mortalite %3,9; *A. baumannii* bakteriyemisinde ise %11,3'tür. Karbapenem hassas olan grupta mortalite %5,4 iken dirençli grupta %16,4 bulunmuştur. Uygun empirik tedavinin mortalite üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir.

Bir başka retrospektif kohort çalışmada ise, *A. baumannii* bakteriyemisinin hastalarda daha fazla hemodinamik dengesizliğe neden olduğu, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış sürelerini uzattığı saptanmıştır (62). Hastane mortalitesi %42,2 olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter*'e atfedilen mortalite %7,8 olarak saptanmış bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç hastanede uygun antibiyotik tedavisi kullanımının yüksek (%88) ve tedaviye başlama süresinin kısa ( $0,8 \pm 1,2$  gün) olmasına bağlanmıştır. Çoklu değişkenli analizde ise hastane mortalitesi etkileyen tek faktörün ileri yaş olduğu bulunmuştur (OR 1,01; %95 CI 1,00-1,02;  $p=0,051$ ).

Erbay ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında *A. baumannii* bakteriyemisinde 30. gün mortalitesini değerlendirmişlerdir (14). Çoklu değişkenli analizde mortalitenin bağımsız risk faktörleri, geç başlanmış uygun tedavi, septik şok gelişmesi, mekanik ventilasyon ve ileri yaş (>65 yıl) olarak saptanmıştır. İlk 48 saat içinde uygun empirik tedavi başlanan hasta oranı %41,7'dir. Mortalite bu dönemde uygunsuz tedavi alan hastalarda daha yüksektir. (%65'e karşı %39,5). Kırk sekizinci saatten sonra uygun empirik antibiyotik tedavi başlanan grubun 30. gün mortalitesinin ilk 48 saat içinde başlanan gruptan 2,4 kat fazla olduğu gözlenmiştir. İlk 48 saat içinde uygun empirik tedavi almayıp 48. saatten sonra tedaviye

geçilen hastaların mortalitesi ile tamamen uygunsuz tedavi alan grubun mortalitesi arasında fark bulunmamıştır. (%61,9'a karşı %72,2; p=0,443).

Falagas ve arkadaşları, *Acinetobacter*'e bağlı mortaliteyi değerlendirmek amacıyla 9 vaka kontrol (6 retrospektif, 1 prospektif ve 2 karışık iki yönlü) çalışmayı incelemiştir (63). Hastane mortalitesinin incelendiği 4 çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mortalitenin enfeksiyon olan grupta artmış olduğu görülmüş, *Acinetobacter*'e atfedilen mortalite oranları %7,8-23 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım mortalitesinin incelendiği üç çalışmanın hepsinde enfeksiyon olan grupta mortalitenin artmış olduğu gözlenmiştir. Bu üç çalışmanın sadece birinde farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Enfeksiyona atfedilen yoğun bakım mortalitesi %10-43 olarak tespit edilmiştir. Beş çalışmanın üçünde yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı saptanmıştır.

Falagas ve arkadaşlarının yaptıkları 2 yıllık retrospektif kohort çalışmada, uygun olmayan empirik tedavi alan grupta hastalığın iyileşmesinin ve düzelmesinin daha kötü olduğu saptanmıştır (%72,7'ye karşı %27,8; p=0,005) (64). Uygun empirik tedavi alan grupta hastane mortalitesi %33,3 iken uygun olmayan tedavi grubunda %59,1'dir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Mortalite için bağımsız risk faktörü olarak sadece yaş tespit edilmiştir.

Sonuç olarak *Acinetobacter* enfeksiyonları, morbidite ve hastane mortalitesinde artışa yol açan enfeksiyonlardır. Hastanede yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresini arttırmaktadır. Uygun empirik tedavinin mortaliteyi azalttığı bilinmektedir ancak uygun empirik tedavi kullanım oranı düşüktür.

## **2.5 *Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Tedavisi**

Direnç gelişimi, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve gereksiz kullanımı dirençli enfeksiyon sayısında artışa yol açmıştır. 1990'lı yıllardan itibaren tüm dünyada karbapenem dirençli izolatlar görülmeye başlanmıştır (53). MDR gelişimi nedeniyle yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir.

Aminoglikozidler, *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ajanlardır. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajanın amikasin olduğu gösterilmiştir (65). Farelerde yapılan deneysel pnömoni modelinde, amikasin-doksisiklin kombinasyonunun imipenem kadar etkili olduğu tespit edilmiştir (66).

*Acinetobacter* enfeksiyonlarında en etkili ilaç grubu olarak görülen karbapenemlerin kullanımı direnç gelişimi nedeniyle kısıtlanmıştır. İmipenem ve meropenem dışında yeni karbapenem türevleri (doripenem gibi) tedavide gündeme gelmiştir. Karbapenem-amikasin kombinasyonunun MDR *A. baumannii* enfeksiyonlarının %38-46'sında etkili olduğu gösterilmiştir (67). Farelerde yapılan deneysel karbapenem dirençli *Acinetobacter* pnömonisinde imipenem-rifampin kombinasyonunun etkili olduğu saptanmıştır (68).

Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam) *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkiye sahiptir. Sulbaktamın etkisi diğer iki ajandan fazladır ve bu nedenle kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. *Acinetobacter* pnömoni ve bakteriyemisinin tedavisinde ampicilin-sulbaktamın etkinliğinin imipenem kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69). Bir diğer çalışmada ise imipenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının tamamının ampicilin-sulbaktama da dirençli olduğu gösterilmiştir (52).

Polimiksinler 1970'lerde çok kullanılmış, toksisiteleri ve daha az toksik ajanların bulunmasıyla önemini kaybetmişlerdir. Direnç gelişimi ile birlikte yeni tedavi arayışları gündeme gelmiş ve kolistin, tigesiklin önem kazanmıştır. Song ve arkadaşlarının çalışmasında, elde edilen tüm *Acinetobacter* izolatların kolistin ve tigesikline duyarlı olduğu, tüm karbapenem dirençli izolatlar için kolistinin bakterisidal, tigesiklinin ise bakteriyostatik olduğu tespit edilmiştir. İmipenem-sulbaktam kombinasyonunun MDR *A. baumannii*'ye karşı sinerjistik etkiye sahip olduğu ve zamana bağlı olarak bakteriyostatik veya bakteriyosidal etkinliğinin olduğu saptanmıştır (70). Tigesiklinin bakteriyostatik etkisi 24 saatten fazla sürmektedir. Kolistin-rifampisin kombinasyonu sinerjistik etki göstermektedir. Kolistinin karbapenem, makrolid ve rifampisin ile sinerjistik etkisi in vitro olarak gösterilmiştir (71).

Beş yüz altmış *A. baumannii* izolatının antibiyogramları ve aldıkları tedaviler incelendiğinde, en geniş kapsamlı tedavilerin kolistin içeren tedaviler olduğu (%100), kolistin içermeyen rejimler arasında ise en kapsamlı tedavi seçeneğinin sefaperazon sulbaktam-netilmisin kombinasyonu olduğu görülmüştür. Tedavi kapsamının imipenem - sefaperazon sulbaktam - netilmisin üçlü kombinasyonu ile %65'e çıktığı saptanmıştır (72).

Özellikle MDR olması nedeniyle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve uygun olmayan tedavi oranları yüksektir. Enfeksiyon tedavisinde empirik tedavinin kültür sonuçlarına göre uygun olmadığı saptanması durumunda mortalite oranı artmaktadır (13,14). Uygun olmayan empirik tedavi sonrası, kültür sonucuna göre uygun tedaviye geçilmesi bile olumsuz sonucu değiştirmemektedir (14). Dauner ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada empirik tedavinin hastaların %61,2'sinde, tedavinin ise hastaların %58,9'unda uygun olduğu gösterilmiştir (5). Wareham ve arkadaşlarının *A. baumannii* bakteriyemisini inceledikleri çalışmada, uygun empirik tedavi oranı %43 olarak tespit edilmiştir (53). Karbapenem direncinin olduğu MDR *A. baumannii* enfeksiyonları değerlendirildiğinde bu oranın %23'e gerilediği görülmüştür. En sık kullanılan empirik tedavi seçenekleri sıklık sırasına göre sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenem grubu olarak saptanmıştır. Uygun empirik tedavi grubunda mortalite %33, uygun empirik tedavi almayan grupta ise %27 olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ankara Numune Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, ilk 48 saat içinde uygun empirik tedavi oranı %41,7 olarak saptanmıştır (14). Robenshtok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uygun empirik tedavi oranı %19,6 gibi düşük bir değer olarak tespit edilmiştir (11).

Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek ajanla empirik tedavinin *Acinetobacter* enfeksiyonları için uygun olmadığı vurgulanmaktadır (65). MDR nedeniyle empirik tedavide genellikle ikili terapi tercih edilmeli ve antibiyotikler lokal antibiyogram sonuçları göz önüne alınarak seçilmelidir.

## 2.6 Direnç Sorununun Klinik Boyutu

NNISS, 1986 ve 2003 yıllarındaki direnç paternini araştırmış, seftazidim direncinin %24'ten %67'ye, amikasin direncinin %3'den %20'ye, imipenem

direncinin ise %0'dan %20'ye çıktığı görülmüştür (73). Ruiz ve arkadaşları, 1991'de %1,3 olan imipenem direncinin 1996'da %80'e çıktığını tespit etmişlerdir (74). Korten ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı 4 yıllık çalışmada, imipenem direnci %42, meropenem direnci ise %48 olarak saptanmıştır (75). Suresh ve arkadaşlarının 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 (61). Dauner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tespit edilen 129 *A. baumannii*'nin %68,2'sinin üç veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu gösterilmiştir (5). Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada MDR *A. baumannii* sıklığı %48 olarak saptanmıştır (76). Mayıs 1999-Nisan 2001 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'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 (61). Son dönemde literatürde kolistine dirençli *A. baumannii* de bildirilmiştir (77). Direnç gelişimi, uygun antibiyotik kullanımını kısıtlamakta, bu da tedavideki başarı şansını azaltmaktadır.

