

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

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE**  
***ACINETOBACTER* KOLONİZASYONU/İNFEKSİYONU**  
**İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Mehmet Engin TEZCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2008**

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

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE**  
***ACINETOBACTER* KOLONİZASYONU/İNFEKSİYONU**  
**İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Mehmet Engin TEZCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI**

**Doç. Dr. Pınar ZARAKOLU KÖŞKER**  
**Prof. Dr. Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU**

**ANKARA**

**2008**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen her aŐamada verdikleri destek için tez danıŐmanlarım Prof. Dr. Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN, Doç. Dr. Pınar ZARAKOLU KÖŞKER ve Yrd. Doç. Dr. Sibel AŐŐCIOĐLU olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi öğretim üyelerine, tezimin laboratuvar çalışmaları aŐamasında yardımlarını esirgemeyen İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı elemanları Tekn. Gülden KAYA ve Bio. Belgin ALTUN'a, verilerin toplanması sırasında yardımcı olan Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT, Uzman Dr. Begüm ERGAN ARSAVA başta tüm İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi hemŐire ve doktorlarına, verilerin değerlendirilmesinde yardımcı olan Erişkin Hastanesi İnfeksiyon Kontrol HemŐirelerinden Burcu AYDINLIOĞLU'na teŐekkürü borç bilirim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel AraŐtırmalar Birimi tarafından desteklenmiŐtir (07 01 101 005)

## ÖZET

**TEZCAN, M.E., İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter* Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.**

*Acinetobacter*, hem toplum hem de hastane kaynaklı infeksiyonlara yol açabilen bir patojendir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *Acinetobacter*'in hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi tüm dünyada artmıştır. Günümüzde *Acinetobacter* türleri, aminoglikozidler, kinolonlar ve geniş spektrumlu beta laktamların da dahil olduğu hemen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilmektedir. Bu yüzden *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisi, birçok ülkede halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir.

Bir üniversite hastanesi iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde 15 ay süresince yapılan bu çalışmada, *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmış, hastanemizde önemli bir sorun olan çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* türleri ayrı bir alt grup olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önceden belirlenen katılım kriterlerine uyan toplam 221 hasta alınmış ve 23 (%10,3)'ünde *Acinetobacter* üremesi gözlenmiştir. Üremelerin 20 (%87)'si infeksiyon olarak kabul edilmiştir. Onbeş (%65) hastada çoğul antibiyotik dirençli tanımına uygun *Acinetobacter* üremesi gözlenmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörleri, hastanede yatış öyküsü, karbapenem ve piperasilin-tazobaktam kullanımı ile enteral beslenme olarak belirlenmiştir. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşları ile kolonizasyonu/enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri ise karbapenem, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam ve aminoglikozid kullanımı ile enteral beslenme olarak saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter*, yoğun bakım ünitesi, kolonizasyon risk faktörleri, infeksiyon risk faktörleri, antibiyotik direnci, antibiyotik kullanımı

## ABSTRACT

**TEZCAN, M.E., Determining The Colonisation/Infection risk factors for *Acinetobacter* In Intensive Care Unit, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2008.** *Acinetobacter* is a pathogen that has the capability of inducing both community based and nosocomial infections. The pathogen is generally referred to as nosocomial since it is able to stay alive for a long time in hospital environment and possess an easy-to-transmit among patients property. Recent studies show that *Acinetobacter* species are capable of developing resistance to almost all types of antibiotics including aminoglycosides, quinolones and broad spectrum beta-lactams. Therefore, treatment of *Acinetobacter* related infections is accepted as a public health problem in many countries.

The scope of this study is to determine invasive procedures for treatment or diagnosis and applied antibiotics to the patients as well as the risk factors of *Acinetobacter* related infections and colonizations while treating multi-drug resistant types of *Acinetobacter* as a discrete sub-group. During the study, in order to investigate human to human contamination levels, colonization of all *Acinetobacter* species were isolated. The study was conducted in the intensive care unit of internal medicine department of a university hospital for 15 months. The data consists of 221 patients satisfying pre-determined criteria. *Acinetobacter* species was isolated in 23 (10%) patients and 20 (87%) of these cases was accepted to cause infection. Furthermore, it is observed that 15 (65%) of the isolated cases had either infection or colonization of multi-drug resistant *Acinetobacter* species. Data is analysed by using multivariate analysis. This analysis indicate that the risk factors of *Acinetobacter* related infections and colonizations regardless of drug resistance in the intensive care unit subject to this study are therapy with carbapenems and piperacillin-tazobactams, history of previous hospital stay and enteral feeding. On the other hand, when multi-drug resistance is taken into consideration enteral feeding, therapy of carbapenems, piperacillin-tazobactams, cefoperazon-sulbactam and aminoglycosides are identified as the group of risk factors.