Literatürde MDR ve panresistans kavramları için farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanım kargaşası çalışmalarda karışıklığa neden olmakta ve sonuçları etkilemektedir. Bu nedenle en kısa zamanda herkes tarafından kabul gören bir tanımlamaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Falagas ve arkadaşları, Ocak 2000-Eylül 2005 arasında çıkan tüm İngilizce yayınları incelemişler ve MDR için yapılan tanımlamaları şu şekilde tespit etmişlerdir (58):

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

Antibiyotik grupları olarak antipseudomonal sefalosporinler, antipseudomonal karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör

kombinasyonları, antipseudomonal florokinolonlar ve aminoglikozidler sayılmaktadır.

Panrezistans ise:

- Antipseudomonal penisilinlere, sefalosporinlere, karbapenemlere, monobaktam antibiyotiklere, kinolonlara, aminoglikozidlere, polimiksinlere, sulbaktama, minosiklin veya doksisisikline ve tigesikline karşı direnç olarak tanımlanmaktadır.
- Gram negatif patojenlerle gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerin empirik tedavisinde kullanılan sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve levofloksasine direnç olması olarak tanımlanmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar ve Veriler

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2004- Ağustos 2009 tarihleri arasında takip edilen nozokomiyal *Acinetobacter türlerine bağlı* pnömoni ve bakteriyemi tanısı alan hastalar dahil edildi. Ocak 2004 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında takip edilen hastaların bilgileri retrospektif olarak hasta dosyaları, hastane ve yoğun bakım kayıt sisteminden elde edildi. Ağustos 2008- Ağustos 2009 tarihleri arasında izlenen hastaların verileri ise prospektif olarak kaydedildi. *Acinetobacter* üremesi olan hasta listesi Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Patoloji Laboratuvarı'ndan temin edildi ve buna göre hastaların dosyaları arşivden çıkarılarak değerlendirildi. Hastaların sadece ilk *Acinetobacter* enfeksiyon epizodu değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastane ve yoğun bakım yatış - çıkış tarihleri, yatış tanıları ve altta yatan hastalıkları, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) (Bkz Ek 1.) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment- Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi) (Bkz Ek 2.), CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score - Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru) (Bkz Ek 3.) skorları, enfeksiyon için risk faktörleri (mekanik ventilasyon, enteral ve parenteral beslenme, santral venöz kateter varlığı, kan ve kan ürünü transfüzyonu, reentübasyon, trakeotomi varlığı, steroid kullanımı, immunsupresyon durumu), *Acinetobacter* türü üreme zamanı ve yeri, almakta oldukları antibiyotik tedavileri ve takipteki kültür üremeleri kaydedildi.

Klinik ve laboratuvar verilerine göre enfeksiyon şüphesi (Hipo/hipertermi, taşikardi, takipne, pürülan sekresyon varlığı, hemodinamik instabilite, hipoksemi, lökositoz, akciğer grafisinde yeni gelişen pulmoner infiltrasyon) olan hastalardan alınan kan kültürü, varsa kateter kültürü, idrar kültürü, derin trakeal aspirasyon (DTA) veya bronkoalveolar lavaj (BAL) /korumalı BAL örneklerinin sonuçları kaydedildi. *Acinetobacter* türlerinin tayini ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları Klinik Patoloji ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından Phoenix Becton Dickinson ID cihazı ile yapılmaktadır.

### 3.2 Tanımlar

**Nozokomiyal enfeksiyon:** Hastane başvurusundan 48 saat sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan enfeksiyonları tanımlamaktadır (69, 71, 79).

**Ventilatör ilişkili pnömoni:** Mekanik ventilatöre bağlandıktan 48 saat sonra gelişen ve ventilatöre bağlanmadan önce enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda görülen pnömonidir. Hastalarda akciğer grafisinde yeni gelişen veya kötüleşen pulmoner infiltrasyon ile birlikte aşağıdakılardan en az ikisinin varlığı gerekmektedir. Bunlar; 1) vücut ısısı  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<35,5^{\circ}\text{C}$ , 2) lökositoz (beyaz küre  $>10.000$ ) veya lökopeni ( $<4000$  hücre/mm<sup>3</sup>), 3) pürülan bronşial sekresyon 4) yeni gelişen veya derinleşen hipoksemi varlığıdır (10).

**Empirik antibiyotik tedavisi:** Klinik ve laboratuvar verileri ile enfeksiyon düşünülen hastada kültür alınımından 8 saat öncesinden kültür sonucu çıkana kadar geçen dönemde başlanan antibiyotik tedavisidir (80).

**Uygun empirik tedavi:** Mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre, uygun dozda başlanmış olan ve uygun yolla uygulanan antibiyotiklerden en az birine duyarlı veya orta duyarlı olmasıdır (10, 71, 79).

**Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre uygulanan tedavi:** Kültür ve antibiyogram sonuçları gözönüne alınarak düzenlenen tedavidir.

**Çoklu ilaç direnci (MDR):** Mikroorganizmanın tedavide kullanılan antipseudomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, antipseudomonal florokinolonlar ve aminoglikozid gibi antibiyotik gruplarından 3 veya daha fazlasına dirençli olmasıdır (54).

**Panrezistans:** Mikroorganizmanın yukarıda sayılan antibiyotik grupları ve kolistine dirençli olmasıdır (54).

**Steroid dışı immüsupresif ajan kullanımı:** Enfeksiyon öncesindeki bir ay içinde immün sistemi baskılayıcı ilaç alınmasıdır (75).

**Steroid kullanımı:** Enfeksiyon öncesindeki bir ay içinde en az 5 gün  $\geq 10$  mg/gün prednizolon veya eşdeğeri steroid alınmasıdır (75).

**Septik şok:** Organ hipoperfüzyonu ile seyreden, sistolik kan basıncı  $<90$  mmHg, diastolik kan basıncı  $<60$  mmHg veya sistolik kan basıncında bazale göre



>40 mmHg düşüşün olduğu veya ortalama kan basıncı < 65 mmHg olduğu veya vazopresör ilaç kullanımını gerektiren sepsis varlığıdır (75).

**Solunum yolu yayma pozitifliği:** Solunum yolundan alınan örneklerin (balgam, DTA, BAL) yaymasının mikroskopik değerlendirmesinde gram (-) kok varlığı *Acinetobacter* enfeksiyonu açısından anlamlı kabul edilmiştir.

**Solunum yolu örnekleri için anlamlı üreme:** DTA ile alınan örneklerde 100.000 koloni/ml, korumalı veya bronkoskopik BAL ile alınan örneklerde 10.000 koloni/ml ve bronkoskopik olarak alınan korumalı fırçalamalı örneklerde 1000 koloni/ml üreme olmasıdır (10, 37).

### 3.3 İstatistiksel değerlendirme

Kategorik değişkenler yüzde, devamlı değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edilmiştir. Hastanede ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki farklılıklar, ilaç direnci olan ve olmayan hastalar arasındaki farklılıklar, uygun empirik tedavi alan ve almayan hastalar arasındaki farklılıklar kategorik değişkenler için ki-kare (ve gerektiğinde Fisher's exact test), devamlı değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Empirik tedavi ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavinin hastane ve yoğun bakım ünitesi mortalitesi üzerine olan bağımsız etkisini değerlendirmek amacıyla, hastane ve yoğun bakım ünitesi mortalitesinin bağımlı değişken olduğu, APACHE II skoru, empirik tedavi, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre uygulanan tedavi ile ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark gözlenen parametrelerin (kan ve kan ürünü transfüzyonu varlığı, enfeksiyon öncesi septik şok varlığı, steroid dışı immunsupresif ajan kullanımı) bağımsız değişken olduğu lojistik regresyon modelleri oluşturulmuştur. Modellerde geriye dönük bağımsız değişken eliminasyonu (backward elimination) yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3.4 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (LUT 09/108-55), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 16.07.2009 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Genel Özellikleri ve Enfeksiyon Tipleri

Çalışmaya toplam 64 hasta dahil edilmiştir. Kırk altı (%72) hasta retrospektif değerlendirilmiş (*Acinetobacter* üremesi olan 85 hastanın 46'sının (%54) dosyasına ulaşılabilmiştir) ve 18 (%28) hasta prospektif olarak takip edilmiştir. Hastaların genel özellikleri tablo 4.1.1' de verilmiştir.

Klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik verilere göre 52 (%81,2) hasta ventilatör ilişkili pnömoni, 7 (%11) hasta bakteriyemi, 3 (%4,7) hasta eş zamanlı ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi, 2 (%3,1) hasta nozokomial pnömoni tanısı almıştır (Şekil 4.1.1).

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışından *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimine kadar geçen süre ortanca (25-75 persentil) 12 (6-24,75) gün; enfeksiyon şüphesinden kültür sonuçlarına kadar geçen ortanca (25-75 persentil) süre ise 3 (2-3,3) gün olarak saptanmıştır. Ventilatör ilişkili ve nozokomial pnömonisi olan hastalardan gönderilen solunum yolu örneklerinin Gram boyama sonuçlarında, *Acinetobacter* pnömonisi olan 56 hastanın yayma sonucuna ulaşılmıştır. Yirmi beş hastada yaymada gram (-) kok (64 hastanın %39,1) olduğu rapor edilmiştir. Yedi (%10,9) hastada gram (-) diplokok, 7 (%10,9) hastada gram (-) basil, 5 (%7,8) hastada gram (+) kok, 3 (%4,7) hastada gram (-) kokobasil, 2 (%3,1) hastada gram (+) diplokok saptanmıştır. Yedi (%10,9) hastanın yaymasında mikroorganizma görülmemiştir.

**Tablo 4.1.1** Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı	64
• İnvaziv	46 (72)
• Noninvaziv	18 (28)
Erkek cinsiyet	28 (43,7)
Yaş	68 (55,7-78,7)
APACHE II (n=61)	23 (19,5-28,5)
Giriş SOFA (n=58)	7 (3,8-11,0)
CPIS (n=56) <sup>1</sup>	7 (6,0-8,0)
Mekanik ventilasyon uygulaması	
• İnvaziv	62 (96,8)
• Noninvaziv	1 (2,0)
Mekanik ventilasyon toplam süresi (gün) (n=51)	28 (13-49)
Reentübasyon	16 (27,6)
Trakeotomi <sup>2</sup>	35 (54,7)
Başvuru Nedenleri	
Solunumsal	37 (57,7)
Sepsis-Septik şok	12 (18,8)
Nörolojik	6 (9,4)
Arrest sonrası	6 (9,4)
Gastrointestinal kanama	3 (4,7)
Altta Yatan Hastalıklar ve Yandaş Sorunlar <sup>3</sup>	
Hipertansiyon	27 (42,1)
Diabetes Mellitus	20 (31,2)
Tiroid Hastalığı	15 (23,4)
Konjestif Kalp Yetmezliği	15 (23,4)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	13(20,3)
Aritmi	10 (15,6)
Koroner Arter Hastalığı	9 (14,0)
Nörolojik hastalıklar	9 (14,0)
Romatolojik hastalıklar	6 (9,3)
Kronik Böbrek Hastalığı	5 (7,8)
Kronik Karaciğer Hastalığı	4 (6,2)
Akut Böbrek Yetmezliği	3 (4,6)
Malignite	3 (4,6)
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2 (3,1)
Serebrovasküler Olay	2 (3,1)
Özefagogastrik perforasyon	1 (1,5)
Astım	1 (1,5)
YBÜ'de kalış süresi	37 (15-60)
YBÜ mortalitesi	33 (51,6)
Hastanede kalış süresi	49 (33-91)
Hastane mortalitesi	41 (64,0)

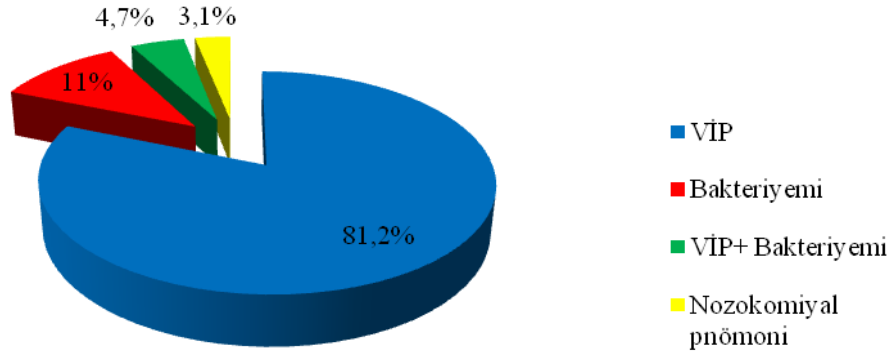
Kategorik değişkenler n (%), devamlı değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak verilmiştir.

<sup>1</sup>: CPIS, pnömonisi olan 57 hastanın 56'sında değerlendirilmiştir.

<sup>2</sup>: İki hastanın yoğun bakım yatışı sırasında trakeotomisi mevcuttu.

<sup>3</sup>: Hastalarda birden fazla altta yatan hastalık olmasından dolayı toplam sayı 64'ten fazladır.

APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi, SOFA: Ardışık organ disfonksiyonu değerlendirmesi, CPIS: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

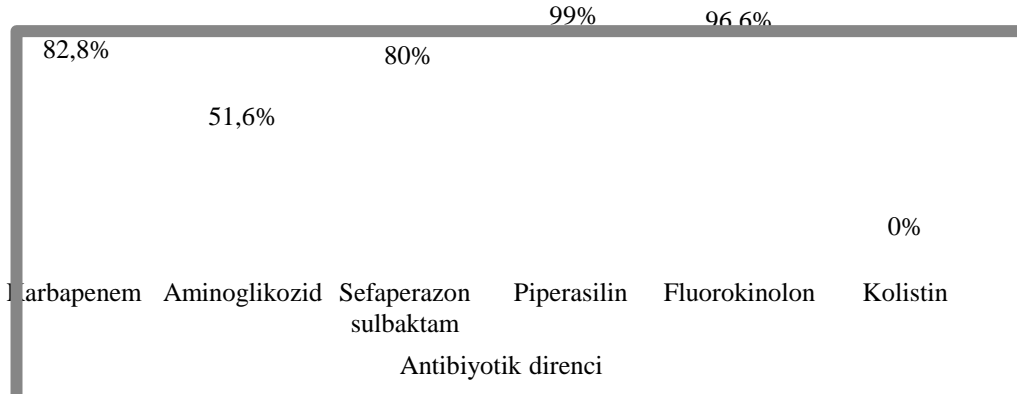


**Şekil 4.1.1** *Acinetobacter* enfeksiyonlarının dağılımı

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

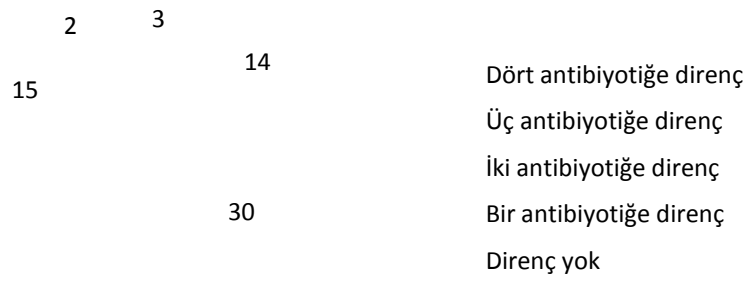
#### 4.2 *Acinetobacter* Üremesi Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tespit edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç paterni şekil 4.2.1’ de verilmiştir.



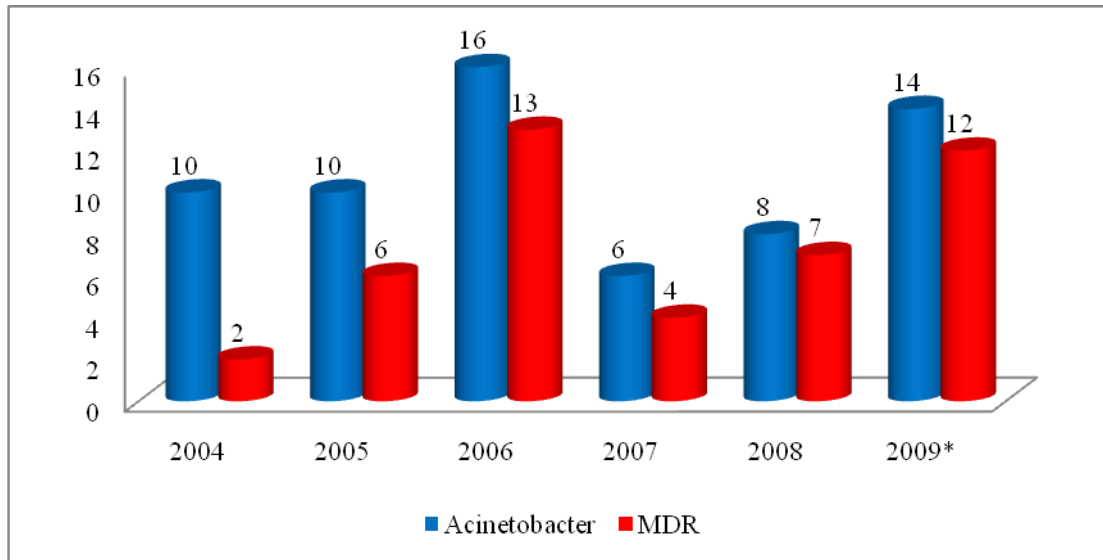
**Şekil 4.2.1** *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç paterni

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki MDR’ye ait veriler şekil 4.2.2’de gösterilmiştir. Kırkdört hastanın (%68,7) MDR *Acinetobacter* türleri olduğu tespit edilmiştir.



**Şekil 4.2.2** *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik grup sayısına göre direnç paterni

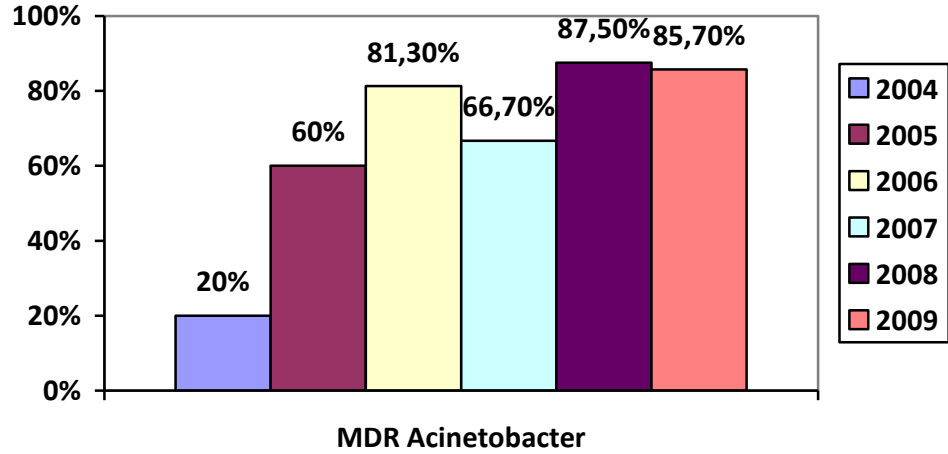
*Acinetobacter* ve MDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımı şekil 4.2.3' de verilmiştir.