**Keywords:** *Acinetobacter*,intensive care unit, risk factors for infection, risk factors for colonisation, antibiotic therapy,multi drug resistance

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Taksonomi.....	3
2.2 Doğal Ortamlar ve Klinik Önem.....	3
2.3 Tiplendirme Yöntemleri.....	6
2.4 Antibiyotik Duyarlılığı.....	7
2.5 Tedavi.....	7
2.6 <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonu Epidemiyolojisi.....	8
2.7 <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Patogenezi.....	10
2.8 <i>Acinetobacter</i> Türlerine Bağlı İnfeksiyonlar.....	11
2.9 Çoğul Antibiyotik Direnci.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1 Hastane Servisi ve Bilgi Toplama.....	17
3.2 Mikrobiyoloji.....	18
3.3 Tanımlar.....	20
3.4 İstatistikler.....	20
3.5 Etik Kurul Onayı.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1 <i>Acinetobacter</i> Üreme ve Direnç Özellikleri.....	22
4.2 Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesindeki Özellikleri.....	29
4.3 Hastaların Yatış Dönemindeki Özellikleri.....	33
4.4 <i>Acinetobacter</i> Üremesi Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının İstatistiksel Olarak Farkları.....	43
4.5 Çoğul Antibiyotik Dirençli <i>Acinetobacter</i> Üremesi Olan Hastaların Yatış Öncesindeki Özellikleri.....	44
4.6 Çoğul Antibiyotik Dirençli <i>Acinetobacter</i> Üremesi Olan Hastaların Yatış Dönemindeki Özellikleri.....	48
4.7 Çoğul Antibiyotik Dirençli <i>Acinetobacter</i> Üremesi Olan ve <i>Acinetobacter</i> Üremesi Olmayan Hasta Gruplarının İstatistiksel Olarak Farkları.....	55
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKÇA.....	70

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 3.2.1 API uygulaması
- Şekil 3.2.2 E-test uygulaması
- Şekil 4.1.1 *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnekler
- Şekil 4.1.2 *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyon türleri
- Şekil 4.1.3 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnekler
- Şekil 4.1.4 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyon türleri
- Şekil 4.1.5 *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu
- Şekil 4.2.1 Hastaların cinsiyet açısından dağılımları (%)
- Şekil 4.2.2 Hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri
- Şekil 4.2.3 Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri
- Şekil 4.5.1 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri
- Şekil 4.5.2 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.2.1	<i>Acinetobacter</i> salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar
Tablo 2.3.1	<i>Acinetobacter</i> türlerinin tiplendirilmesinde kullanılan yöntemler
Tablo 2.6.1	Sağlık merkezlerinde <i>Acinetobacter</i> salgınlarının tespit edildiği yerler
Tablo 2.6.2	<i>Acinetobacter</i> infeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları ve servisler
Tablo 2.7.1	<i>Acinetobacter</i> infeksiyonlarında risk faktörleri
Tablo 2.9.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller
Tablo 3.1.1	Çalışma süresince takip edilen hastalarda araştırılan <i>Acinetobacter</i> risk faktörleri
Tablo 4.1.1	<i>Acinetobacter</i> türlerinin izole edildiği klinik örnekler
Tablo 4.1.2	<i>Acinetobacter</i> 'e bağlı infeksiyon türleri
Tablo 4.1.3	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> türlerinin izole edildiği klinik örnekler
Tablo 4.1.4	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> 'e bağlı infeksiyon türleri
Tablo 4.1.5	<i>Acinetobacter</i> türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu
Tablo 4.1.6	<i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının antibiyotik direnç paternleri
Tablo 4.2.1	Hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri



Tablo 4.2.2	Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri
Tablo 4.2.3	Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar
Tablo 4.2.4	Hastaların hastanede yatış hikayeleri
Tablo 4.3.1	Hastaların hastanede yatış süreleri
Tablo 4.3.2	Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasındaki beslenme özellikleri
Tablo 4.3.3	Hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler
Tablo 4.3.4	Hastalara yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler
Tablo 4.3.5	Hastalara yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler
Tablo 4.3.6	Hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece saptanan <i>Acinetobacter</i> dışı mikroorganizma üremeleri
Tablo 4.4.1	<i>Acinetobacter</i> üremesi için çok değişkenli analiz sonucu
Tablo 4.5.1	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri
Tablo 4.5.2	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar
Tablo 4.5.3	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri
Tablo 4.5.4	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların hastanede yatış hikayeleri
Tablo 4.6.1	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üreyen hastaların hastanede yatış süreleri

Tablo 4.6.2	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında beslenme özellikleri
Tablo 4.6.3	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler
Tablo 4.6.4	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üreyen hastalara yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler
Tablo 4.6.5	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastalara yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler
Tablo 4.6.6	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece <i>Acinetobacter</i> dışı mikroorganizma üremeleri
Tablo 4.7.1	Çoğul antibiyotik dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi için çok değişkenli analiz sonucu
Tablo 5.1	Çalışma süresi boyunca antibiyotiklerin kullanıldığı hasta sayısı

## 1. GİRİŞ

*Acinetobacter*, çok çeşitli ortamlarda bulunabilen, kuru ortamlara dayanıklı, hem toplum hem de hastane kaynaklı infeksiyonlara yol açabilen bir patojendir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *Acinetobacter*'in hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi tüm dünyada artmıştır [1]. *Acinetobacter* türleri, esas olarak akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku veya cerrahi alan infeksiyonlarına yol açmaktadır. Sekonder menenjit ,septisemi ve endokardite de neden olduğu bilinmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu en sık hastane kaynaklı infeksiyon ise ventilatör ilişkili pnömonidir [2].

Günümüzde *Acinetobacter* türleri, aminoglikozidler, kinolonlar ve geniş spektrumlu beta laktamların da dahil olduğu hemen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir. Bu yüzden *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisi, birçok ülkede halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. *Acinetobacter* türlerinde özellikle karbapenemlere karşı direnç giderek artmaktadır [3]. *Acinetobacter baumannii*'nin, diğer *Acinetobacter* türlerine göre daha dirençli olduğu bildirilmiştir [4]. Antibiyotik direnci, hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle geniş spektrumlu sefalosporin ve kinolon kullanılması ile direnç gelişimi arasında ilişki gözlenmiştir [5]. Çoklu direncin gelişmesinde, hareketli genetik elemanlar olan plazmidler; integrinler ve transposonlar rol oynamaktadır. Hareketli genetik elemanların yanısıra, sık gözlenen doğal transformasyonların da direnç gelişiminde etkinliği gösterilmiştir [6]. Kısa dönemde oluşabilen ve biriken çeşitli antimikrobiyal direnç mekanizmalarının kolaylaştırıcı etkileri ve değişik antimikrobiyal ajanların selektif baskısı altında direnç gelişimi gözlenmektedir [7].

*Acinetobacter* infeksiyonunun virulans faktörlerinden en dikkat çekici olanları, siderofor aktiviteleri ve adherans özellikleridir. Bunun dışında diğer virulans faktörleri hakkında bilinenler çok azdır [8].

*Acinetobacter* infeksiyonları sıklıkla yüksek sıvı içeriğine sahip organ veya dokularda ve kalıcı cihazlarla ile ilişkili olarak gözlenmektedir. İnfeksiyona bağlı olarak organlarda gözlenen patolojik değişiklikler, diğer gram-negatif bakterilerden farklı olmamaktadır. İnfeksiyon tiplerinin dağılımı hasta popülasyonunun özelliğine

ve hastanede yapılan işlemlerin tipine göre değişim göstermektedir. Haziran ile ekim ayları arasında, özellikle kan dolaşımı infeksiyonu ve pnömoni sıklığında belirgin olmak üzere, *Acinetobacter* infeksiyonlarında artış gözlenmektedir. Bu mevsimsel değişimin sebebi bilinmemektedir [9].

*Acinetobacter* türlerinin en dikkat çeken özellikleri salgın yapmaya eğilimleridir. Kuru ortamlara dirençli olması ve çoğul antibiyotik direncinin gözlenmesi, salgınlara yol açan en önemli karakteristikleridir. İnsan derisinin normal florasında bulunması, tıbbi cihazlarda ve hastane ortamında kolay kolonize olabilmesi salgınların yayılmasını kolaylaştırırken, kontrolünü zorlaştıran faktörlerdir. İnfekte veya kolonize bireylerin servisler arasındaki nakli, birden çok serviste görülen salgınlara ana nedenidir [10].