**Şekil 4.2.3** *Acinetobacter* ve MDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımı

MDR: Çoklu ilaç direnci

Çalışma döneminde yıllar içerisinde MDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının arttığı saptanmıştır. MDR *Acinetobacter* enfeksiyon oranının çalışma yıllarına göre dağılımı şekil 4.2.4' de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2.4** MDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yıllara göre dağılımı

MDR: Çoklu ilaç direnci

MDR *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hasta grubu ve MDR olmayan *Acinetobacter* olan hasta grubu arasında demografik, klinik özellikler ve risk faktörleri açısından fark saptanmamıştır (tablo 4.2.1).

### **4.3 *Acinetobacter* Enfeksiyonunun Empirik Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi**

Sekiz hastada enfeksiyon şüphesiyle odak taraması yapılmış fakat genel durumları ve klinik seyirleri iyi olduğu için empirik tedavi başlanmamıştır. Bu hastalara kültür sonuçları çıktıktan sonra tedavi verilmiştir. Antibiyogram sonuçlarına göre uygun empirik tedavi alan 15 (%23,8) hasta bulunmaktadır. Uygun olmayan empirik tedavi alan hasta sayısı ise 48 (%76,2)'dir (Tablo 4.3.1). Bir hastanın almakta olduğu empirik tedaviye dair veriye ulaşılamamıştır.

**Tablo 4.2.1** MDR *Acinetobacter* ve MDR olmayan *Acinetobacter* gruplarının özellikleri

	MDR (+)	MDR(-)
N	44 (68,7)	20 (31,3)
Erkek cinsiyet	19 (43,2)	9(45,0)
Yaş	69 (59-77,8)	68 (42,5-81,5)
APACHE II	24 (20-28)	21,5 (18-30,3)
SOFA	7 (3,5-10)	8 (3,5-11,5)
CPIS	7 (5,3-8)	7 (6-8)
Mekanik ventilasyon	43 (97,7)	20 (100)*
Mekanik ventilasyon toplam süresi	32,5 (13,8-54,3)	20,5 (7,3-43,8)
Enfeksiyon gelişimine kadar geçen mekanik ventilasyon süresi	12(6,5-23,50)	9 (6-21,50)
Reentübasyon	14 (31,8)	2 (10,0)
Trakeotomi	23 (52,3)	10 (50,0)
Septik şok gelişimi	19 (43,2)	7 (35,0)
Santral kateter varlığı	34 (77,3)	16 (80,0)
Enteral beslenme	32 (72,7)	12 (60,0)
TPN ile beslenme	28 (63,6)	16 (80,0)
Kan ve kan ürünü transfüzyonu	34 (77,3)	16 (80,0)
Steroid kullanımı	21 (47,7)	10 (50,0)
Steroid dışı immünsüpresif ajan kullanımı	6 (13,6)	6 (30,0)
YBÜ' de kalış süresi	42,5 (15-62,3)	32 (9,5-67,5)
YBÜ mortalitesi	23 (52,3)	10 (50,0)
Hastanede kalış süresi	47,5 (34-89,8)	57,5 (31,3-97)
Hastane mortalitesi	27 (61,4)	14 (70,0)

Kategorik değişkenler n (%), devamlı değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak verilmiştir.

\*Bir hastada noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır.

MDR: Çoklu ilaç direnci, APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme, SOFA:

Ardışık organ disfonksiyonu değerlendirme, CPIS: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru, TPN: Total parenteral nütrisyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

**Tablo 4.3.1** Empirik tedavi uygunluğuna göre hasta zellikleri

	Empirik tedavi	
	Uygun	Uygun değil
N <sup>1</sup>	15	48
Erkek cinsiyet*	10 (66,7)	17 (35,4)
Yaş	64 (47-79)	69 (59,5-78,8)
APACHE II	27 (20-31)	23 (19-28)
SOFA*	10 (8-12)	6 (3-10)
CPIS	7 (4-8)	7 (6-8)
Mekanik ventilasyon	14 (93,3)	47 (97,9)
Mekanik ventilasyon toplam süresi	37 (12,5-67,6)	23,5 (12,3-47,5)
Enfeksiyon gelişimine kadar geçen mekanik ventilasyon süresi	22 (7,5-25,5)	10 (6-21,5)
Reentübasyon	2 (13,3)	14 (29,2)
Trakeotomi	10 (66,7)	23 (48,9)
Septik şok gelişimi	9 (60,0)	24 (50,0)
Santral kateter varlığı	13 (86,7)	37 (77,1)
Enteral beslenme	11 (73,3)	33 (68,8)
TPN	10 (66,7)	33 (68,8)
Kan ve kan ürünü transfüzyonu*	15 (100)	34 (70,8)
Steroid kullanımı	9 (60,0)	21 (43,8)
Steroid dışı immünsüpresif ajan kullanımı	5 (33,3)	7 (14,6)
YBÜ'de kalış süresi	46 (26-75)	36 (15-60)
YB mortalitesi	9 (60,0)	24 (50,0)
Hastanede kalış süresi	64 (43-117)	47,5 (33,2-93,3)
Hastane mortalitesi	13 (86,7)	28 (58,3)

Kategorik değişkenler n (%), devamlı değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak verilmiştir.

<sup>1</sup>Bir hasta verilerine ulaşılamadığı için analiz dışı tutulmuştur.

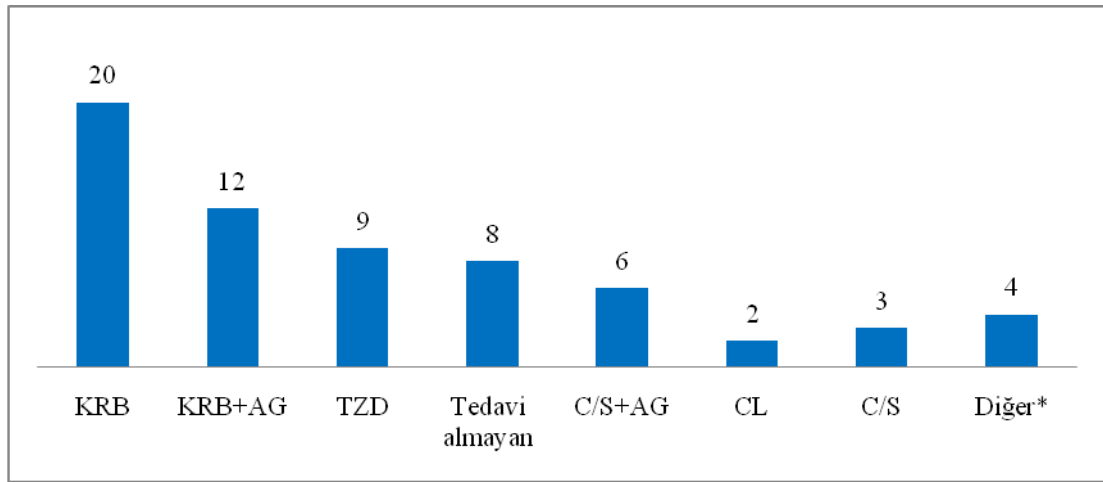
\*: p<0,05

APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi, SOFA: Ardışık organ disfonksiyonu değerlendirmesi, CPIS: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru, TPN: Total parenteral nütrisyon, YBÜ: Yoğun bakım nitesi



Uygun empirik tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında uygun empirik tedavi alan hastalarda erkek cinsiyet oranı ( $p=0,033$ ), giriş SOFA skoru ( $p=0,0003$ ) ve transfüzyon oranı ( $p=0,028$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastane mortalitesine bakıldığında ise uygun empirik tedavi alan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu gözlemlense de istatistiksel anlamlı farka ulaşmamıştır (%86,7 ve %58,3;  $p=0,063$ ).

Empirik tedavi olarak başlanan antibiyotiklerin dağılımı şekil 4.3.1’de verilmektedir.



**Şekil 4.3.1** Empirik tedavi olarak başlanan antibiyotiklerin dağılımı

\* 2 hasta amikasin, 1 hasta sefepim, 1 hasta sefepim+ tobramisin almaktadır.

KRB: Karbapenem, AG: Aminoglikozid, TZD: Piperasilin Tazobaktam, C/S: Sefaperazon Sulbaktam, CL: Kolistin

**Tablo 4.3.2** Empirik antibiyotik tedavi uygunluğuna göre başlanan antibiyotiklerin dağılımı ve mortalite oranları

	Uygun empirik tedavi		Uygun olmayan empirik tedavi	
	Hasta sayısı	Mortalite	Hasta sayısı	Mortalite
KRB+AG	5 (33,3)	5 (100)	6 (12,5)	6 (100)
C/S+AG	3 (20,0)	2 (66,7)	3 (6,25)	3 (100)
KRB	3 (20,0)	3 (100)	17 (35,4)	10 (58,8)
C/S	2 (13,3)	2 (100)	1 (2,1)	1 (100)
TZD	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (18,8)	4 (44,4)
CL	2 (13,3)	1 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diğer*	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,3)	2 (50,0)

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

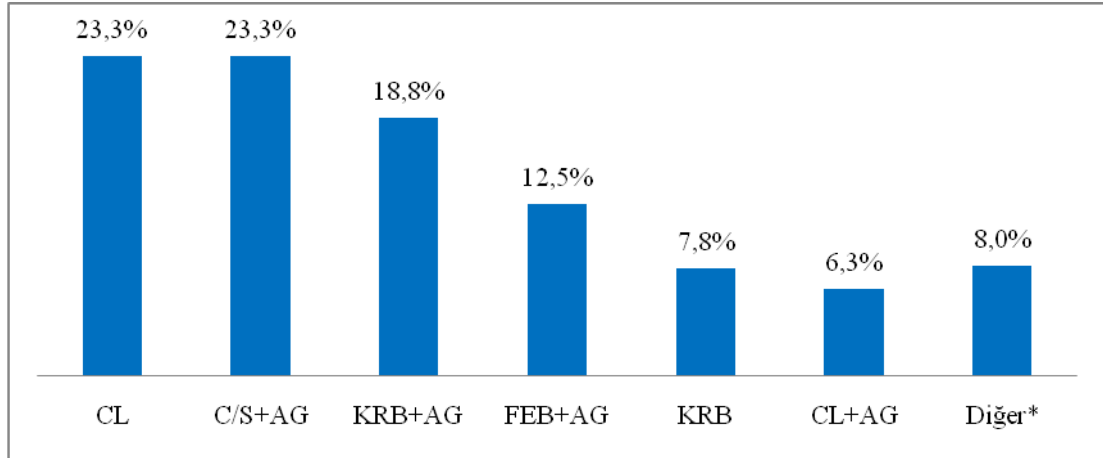
\*:2 hasta amikasin, 1 hasta sefepim, 1 hasta sefepim+ tobramisin almaktadır.

KRB: Karbapenem, AG: Aminoglikozid, TZD: Piperasilin Tazobaktam, C/S: Sefaperazon Sulbaktam, CL: Kolistin

Uygun empirik tedavi alan 15 hastanın 5'inde (%33,3), uygun olmayan empirik tedavi alan 48 hastanın ise 12'sinde (%25) tekrarlayan *Acinetobacter* remesi mevcuttur.

#### 4.4 *Acinetobacter* Enfeksiyonu için Kültür ve Antibiyogram Sonuçlarına göre Uygulanan Tedavi

Elli altı (%87,5) hastada kültür sonuçlarının çıkması ile alınan antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmıştır. Kolistin, 17 Ocak 2007'den itibaren temin edilerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılımı Şekil 4.4.1'de gösterilmiştir. Altmış dört hastanın 34 (%53,1)' mikroorganizmanın hassas olduğu antibiyotik ile tedavi almıştır. Geriye kalan 30 hasta başka tedavi seçeneği olmadığından mikroorganizmanın dirençli olduğu antibiyotikler ile tedavi edilmiştir.



**Şekil 4.4.1** Tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

\*: Her grup için bir hasta olmak üzere seftazidim+amikasin, tigesiklin, sulperazon, piperasilin tazobaktam, siprofloksasin kullanılmıştır.

KRB: Karbapenem, AG: Aminoglikozid, C/S: Sefaperazon Sulbaktam, FEB: Sefepim, CL: Kolistin

Tedavide kullanılan antibiyotiklere göre mortalite oranları tablo 4.4.1' de verilmiştir.

**Tablo 4.4.1** Tedavide kullanılan antibiyotiklere göre mortalite oranları ve tekrarlayan *Acinetobacter* üremesi

Antibiyotik	Hasta sayısı	Tekrarlayan üreme	Mortalite
CL	15 (23,3)	3 (20,0)	7 (46,6)
C/S+ AG	15 (23,3)	1 (6,7)	9 (60,0)
KRB+ AG	12 (18,8)	8 (66,7)	12 (100)
FEB+ AG	8 (12,5)	1 (12,5)	5 (62,5)
KRB	5 (7,8)	0 (0,0)	4 (80,0)
Diğer *	5(8,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
CL+ AG	3 (4,7)	2 (66,7)	1 (33,3)
CL+ KRB	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

\*: Her grup için bir hasta olmak üzere seftazidim+amikasin, tigesiklin, sefaperazon sulbaktam, piperasilin tazobaktam, siprofloksasin kullanılmıştır. Sefaperazon sulbaktam ve seftazidim+amikasin olan hastalar mortalite ile sonuçlanmıştır.

KRB: Karbapenem, AG: Aminoglikozid, C/S: Sefaperazon Sulbaktam, FEB: Sefepim, CL: Kolistin

Antibiyotik tedavisi sırasında 12 hastada sinerji sonuçları, tedaviye klinik yanıtızlık ve ilacın temin edilememesi gibi nedenlerle tekrar antibiyotik değişikliği yapılmıştır.

Beş kişide antibiyotiğin kesilme tarihine ilişkin veri eksiki mevcuttur. Geri kalan kişilerin 14 (%23,7)'ü tedaviyi tamamlayamadan ölmüştür. Kırk beş (%76,3) kişi tedaviyi tamamlamıştır. Tedaviyi tamamlayan grup için ortalama±standart sapma tedavi süresi 16,04±5,24 (8-27 arası) gün olarak saptanmıştır.

#### 4.5 *Acinetobacter* Enfeksiyonu Gelişimi Açısından Olası Risk Faktörleri

Hastalarda *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi öncesinde enfeksiyon açısından olası risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.5.1' de verilmiştir.

**Tablo 4.5.1** Enfeksiyon açısından risk faktörü olabilecek etkenlerin dağılımı

Enfeksiyon gelişimine kadar geçen mekanik ventilasyon süresi	12 (6,75-22,0)
Septik şok gelişimi	26 (40,6)
Santral kateter varlığı	50 (78,1)
Enteral beslenme	44 (68,7)
TPN ile beslenme	44 (68,7)
Kan ve kan ürünü transfüzyonu	49 (76,6)
Eritrosit replasmanı	44 (68,7)
Trombosit replasmanı	18 (28,1)
TDP replasmanı	36 (56,2)
Steroid kullanımı ve nedenleri:	31 (48,4)
KOA/ Solunumsal hastalıklar	4 (6,2) / 3 (4,7)
Romatolojik hastalıklar	6 (9,3)
Septik şok	14 (21,9)
Kemoterapi ilişkili	3 (4,7)
İntrakranial basınç artışı	1 (1,6)
Steroid dışı immunsupresif ajan kullanımı <sup>#</sup>	12 (18,8)
Romatolojik	6 (9,4)
Malignite	6 (9,4)

Kategorik değişkenler n(%), devamlı değişkenler ortanca(25-75 persentil) olarak verilmiştir.

TPN: total parenteral nutrisyon, TDP: taze donmuş plazma, KOA/ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

<sup>#</sup>: Hastalar romatolojik veya malign hastalıkları nedeniyle kemoterapi ilişkili olarak steroid dışında siklofosfamid, idarubisin, onkovin, klorambusil gibi ilaçları kullanmışlardır.

#### 4.6 Mortalite ve Risk Faktörleri

Tüm grupta hastane mortalitesi %64,1 (n=41) olarak saptanmıştır. MDR enfeksiyonu saptanan hastalarda mortalite %61,4 iken MDR enfeksiyonu saptanmayan grupta mortalite %70'dir. Ölen ve yaşayan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.6.1' de verilmiştir.

**Tablo 4.6.1** Ölen ve yaşayan hastaların klinik özellikleri

	Ölen	Yaşayan
N	41	23
Erkek cinsiyet	19 (43,2)	11(47,8)
Yaş	68 (50,5-77,5)	69 (62-79)
APACHE II	27 (21-29)	20,5 (18-24)
SOFA	10 (6-12)	4 (2,8-7)
Mekanik ventilasyon	40 (97,6)	22 (95,6)
Mekanik ventilasyon toplam süresi	27 (13,3-43)	34 (9,3-63,3)
Enfeksiyon gelişimine kadar geçen mekanik ventilasyon süresi	13 (6-26,5)	13 (6-28)
Reentübasyon	11 (26,8)	5 (21,7)
Trakeotomi	18 (43,9)	15 (65,2)
Septik şok varlığı*	21 (51,2)	5 (22,7)
Santral kateter varlığı	36 (87,8)	14 (60,8)
Enteral beslenme	27 (65,9)	16 (69,6)
TPN ile beslenme	30 (73,2)	14 (60,8)
Kan ve kan ürünü transfüzyonu*	38 (92,7)	10 (43,5)
Steroid tedavisi	22 (53,7)	9 (40,9)
Steroid dışı immunsupresif ajan kullanımı*	12 (29,3)	0
Uygun empirik tedavi	13 (31,7)	2 (8,7)
Uygun tedavi <sup>u</sup>	19 (46,3)	15 (65,2)
YBÜ'de kalış süresi	31(15-56,5)	47 (12-73)
YBÜ mortalitesi	33 (80,5)	-
Hastanede kalış süresi	49 (31,5-96)	60 (37-94)

Kategorik değişkenler n (%), devamlı değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak verilmiştir.

<sup>u</sup>: Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavi , \*:p<0,05

APACHE II: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi,

Ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında, kan ve kan ürünü transfüzyonu (p<0,001), enfeksiyon öncesi septik şok varlığı (p=0,035) ve enfeksiyon öncesinde immünsüpresif ajan kullanımı (p=0,005) ölen hastalarda istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır.

Hastane ve yoğun bakım ünitesi mortalite oranlarını etkileyebilecek faktörler lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.6.2). Hastane mortalitesini arttıran faktörler olarak kan ve kan ürünü transfüzyonu ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavinin uygun olmaması saptanmıştır (Tablo 4.6.2).

**Tablo 4.6.2** Lojistik regresyon analizinde hastane mortalitesini etkileyen faktörler

	Odds oranı	%95 güvenirlilik aralığı	p
Kan ve kan ürünü transfüzyonu	24,69	(2,60 – 234,81)	0,005
Uygun olmayan tedavi <sup>1</sup>	13,19	(1,47 – 118,20)	0,021

<sup>1</sup>: Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavi

Yoğun bakım mortalitesini arttıran faktörler enfeksiyon öncesi septik şok gelişimi ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavinin uygun olmaması olarak saptanmıştır (tablo 4.6.3).