*Acinetobacter* infeksiyonlarında mortalite oranı %5 ile %54 aralığında, hastanın yattığı servisin özelliğine ve patojenin virulansına bağlı olarak değişim göstermektedir. *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite %7.8 olarak tespit edilmiştir. Ancak baktereminin mortalite için bağımsız bir faktörü olmadığı saptanmıştır [11].

*Acinetobacter*'in özellikle dirençli türlerinde, tedavi seçeneğinin az olması, kolonizasyonun genelde invaziv infeksiyona öncülük etmesi, sıklıkla salgınlara neden olması, salgınların önlenmesinin zor ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile hastanelerde *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlem alınması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerinin tespit edilmesi ve bu risk faktörleri dikkate alınarak kontrole yönelik strateji belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

*Acinetobacter* cinsi zorunlu aerop, gram-negatif kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat negatif ve nonfermentatif özellikte basillerden oluşur. Normal laboratuvar ortamında 20°-30 °C’da ürerler. *Acinetobacter* türlerinin özellikle pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt yaymalarda gram-pozitif kok görünümünde olabileceği konusunda klinik mikrobiyologların uyanık olmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Seçici olmayan agarda sabit üreme fazında kokobasil formu predominans gösterirken, sıvı besiyerinde erken üreme döneminde veya hücre duvarında aktif antimikrobiyal ajanları içeren plaklarda sıklıkla basil formunda izlenirler. Koloniler düzgün, opak ve Enterobacteriaceae ailesinin üyelerine göre daha küçüktür. Birçok suş MacConkey agarda renksiz veya hafif pembe renkte koloniler oluşturur. Bazı suşlar daha zor ürer, kanlı agarda ortası delik görünümde koloniler meydana gelir. Bu koloniler sıvı besiyerinde üreyemezler. Glukozu okside eden belli bazı *Acinetobacter* türleri tirozin içeren kalp infüzyon agarda veya glukoz eklenmiş kanlı agarda kahverengi renk değişimine neden olmaktadır. Bu fenomen MacConkey ve Mueller-Hinton besiyerlerinde de gözlenmiştir. Kontamine örneklerden *Acinetobacter* türleri izolasyonuna yönelik ayırt ettirici ve seçici besiyerleri tanımlanmıştır [12].

### 2.1 Taksonomi

Bu cins ilk olarak *Neisseriaceae* ailesinde iken günümüzde *Moraxellaceae* ailesinde yer almaktadır. *Acinetobacter* cinsi içinde DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarına göre 25 adet DNA homoloji grubu (genomospecies/genomotür) bulunmaktadır Bunların sadece 11’i isimlendirilmiş, en az 19 tür için biyokimyasal testler yayınlanmıştır [13]. Glukozu okside eden, hemolitik olmayan suşların birçoğu *Acinetobacter baumannii*, glukoz negatif hemolitik olmayanlar *Acinetobacter lwoffii*, hemolitik olanlar ise *Acinetobacter haemolyticus* olarak tanımlanmıştır.

### 2.2 Doğal Ortamlar ve Klinik Önem

*Acinetobacter* türleri doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan örneklerinden ikinci en sık izole edilen nonfermenter grubu

bakteridir (Birinci sırada *Pseudomonas aeruginosa* gelir). Nemli ve kuru ortamda yaşayabilirler, gıdalarda ve sağlıklı insan cildinde bulunabilirler. İnsan cildinde nemli bölgelerin normal florasında bulunmaktadır. *A. baumannii* türlerinin, %31 nem oranında, 20 gün kadar varlıklarını sürdürebildikleri gösterilmiştir [14]. İnfekte hastanın taburculuğundan 9 gün sonra, hastanın yatağından izole edilebildiği tespit edilmiştir [15]. *Acinetobacter* türleri kuru ortamlarda morfolojik değişime uğrarlar. Hücre duvarı ve nükleik asitleri daha kalın ve daha çok negatif yüklü hale gelir [16]. Hastane mobilya ve ekipmanları da *Acinetobacter* türleri için ikincil rezervuar olabilirler. Salgınlarda birçok ekipmanın çevresel kontaminasyonu tespit edilmiştir (Tablo 2.2.1). *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı bireylerde patojen olmadığı, düşük kişilerde infeksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnsanlardan en sık izole edilen tür *Acinetobacter baumannii* (asimilasyon testleri ile 19 biyotip, 34 serovar)'dir.

**Tablo 2.2.1**

***Acinetobacter* salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar**

---

İnfüzyon pompaları  
Higroskopik bandajlar  
Vakum ekipmanları  
Duş başlıkları ve musluklar  
Resultasyon ekipmanları  
Masa  
Komudin  
Ventilatör  
Yastık ve minder  
Paslanmaz çelik sedye  
Nemlendirici  
Yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter ve transducer  
Distile su  
İdrar torbası

---

*Acinetobacter baumannii*, hastane infeksiyonlarından en sık sorumlu olan türdür. Bu türün 17 biyotipini ayırt eden bir biyotiplendirme sistemi 6 adet substratın kullanımına göre yapılmıştır ve epidemiyolojik çalışmalar için faydalıdır [17]. Turton ve arkadaşları'nın rapor ettiği *Acinetobacter baumannii*'nin epidemik suşlarını tiplendirmek için kullanılan integronlar epidemiyolojik çalışmalar için kıymetli bilgiler sağlamıştır [18]. Bu mikroorganizmanın, antimikrobiyal çoğul direnç kazanma yeteneği, dış ortamda birçok yüzeyde canlı kalma kapasitesi, hastane infeksiyonları açısından önemini artırmaktadır. Hastanede yatmakta olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda, kolonizasyonunun çökkün bireylerde ve salgın dönemlerinde gözlemlendiği tespit edilmiştir. Kolonizasyon daha çok deride olmaktadır. Sindirim ve solunum sisteminde de, özel durumlarda hakim bölge olmak üzere kolonizasyon gözlemlenebilir. Kolonizasyonun kaynağı daha çok hastane çevresi veya diğer hastalardır [19]. Corbella ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların, sindirim sisteminin hastane salgını etkeni çoğul antibiyotik dirençli *A. baumannii* infeksiyonları için önemli bir epidemiyolojik rezervuar olduğunu göstermiş, fekal sürveyans programı uygulamasını bir salgın durumunda erken dönemde hasta izolasyonu önlemlerinin alınmasını sağlamak açısından önermişlerdir [20]. Hastane salgınları birçok tiplendirme metodu ile araştırılmıştır. Hastane kaynaklı infeksiyonlar sıklıkla endotrakeal tüp veya trakeostomilere bağlı olarak solunum sistemini; üriner sistemi ve yara yerini tutmakta septisemiye kadar ilerlemektedir. Ayaktan devamlı peritoneal dializ peritoniti, endokardit, menenjit, osteomyelit, artrit, korneal perforasyon da bildirilmiştir. *Acinetobacter* türleri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde giderek artan sıklıkta etken olarak gösterildiği rapor edilmektedir [19]. Risk faktörleri antibiyotik tedavisi, ve/veya cerrahi girişim, yabancı cisim uygulamaları, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış olmakla birlikte, klinik izolatlarda infeksiyon etkeni olmaktan ziyade kolonize eden bakterilerdir. Başlangıç antibiyotik tedavisinin uygun olmamasına bağlı olarak ölümlerle sonuçlanan toplum kaynaklı *Acinetobacter* pnömonileri de bildirilmiştir [21]. En son olarak Irak ve Afganistan'da yaralanan Amerikan askeri birliklerinde çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı gelişen ciddi yara yeri infeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir.

*Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter radioresistens* ve *A. lwoffii* gibi diğer türler de insan cildinin yanı sıra orofarenks ve vajinanın kommensal bakterileri olarak görülmektedirler. *A. lwoffii* diğer *Acinetobacter* türlerine göre menenjit ile daha sık ilişkilidir. *Acinetobacter ursungii*'nin hastanede yatan hastalarda kan dolaşımı infeksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter junii* nadiren oküler infeksiyonların nedenidir ve pediatrik hastalarda bakteriyemi yapabilir. Human immunodeficiency virus (HIV)-pozitif bir hastadan toplum kaynaklı *A. radioresistens* bakteriyemisi bildirilmiştir. *Acinetobacter schindleri* birçok klinik örnekten (vajinal, servikal, boğaz, burun, kulak, konjunktiva, idrar) izole edilmekle birlikte çoğunlukla klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir [12].