**Tablo 4.6.3** Lojistik regresyon analizinde yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörler

	Odds oranı	%95 güvenirlilik aralığı	p
Enfeksiyon öncesi septik şok	3,65	(1,03-12,99)	0,046
Uygun olmayan tedavi <sup>1</sup>	5,23	(1,25-21,89)	0,024

<sup>1</sup>: Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavi

## 5.TARTIŞMA

Enfeksiyonların yayılımını anlamak, kontrolünü sağlamak, enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların direnç paternini tespit etmek ve direnç gelişimi için risk faktörlerini saptamak önemli bir halk sağlığı problemidir. Yoğun bakım enfeksiyonlarının sıklığındaki artış, bu enfeksiyonların ciddiyeti ve ilaç direnci tedavide zorluklar yaratmaktadır. MDR olan mikroorganizmaların ortaya çıkışı ile yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. MDR ve uygun olmayan tedavi yanı sıra altta yatan hastalıkların ciddiyeti de mortalitede rol oynayan önemli bir faktördür (54).

1970'lerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte *Acinetobacter* türleri nozokomial enfeksiyon etkeni olarak daha sık görülmeye başlanmıştır (2). Amerikan Toraks Cemiyeti ve Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti *A. baumannii*'nin neden olduğu en önemli enfeksiyonun nozokomiyal pnömoni olduğunu belirtmektedir (44).

Direnç gelişimi, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha sık ve gereksiz kullanımı dirençli enfeksiyon sayısında artışa yol açmıştır. 1990'lı yıllardan itibaren tüm dünyada karbapenem dirençli suşlar görülmeye başlanmıştır (53). Karbapenem dirençli *A. baumannii* için temel silahımız olan kolistine karşı dirençli olan bazı suşlar da bildirilmiştir (77). NNISS'e göre 1986'dan 2003'e kadarki dönemde direncin önemli ölçüde arttığı görülmektedir (73). Korten ve arkadaşlarının Türkiye de yaptığı 4 yıllık çalışmada, imipenem rezistansı %42, meropenem rezistansı ise %48 olarak saptanmıştır (75). Joshi ve arkadaşlarının yaptığı 2 yıllık araştırmada izolatların %75' inin MDR olduğu görülmüştür (65). Ruiz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 1991'de %1,3 olan imipenem direncinin 1996'da %80'e çıktığını tespit etmişlerdir (74). Mayıs 1999-Nisan 2001 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılan çalışmada, ventilatör ilişkili pnömoni etkeni olan *Acinetobacter* türlerinin %73,3'ünde karbapenem, %86,7'sinde amikasin, %93,4'ünde piperasilin ve %93,4'ünde siprofloksasin direnci saptanmıştır (61). Bizim çalışmamızda ise direnç oranlarının diğer çalışma

verilerinden daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Piperasilin direnci %99, kinolon direnci %96,6, karbapenem direnci %82,8, sefaperazon-sulbaktam direnci %80, aminoglikozid direnci %51,6 olarak tespit edilmiştir. 1999-2001 yılları arasında aynı ünite de yapılan çalışma ile kıyaslandığında direnç oranının yıllar içinde arttığı görülmektedir. MDR *Acinetobacter* sıklığı %68,7'dir. Panrezistans saptanmamıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı yıllar değerlendirildiğinde zaman içerisinde MDR *Acinetobacter* sıklığının arttığı gözlenmiştir. 2009 yılının ilk 7 aylık döneminde tespit edilen MDR *Acinetobacter* sıklığı %85,7'dir. Buna rağmen tedavi seçenekleri fazla değişmemiş, antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden faydalanmak amacıyla kombinasyon tedavileri uygulanmıştır. Son dönemde kolistin yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Direnç gelişimi açısından birçok risk faktörü saptanmıştır. MDR gelişimi açısından, çoklu travma ile hastaneye başvuru, mekanik ventilasyon uygulanması, kan ve kan ürünü transfüzyonu, alınan antibiyotik sayısı önceki antibiyotik tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, hospitalizasyon (özellikle hastanın yoğun bakım ünitesinde takibi), hastane florasında antibiyotik direnci fazla olan ajanların varlığı, immünespresif tedavi, altta yatan hastalıkların ciddiyeti, enfeksiyon öncesi septik şok ve tekrar operasyon geçirilmesi, daha önce geçirilmiş karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu risk faktörleridir (18,54,55). Geçirilmiş septik şokun MDR *A. baumannii* enfeksiyonunu 9,83 kat, tekrar operasyonun ise 8,45 kat arttırdığı gösterilmiştir (54). Brahmi ve arkadaşları ise yaptıkları prospektif çalışmada antibiyotik kullanımı ile MDR *A. baumannii* enfeksiyonu arasında ilişki saptamamışlardır (55). Bir başka çalışmada ise erkek cinsiyetin ve iskemik kalp hastalıklarının karbapenem direnci gelişimi için risk faktörü olduğunu tespit etmiştir (54). Bizim çalışmamızda, enfeksiyon grubunu karşılaştıracığımız bir kontrol grubu olmadığından *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri değerlendirilememiştir. Ancak, MDR *Acinetobacter* ve MDR olmayan *Acinetobacter* grubu karşılaştırıldığında, cinsiyet, hastalık şiddeti, mekanik ventilasyon, reentübasyon, trakeotomi, enfeksiyon öncesi septik şok gelişimi, santral kateter varlığı, transfüzyon, enteral beslenme, total parenteral nütrisyon ile beslenme, steroid kullanımı, immünespresif ajan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MDR *Acinetobacter* türlerine bağlı



enfeksiyon geçiren hastalarda APACHE II skoru, mekanik ventilasyon süresi, reentübasyon oranı, enfeksiyon öncesi septik şok gelişimi, enteral beslenme oranı, ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi fazla gibi görünmekteyse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda, üreme öncesi mekanik ventilasyonda geçen ortalama süre 12 (25-75 persentil 6,75 - 22,0)gün ve yoğun bakımda kalış süresi ortalama 12 (6 - 24,75) gün olarak tespit edilmiştir. Katsaragakis ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakım ünitesinde yaptıkları 52 hastayı kapsayan prospektif çalışma, yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, SOFA skoru açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (54). *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaların %46,2'sinde bakteriyemi, %32,7'sinde pnömoni mevcuttur. Bu çalışmada, enfeksiyon öncesi yoğun bakımda kalış süresi ortalama  $8,8 \pm 5,4$  gün, mekanik ventilasyon uygulama süresi ise  $6,9 \pm 3,1$  gün olarak bulunmuştur. Hastaların %92,3'ü opere edilmiştir. Operasyondan enfeksiyon gelişimine kadar geçen süre  $9,3 \pm 4,6$  olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, enfeksiyon öncesi yoğun bakımda kalış süresi bizim çalışmamızdan kısa bulunmuştur. Bu fark, cerrahi geçiren hastaların daha erken dönemde enfekte olmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamıza benzer olarak, İspanya'da ciddi enfeksiyonu olan hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitesinde yapılan başka bir çalışmada ise, pnömoni öncesi yoğun bakımda yatış süresi ortalama olarak 16 (10-21) gün, mekanik ventilasyon süresi ise 11 (7-16) gün olarak tespit edilmiştir (13).

Diğer enfeksiyon etkenleri ile karşılaştırıldığında *A. baumannii*'nin artmış morbiditeye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, *A. baumannii* grubunda septik şok ve solunum yetmezliğinin daha sık olduğu gözlenmiştir (11). Katsaragakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada morbidite oranı %63,4 olarak saptanmıştır (54). En sık görülen komplikasyonlar septik şok, solunum yetmezliği, başka enfeksiyon gelişimi ve renal yetmezlik olarak tespit edilmiştir. Bu hastalar taburculuk esnasında daha kötü fonksiyonel kapasiteye sahiptirler. Abbo ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif eşlenik kohort çalışmada 118 *A. baumannii* üremesi elde edilmiş ve yapılan çoklu değişkenli analizde MDR *A. baumannii*'nin mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırdığı, taburculuk sırasındaki fonksiyonel kapasitede azalmaya yol

açtığı gösterilmiştir (12). *A. baumannii*'nin hastanede kalış süresini kontrol grubuna göre uzattığını tespit etmişlerdir. Blot ve arkadaşları, mekanik ventilasyon ihtiyacının 22 (15-30) gün ve yoğun bakımda kalış süresinin 25 (16-34) gün olduğunu ve bu sürenin kontrol grubuna göre 5 gün uzadığını saptanmışlardır (62). Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi yıllık faaliyet raporlarından alınan bilgilere göre 2004-2008 yıllarında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 11 gündür. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastaların ortalama yoğun bakım ünitesi yatış süresinin 46 gün olduğu saptanmıştır.

Wareham ve arkadaşlarının *A.baumannii* bakteriyemisini inceledikleri çalışmada, uygun empirik tedavi oranı %43 olarak tespit edilmiştir (53). Karbapenem direncinin olduğu MDR *A. baumannii* enfeksiyonları değerlendirildiğinde bu oranın %23'e gerilediği görülmüştür. En sık kullanılan empirik tedavi seçenekleri sıklık sırasına göre sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenem grubu olarak saptanmıştır. Uygun empirik tedavi grubunda mortalite %33, uygun empirik tedavi almayan grupta ise %27 olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ankara Numune Hastanesi'nde yapılan *A. baumannii* bakteriyemilerinin incelendiği bir çalışmada, ilk 48 saat içinde uygun empirik tedavi oranı %41,7 olarak saptanmıştır (14). Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada hastane genelinde saptanan tüm *A.baumannii* bakteriyemilerinde, MDR *A. baumannii* sıklığı %48 olarak tespit edilmiştir (76). Uygun empirik tedavi kullanımı ise %24 olarak bulunmuştur. Robenshtok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uygun empirik tedavi oranı %19,6 gibi düşük bir değer olarak tespit edilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise uygun empirik tedavi oranı %23,8 olarak tespit edilmiştir. Bu düşük oran karbapenem direncinde artış ve MDR *Acinetobacter* sıklığının (%68,7) fazla olmasından kaynaklanabilir. Yıllara göre MDR *Acinetobacter* sıklığına bakıldığında her geçen yıl ile birlikte MDR suşlarının oranının arttığı ve 2009 yılında *Acinetobacter* enfeksiyonlarının %85,7'sinin MDR olan etkenlerle oluştuğu gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de gram (-) enfeksiyonlarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretiminin arttığı, kinolon ve aminoglikozid direncindeki artıştan dolayı karbapenemlerin daha sık kullanıldığı gözlenmiştir (76). Türkiye'de üçüncü basamak hastanelerde karbapenem hidrolize eden beta

laktamazlar olan OXA-58 ve OXA-23 ile salgınlar bildirilmiştir. Uluslararası bir araştırmada, Güney Avrupa, Balkanlar ve Türkiye’de karbapenem dirençli *A. Baumannii* izolatlarında OXA-58’e sıklıkla rastlanmaktadır (76).

Çalışmamızda uygun empirik tedavi alan hastalarda APACHE II ve SOFA skoru daha yüksektir. Bu grupta, trakeotomi uygulaması, enfeksiyon öncesi septik şok gelişimi ve transfüzyon uygulaması da fazladır. Bunlardan SOFA skoru ve transfüzyon oranları arasındaki fark istatistiksel anlam taşımaktadır. İki grup arasındaki bu farklılıklar nedeniyle uygun empirik tedavi verilen grupta mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri ile ölüm oranları istatistiksel olarak farklı olmasa da fazladır. Ancak lojistik regresyon analizinde uygun empirik tedavi ile yoğun bakım ve hastane mortalitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Genel olarak *Acinetobacter*’e bağlı mortalite artışının enfeksiyonun kendisinden mi yoksa altta yatan hastalıklarının ciddiyetinden mi kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. Kaba mortalitenin servislerde %5, yoğun bakım ünitelerinde ise %54 olduğu bildirilmiştir (56, 57). Falagas ve arkadaşlarının *A. baumannii* ile ilgili yayın taramasında, enfeksiyona atfedilen mortalitenin %7,8 ile %23 arasında değiştiği görülmüştür. Yoğun bakımda görülen *A. baumannii* enfeksiyonları için bu oran %10 ile %43 arasında değişmektedir (63). Blot ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif eşleştirilmiş kohort çalışmasında *A. baumannii* bakteriyemisinin mortalite artışına yol açmadığı gösterilmiştir (62). Hastane mortalitesi %42,2 olarak saptanmıştır. *A. baumannii*’ye bağlı mortalite ise %7,8’dir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç, uygun antibiyotik tedavi kullanım oranının yüksek (%88) olmasına ve tedavinin erken dönemde başlanmasına bağlanmıştır. Yoğun bakım ünitesi faaliyet raporlarından alınan bilgilere göre 2004-2008 yıllarında İç Hastalıklar Yoğun Bakım Ünitesi’nde takip edilen hastaların APACHE II skorları ortalama değeri 20 - 23 iken, hastane mortalitesi %35,8- 46,4 arasında değişmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hasta grubunda hastane mortalitesinin %64 olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir deyişle çalışmamız kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen *Acinetobacter* enfeksiyonları yatış süreleri yanında, mortalite oranlarını da arttırmaktadır.

Abbo ve arkadaşları da *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalarda hastane içi mortalite %48 iken kontrol grubunda %21 olarak saptanmıştır (OR 2,21; CI 1,17-4,16; p=0,014) (12). Aynı çalışmada hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörlerin yaş (>70 yıl, OR 3,2; p= 0,023), bilincin kapalı olması (OR 2,8; p= 0,048), McCabe skoru>3 (yaşam beklentisinin 6 aydan az olduğunu gösterir) (OR 27; p<0,001), malignansi varlığı (OR 2,6; p= 0,04), Foley kateter varlığı (OR 5,5; p= 0,027) ve *Acinetobacter* enfeksiyonu varlığı (OR 6; p<0,001) olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, kan ve kan ürünü transfüzyonunun (p<0,001), enfeksiyon öncesi septik şok varlığının (p=0,005) ve enfeksiyon öncesi immünsüpresif ajan kullanımının (p=0,005) mortalite ile ilgili olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hasta sayılarının az olması nedeniyle kullanılan antibiyotiklerle, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite arasında net bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak kolistin içeren rejimlerde henüz direncin az olmasından dolayı yanıtın daha iyi olduğu izlenimi uyanmıştır.

Çalışmamızda kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen antibiyotiklerin uygunluk oranı da muhtemelen MDR *Acinetobacter* enfeksiyonu nedeni ile %53,1'dir. Ancak empirik tedavi uygunluk oranından çok daha yüksek olan bu oran, protokollere dayalı tedavi rejimleriyle empirik tedavi uygunluğunun da arttırılabileceğini düşündürmektedir. Lojistik regresyon analizinde de kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavinin uygun olmamasının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir ( OR 13,19; CI 1,47–118,20; p=0,021).

Çalışma, tek merkezlidir ve sadece İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle hasta sayısı azdır. Mortalite oranlarının, tedavi uygunluğunun etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Çalışmada hastaların çoğunluğunun (%72) retrospektif değerlendirilmiş olması, kontrol grubunun olmaması diğer kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu nedenlerle *Acinetobacter* enfeksiyonuna atfedilen mortalite ve *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörleri değerlendirilememiştir. Ayrıca altta yatan hastalıkların, mortaliteye, hastane ve yoğun bakım yatış sürelerine etkisi belirlenememektedir.

*Acinetobacter* türleri çoklu ilaç direnci kazanmış mikroorganizmadır. Yoğun bakım ünitelerinde, ciddi seyirli, tedaviye dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Yıllar içinde ilaç direnci ve MDR *Acinetobacter* sıklığı artış göstermiştir. Direnç gelişimine karşın tedavide kullanılan antibiyotikler değişmemiş, kombinasyon tedavileri ve zamanla kolistinin kullanımı gündeme gelmiştir. Direnç gelişiminden sorumlu en önemli etkenlerden biri antibiyotik kullanımıdır. Direnç gelişimini önlemek amacıyla sağlık ocağı ve hastanelerde gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmeli, 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.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

*Acinetobacter* yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni başta olmak üzere ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan ve genellikle MDR gelişimi nedeni ile tedavisi zor olan bir mikroorganizmadır. Bu çalışmada 2004-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde gelişen *Acinetobacter*'e bağlı pnömoni ve bakteriyemi enfeksiyonları değerlendirilmiştir ve çalışma dönemi boyunca MDR *Acinetobacter* sıklığının arttığı saptanmıştır. Genel olarak, çalışma grubunda hastanede kalış süresi ve mortalitenin de yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada uygun empirik tedavi kullanım oranı %23,8'dir. Uygun empirik tedavi alan hastalarda APACHE II ve SOFA skoru daha yüksektir. Bu grupta, trakeotomi uygulaması, enfeksiyon öncesi septik şok gelişimi ve kan ve kan ürünü transfüzyonu uygulaması da fazladır. Bunlardan SOFA skoru ve kan ve kan ürünü transfüzyonu oranları arasındaki fark istatistiksel anlam taşımaktadır. İki grup arasındaki bu farklılıklar nedeniyle uygun empirik tedavi verilen grupta mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri ile ölüm oranları istatistiksel olarak farklı olmasa da fazladır.

Hastane mortalitesini belirleyen faktörler ikili analizlerde septik şok varlığı, kan ve kan ürünü transfüzyonu, ve enfeksiyon öncesi immünsüpresif ajan kullanımı olarak saptanırken, mortalite ve empirik tedavi uygunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lojistik regresyon analizinde ise hastane mortalitesini bağımsız etkileyen faktörlerin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilen tedavi olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* ilişkili enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. MDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle sık ve gereksiz antibiyotik kullanımı engellenmelidir. Her merkezin kendi verilerine göre tedavi protokolleri oluşturması ile empirik tedavinin erken dönemde ve uygun şekilde başlanması sağlanabilir.

Ayrıca enfeksiyon kontrol programının uygulanması ile *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimini ve yayılımını önlenmesi önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 373–378
- 2- Forster DH, Daschner FD: *Acinetobacter* Species as Nosocomial Pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998; 17:73-77
- 3- Jiminez P, Tortes A, Rodriguez-Roisin R et al: Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Critical Care Medicine* 1989; 17:882-885
- 4- Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P et al: Prospektive study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143:738-743
- 5- Dauner DG, May JR, Steele JC : Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27:1021–1024
- 6- Kollef MH, Solver P, Murphy DM et al: The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655-1662
- 7- Gaynes R, Edwards JR: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41:848–854.
- 8- Emory TG, Gaynes RP : An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 1993; 6:428-442



- 9- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:309–317
- 10- Seifert H, Strate A, Pulverer G: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine.* 1995; 74:340-349
- 11- Robenshtok E, Paul M, Leibovici L et al : The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteremia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect.* 2006; 64:282–287
- 12- Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S et al : Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26:793–800
- 13- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa : *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical Findings. *Intensive Care Med.* 2005; 31:649–655
- 14- Erbay A, İdil A, Gözel MG et al : Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Inter J Antimicrob Agents.* 2009; 34: 575–579
- 15- Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Verileri
- 16- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL : *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 538–582
- 17- Schreckenberger PC, Hollis DG: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. pp: 749-780. In: Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, Jolmes H. Jorgenson, Michael A.

Pfaller, Robert H. Tenover, Manuel of Clinical Microbiology. 2003, 8th edition, Washington DC, USA

18- Wróblewska M: Novel therapies of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp . infections: the state of the art. Arch Immunol Ther Exp. 2006; 54: 113–120

19- Hartzell JD, Kim AS., Kortepeter MG. et al: *Acinetobacter* Pneumonia: A Review. MedGenMed. 2007; 9(3): 4.

20- Walsh TR: Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2):306-325.