### 2.3 Tiplendirme Yöntemleri

Tiplendirme yöntemleri, bulaş kaynağının ve yolunun tespitinde rol oynamaktadır. *Acinetobacter* türlerinin tiplendirmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır [19] (Tablo 2.3.1).

Tablo 2.3.1

#### *Acinetobacter* türlerinin tiplendirilmesinde kullanılan yöntemler

Biyotiplendirme  
Antibiyogram  
Serotiplendirme  
Faj tiplendirmesi  
Bakteriosin tiplendirme  
Protein profili  
Multilokulasyon enzim elektroforez tiplendirme  
Plazmid profilleri  
Pulse field jel elektroforez  
Ribotiplendirme  
PCR tabanlı metodlar



## 2.4 Antibiyotik Duyarlılığı

*Acinetobacter* türlerinin birçok suşuna karşı trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, imipenem-silastatin, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, doksisisiklin, ve kinolonlar etkili iken sefalotin etkisizdir. Buna rağmen her klinik izolat için duyarlılık testinin yapılması gereklidir. Hastane salgınlarında karbapenem direnci de dahil çoğul antibiyotik dirençli türler bildirilmektedir. *Acinetobacter* türlerine karşı karbapenemler halen en etkili antimikrobikler olarak bilinmekle birlikte, karbapenem direnci giderek yaygınlaşmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları problemlidir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'den Swenson ve ark. bazı antibiyotiklere karşı standart broth dilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçların disk difüzyon yöntemiyle elde edilenlerle uyumlu olmadığını göstermişlerdir. Broth dilüsyon yöntemi kullanıldığında beta-laktam ve beta-laktam-inhibitör kombinasyonu antibiyotiklerle 'çok majör' hataların sıklıkla görüldüğü, direncin daha yüksek saptandığı gözlenmiştir. Şu anda hangi metodun klinik ile daha uyumlu bilgi verdiğini gösteren bilgi mevcut değildir.

## 2.5 Tedavi

Tedavide öncelik, infeksiyon tanısının kesinleştirilmesi ve kolonizasyondan ayırt edilmesidir. *Acinetobacter* türlerinin düşük virulansına rağmen, etkin ve zamanında tedavinin yapılmadığı durumlarda morbidite ve mortalitede artış gözlenmektedir. İmipenem/silastatin, amikasin, sulbaktam/ampisilin, tetrasiklin ve kolistin antimikrobiyal aktivitesi en yüksek antibiyotiklerdir. Bu ajanların birbirine göre üstünlüğü gösterilememiştir. Hastanın eşlik eden ciddi komorbiditesi yoksa monoterapi tercih edilebilir [22]. Aminoglikozid ve tikarsilin veya piperasilin kombine tedavisi sinerjistik olup ciddi infeksiyonlarda etkili olabilmektedir. Çoklu dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında, ampisilin veya sefoperazon ile sulbaktam kombinasyonunun klinik etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çoklu dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında etkili olduğu gösterilen diğer bir antibiyotik kolistindir [12]. Yeni çalışmalar sonucunda *Acinetobacter* infeksiyonlarına karşı, kolistin/rifampisin, kolistin/imipenem, kolistin/azitromisin, kolistin/imipenem/rifampisin, sulbaktam/rifampisin, sulbaktam/kinolon,

sulbaktam/azitromisin etkinliği gösterilmiş diğer antibiyotik kombinasyonlarıdır [23]. Her hastanede, kendi koşullarına uygun antibiyotik tedavisinin kullanılması ile bireysel olarak hastaların tedavisinin yanında *Acinetobacter* üzerine gereksiz ve dirence yol ačan antibiyotik baskısının önlenmiş olacağı tespit edilmiştir.

## 2.6 *Acinetobacter* İnfeksiyonu Epidemiyolojisi

*Acinetobacter*, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde infeksiyonlara yol ačan fırsatçı bir patojendir. Yođun bakım ünitelerinde invaziv tanı ve tedavi metodlarının artması ile son yirmi yıl içinde *Acinetobacter* infeksiyonlarda görülen artış paralel gitmektedir. Son on yıl içinde çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* sayısında, özellikle antimikrobiyal ilaçların batılı ülkelerde aşırı kullanımına bağlı artış gözlenmektedir [24]. *Acinetobacter*'i diğer gram-negatif bakterilerden ayıran en önemli özellik çevresel devamlılığıdır. 1990 ile 2004 yılları arasında Avrupa ülkelerinde bulunan sağlık merkezlerinde 86 salgın tespit edilmiştir. Bu salgınların 26'sı (%59) erişkin yoğun bakım ünitelerinde, 2'si birden çok sağlık merkezinde ve 2'si de aynı sağlık merkezinde birden çok serviste gözlenmiştir [1] (Tablo 2.6.1).