21- Obara M, Nakae T : Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in *Acinetobacter calcoaceticus*. J Antimicrob Chemother. 1991; 28(6): 791-800.

22- Del Mar Tomas M : Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and riskfactors for colonisation and infection. Clin Microbiol Infect. 2005;11(7): 540-546.

23- Vila J : Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1997; 39(6):757-762.

24- Berlau J, Aucken HM, Houang E et al : Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: implications for hospital acquired infections. J Hosp Infect. 1999; 42:201–204.

25- Taplin D, Rebell G, Zaias N: The human skin as a source of *Mirna-Herella* infections. J Am Med Ass. 1963; 186:952-955

- 26- Bergogne-Bdrzin E, Towncr KJ : *Acinetobaczer* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9:148-165
- 27- Bayuga S, Zeana C, Sahni J et al : Prevalence and antimicrobial patterns of *A. baumannii* on hands and nares of hospital personnel and patients: the iceberg phenomenon again. *Heart Lung.* 2002; 31:382–390
- 28- Guenther SH, Hendley JO, Wenzel RP: Gram-negative bacilli as nontransient flora on the hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol.* 1987; 25:488-490
- 29- Allen DM.; Hartman BJ : *Acinetobacter* species. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005; 2632–2626.
- 30- Glew RH, Moellering RC Jr, Kunz LJ : Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. *Medicine.* 1977; 56:79–79
- 31- Palmén R, Vosman B, Buijsman P et al : Physiological characterization of natural transformation in *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Gen Microbiol.* 1993; 139:295–305.
- 32- Corbella X, Pujol M, Ayats J et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *A. baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:329–334.
- 33- Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J : Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 : 1026-1032

- 34- Fournier PE, Richet H : The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:692–9
- 35- Allen KD, Green HT: Hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread? *J Hosp Infect.* 1987; 9: 110-119
- 36- Jawad A, Snelling AM, Heritage J et al: Exceptional desiccation tolerance of *Acinetobacter radioresistans*. *J Hosp Infect.* 1998; 39:235–240.
- 37- Wendt C, Dietze B, Dietz E et al: Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1997; 35:1394–1397.
- 38- Catalano M, Quelle LS, JERIC PE et al: Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect.* 1999; 42:27–35.
- 39- Coelho J: Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect.* 2004.;58(3):167-169.
- 40- Seifert H, Baginsky R, Schutze A et al : The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralblatt für Bakteriologie.* 1993; 279:544-552
- 41- McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR : Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5):1133-1137.
- 42- Anstey NM: 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):685-686.

- 43- Bergogne-Berezin E, Towner KJ : *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(2):148-165.
- 44- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
- 45- Valero C : *Acinetobacter* bacteraemia in a teaching hospital, 1989- 1998. *Eur J Intern Med.* 2001; 12(5):425-429.
- 46- Kanafani ZA, Kanj SS: Clinical Manifestations of *Acinetobacter* Infection. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 47- Berk SL, McCabe WR : Meningitis caused by *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*. A specific hazard in neurosurgical patients. *Arch Neurol.* 1981. 38(2):95-98.
- 48- Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J : Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(6):1210-1215.
- 49- Pedraza F: A urinary outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a spinal cord injury unit. *An Med Interna.* 1993; 10(2):55-58.
- 50- Mc Donald CL, Banerjee SN, Jarvis WR : Seasonal variation in *Acinetobacter* infection: 1987–1996. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:1133–1137.
- 51- Tezcan E, Uzmanlık Tezi : İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter* Kolonizasyonu/infeksiyonu İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi, 2008.

- 52- Gómez J, Simarro E, Banos V: Six-Year Prospective Study of Risk and Prognostic Factors in Patients with Nosocomial Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18 :358–361
- 53- Wareham DW, Bean DJ, Khanna P et al : Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:607–612
- 54- Katsaragakis S, Markogiannakis H, Toutouzas KG et al : *Acinetobacter baumannii* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Predictors of Multi-drug Resistance. *World J Surg*. 2008; 32:1194–1202
- 55- Brahmi N, Beji O, Abidi N et al : Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *J Infect Chemother*. 2007; 13:400–404
- 56- Siau H, Yuen K, Ho P et al : *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:26-30
- 57- Poutanen S, Louie M, Simor A : Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16:737-740
- 58- Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA : The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006; 55:1619–1629
- 59- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al : Nosocomial infections in combined medical- surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:510-515

- 60- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993; 94:281-288
- 61- Aybar-Türkoğlu M, Topeli-İskit A : Ventilator-associated pneumonia caused by high risk microorganisms: A matched case control study. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2008; 56 (2):139-149
- 62- Blot S, Vandewoude K, Colardyn F: Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2003; 29:471-475
- 63- 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. *Critical Care.* 2006; 10:48
- 64- Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI et al : Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 1251–1254
- 65- Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB et al : Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *J Infect Chemother.* 2003; 9:187–190
- 66- Rodriguez-Hernandez MJ, Pachon J, Pichardo C et al : Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 493–501. epitope in the capsid. *J Clin Invest* 2000; 115: 1281–1289.
- 67- Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O et al : Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 818–821.

- 68- Montero A, Ariza J, Corbella X et al : Efficacy of colistin versus  $\beta$  lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1946–1952. mice with bacteriophages. *J Med Microbiol.* 2002; 37: 258–261.
- 69- Levin AS : Treatment of *Acinetobacter* spp. infections. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2003; 4:1289–1296.
- 70- Song JY, Kee SY, Hwang IS et al : In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 317–322
- 71- Wareham DW, Bean DC : In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5:10
- 72- Role of Combination Antibigram in Empirical Treatment of Infection Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Contr Hosp Epid* July 2008, vol. 29, no. 7
- 73- Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D et al : Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med.* 1996;101:170-176
- 74- Ruiz J, Nunez ML, Perez J : Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18:292–295.



75- Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P et al : Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(4):453–457

76- Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B : Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Int Med.* 2009; 20: 540–544

77- Li J, Rayner CR, Nation RL et al : Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2946–2950

78- Appleman MD, Belzberg H, Citron DM et al : In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 1035–1040.

79- Osih RB, McGregor JC, Rich JE et al : Impact of Empiric Antibiotic Therapy on Outcomes in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2007; 839–844

80- Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ et al : The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 412–418

81- Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi Faliyet Raporları 2004-2008

**EK1: APACHE II SKORU**



KRONİK HASTALIK	2	5	5	SKOR
	Elektif Postop	Acil Postop	5	
			<p><b>Karaciğer</b> : Biyopsi ile kanıtlanmış siroz Dokümanite portal hipertansiyon Portal hipertansiyona bağlı GIS kanama Ensefalopati / koma öyküsü</p> <p><b>Kardiyak Solunum Sistemi</b> : "New York Heart Association" Sınıf IV Ciddi egzersiz kısıtlayan kronik restriktif / obstrüktif / vasküler hastalık Ev işlerini yapamama veya merdiven çıkamama Kronik hipoksi veya hiperkapni Sekonder polisitemi Ciddi pulmoner hipertansiyon (&gt; 40 mm Hg) Ventilatör bağımlılığı</p> <p><b>Böbrek İmmün Yetmezlik</b> : Kronik diyaliz programında olma İmmünsüpresif tedavi (Uzun süreti veya yüksek doz steroid, vb.) Kemoterapi / radyoterapi İnfeksiyona yatkınlıkla seyreden hastalık (Lösemi / lenfoma / AIDS)</p>	

### RİSK KATSAYISI

Nonoperative Patients		Postoperative Patients	
<b>Solunum Yetmezliği</b>	Astma / allerji KOAH Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem Solunum arresti Aspirasyon / zehirlenme Pulmoner emboli İnfeksiyon Kanser	- 2.108 - 0.367 - 0.251 - 0.168 - 0.142 - 0.128 0	- 1.684 - 1.376 - 1.315 - 1.261 - 1.245 - 1.204
<b>Kardiyovasküler Yetmezlik</b>	Hipertansiyon Aritmi KKY Hemorajik şok / ihpovolemi KAH Sepsis Postkardiyak arrest Kardiyojenik şok Aort diseksiyonu Multiple Kafa	- 1.798 - 1.368 - 0.424 - 0.493 - 0.191 0.113 0.393 - 0.259 - 0.731 - 1.228 - 0.517	- 1.042 - 0.955 - 0.802 - 0.788 - 0.699 - 0.682 - 0.617 - 0.248 - 0.140
<b>Travma</b>	Nöbet Kanama İlaç zehirlenmesi DKA GIS Kanaması	- 0.584 - 0.723 - 3.353 - 1.507 0.334	0.060 0.113 0.393
<b>Nörolojik</b>	Nörolojik Kardiyovasküler Solunumsal Gastrointestinal Metabolik / Renal	- 0.759 0.470 - 0.890 0.501 - 0.885	- 1.150 - 0.797 - 0.610 - 0.613 - 0.196

EK2: SOFA SKORU

SOFA Skoru					
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Plt sayısı	>150 000	≤150 000	≤100 000	≤50 000	≤20 000
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0
KVS desteği	Yok	MAP <70	dop <5 dobutamin	dop >5 epi ≤0,1 ne ≤0,1	dop >15 epi >0,1 ne >0,1
GKS	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Krea/ İdrar Çıkışı (mg/dl/cc)	<1,1	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 ya da <500 cc	>5 ya da <200 cc ya da RRT

RRT= Renal replasman tedavisi

## EK3: CPIS SKORU

Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru		Toplam Skor	
	0	1	2
Trakeal sekresyon	az	yoğun	yoğun ve pürülan
Vücut ısısı (°C)	36.1-38.4	38.5-38.9	≥39 veya ≤36
$P_{a}O_2/FiO_2$	>240 veya ARDS		≤240 ve ARDS yok
Akciğer grafisinde infiltrasyon	yok	yaygın	lokalize
Beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )	4000-11000	<4000 veya >11000	<4000 veya >11000+ band form %50