Tablo 2.6.1

### Sağlık merkezlerinde *Acinetobacter* salgınlarının tespit edildiği yerler

Bulunduğu yer	Salgın sayısı
Birden çok sağlık merkezinde	2
Birden çok serviste	2
Erişkin yoğun bakım ünitesi	26
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi	3
Yanık ünitesi	4
Beyin cerrahisi servisi	3
Cerrahi servisi	2
İç hastalıkları servisi	1
Onkoloji servisi	1

Salgınlara, genelde hastane personelinin eli veya solunum cihazı ekipmanlarının kolonizasyonunun neden olduğu düşünülse de, toplum kaynaklı mikroorganizmaların, bireylerin eli yolu ile yayılması da yol açabilmektedir [25]. *Acinetobacter baumannii*, hastane kaynaklı infeksiyonlarda en sık izole edilen 15. mikroorganizmadır. Tüm izole edilen mikroorganizmaların %1.2'sini oluşturmaktadır [26]. 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 [1].

Hastaların, infeksiyon öncesi *Acinetobacter* ile kolonize olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakınca *Acinetobacter* infeksiyonunun, kolonizasyon buzdüğünün görünen ucu olduğu düşünülmektedir. *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyonun açığa çıkmasını takiben, kolonize olan hasta sayısının zaten yüksek olması nedeni ile salgını önlemek için alınacak önlemlerin yetersiz kalacağı düşünülmektedir [27]. *Acinetobacter* infeksiyonu tespit edilen vakaların sayısı, sağlık merkezlerinde görülen salgınların sıklığına göre değişmektedir. Beck-Sague ve arkadaşlarının çalışmasında, salgın döneminde 1000 hastane kabulünde, 17 vaka gözlenirken [28], Tilley ve arkadaşlarının çalışmasında ise salgın olmayan bir dönemde 1000 hastane kabulünde 0,3 vaka tespit edilmiştir [29]. *Acinetobacter* türleri, nadir olarak özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde; eşlik eden hastalığı olan, yoğun alkol ve sigara içicilerinde toplum kökenli infeksiyonlara yol açabilmektedir [30]. *Acinetobacter* infeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları hasta ve servisler Tablo 2.6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.6.2

***Acinetobacter* infeksiyonunun sık görüldüğü hasta grupları ve servisler**

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar

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

Travma hastaları

Komorbiditesi olan nemli bölgelerde yaşayan insanlarda toplum kökenli pnömoni

**2.7 *Acinetobacter* İnfeksiyonlarının Patogenezi**

*Acinetobacter* türleri ile gelişen infeksiyonları kolaylaştıran birçok faktör mevcuttur (Tablo 2.7.1). Altta yatan hastalıklardan malignensi, yanık ve immunsupresyon infeksiyon riskini arttırmaktadır. Yaşlı ve yenidoğanlarda *Acinetobacter* infeksiyonları daha sık gözlenmektedir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, infeksiyon saptanan bireylerde kontrol grubuna göre yatış süresinin daha fazla olduğu saptanmıştır [31]. Altta yatan ciddi hastalığı olan ve buna bağlı uzamış yoğun bakım yatışı bulunan hastalarda, mekanik ventilatörle uzun dönemli solunum tedavisi ve önceki antimikrobiyal uygulamaları, *Acinetobacter* infeksiyonlarına yol açmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde tek değiştirilebilen faktörün antibiyotik kullanımı olması nedeni ile, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmanın tedavide öncelikli olduğu düşünülmektedir.

*Acinetobacter* türleri düşük virulanslı patojenler olarak değerlendirilmektedirler [32]. Polisakkarit kapsülün kompleman sisteminin aktivasyonunu önlemesi, fibria veya kapsüler polisakkarit ile insan epitel hücrelerine yapışma yeteneği, doku lipidlerini hasarlayan enzimlerin varlığı, konak hücre duvarına toksik lipopolisakkarit sentezi ve mikroorganizmanın hücre duvarında bulunan Lipit A varlığı, infeksiyona yol açan bakterilerde virulansı arttıran faktörlerdir [33]. Endotoksin yapımı, *Acinetobacter* septisemisinde gözlenen hastalık semptomlarına yol açmaktadır. Polimikrobiyal infeksiyonlarda, *Acinetobacter*'in virulansı artmaktadır [34]. İnsan vücudundan gerekli demir içeriğini alma yeteneği

bakterilerde önemli virulans belirleyicisidir. Bazı *Acinetobacter* türleri, siderofor sentezleyerek virulansını arttırmaktadır [35].

**Tablo 2.7.1**

***Acinetobacter* infeksiyonlarında risk faktörleri**

Yüksek APACHE-2 skoru
Kardiyovasküler ve solunum yetmezliği
Prematurite
Cerrahi işlemler
Kateterizasyon
Mekanik ventilasyon ve süresi
Daha önceki antibiyotik kullanımı (Karbapenemler, florokinolonlar, 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler)
Kan/kan ürünü transfüzyonu
Kontamine parenteral solusyonlar
Enteral beslenme
Uzamış hastane yatışı
Personelin yüksek iş yükü
Kolonizasyon yoğunluğu (Serviste yatan <i>Acinetobacter</i> 'le kolonize/infekte hasta sayısının fazla olması)

## **2.8 *Acinetobacter* Türlerine Bağlı İnfeksiyonlar**

*Solunum sistemi infeksiyonları:* Hastane kaynaklı pnömonilerin %3 ile %5'inde *Acinetobacter*'in etken olduğu bildirilmiştir.[36]. Mekanik ventilasyon gereken ve hastane kaynaklı pnömoni tespit edilmiş olan yoğun bakım hastalarında, kontamine olmamış bronkoskopik teknikle elde edilen örneklerde, tüm pnömoni epizodlarının en az birinde, %15 ile %24 oranında etkenin *Acinetobacter* olduğu bulunmuştur [37]. Birçok faktör *Acinetobacter*'e bağlı hastane kaynaklı pnömoninin veya alt solunum yolunun kolonizasyonunun açığa çıkmasında rol oynamaktadır. Yoğun

bakımda yatma, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immunsupresyon, cerrahi, antimikrobiyal ajan kullanma, endotrakeal ve gastrik tüp gibi invaziv araç kullanılması ve solunum ekipmanı varlığı bu faktörler arasında sayılabilir [38]. *Acinetobacter*'e bağlı hastane kaynaklı pnömonide kaba mortalite oranı %30-75 arasında bulunmuştur. En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastarda tespit edilmiştir. Mortalite oranının, *P. aeruginosa*'ya bağlı pnömoni haricindeki, tüm gram-negatif ve gram-pozitif etkenlere bağlı olan pnömonilerden daha fazla olduğu gözlenmiştir [39]. Solunum sistemi enfeksiyonu tanısının konduğu andaki, hastalık ciddiyeti ve tedaviye başlama süresi en önemli prognostik faktörlerdir [40]. Yaş, altta yatan hastalık, ventilasyon ihtiyacı, risk faktörlerine temas süresi gibi faktörlerin eşleştirildiği bir çalışmada, *Acinetobacter* pnömonisine bağlı mortalite oranı %40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ölüm riskinin 2,5 kat arttığı gözlenmiştir [41].

**Bakteriyemi:** *Acinetobacter* türleri, tek patojen olarak veya polimikrobiyal etkenlerle beraber bakteriyemiye yolaçabilir. Bakteriyemi tespit edilen hastaların %54'ü yoğun bakım ünitelerinde yatmaktadır. Bakteriyemili hastaların %19'unda sepsis veya septik şok gözlenmektedir [42]. Erişkin hastalarda bakteriyemi en fazla immünkompromize bireylerde gözlenmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan 50 yaş üzeri erkekler, tipik hasta profilini oluşturmaktadır [43]. Malign hastalıklar, yanık ve travma en sık karşılaşılan kolaylaştırıcı faktörlerdir. Bakteriyeminin en sık kaynağı, solunum sistemi infeksiyonlarıdır ve çoğunlukla hastaneye yatışı takiben ikinci hafta içinde gelişen pnömoniye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanlarda da bakteriyemi sık görülmektedir. Yanık, cerrahi yara infeksiyonları ve vasküler kateterle ilişkili *Acinetobacter* bakteriyemisi sık gözlenmektedir [44]. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan basınç ölçüm dönüştürücüler ile ilişkili bakteriyemi bildiren yayınlar mevcuttur [28]. Prognozu altta yatan hastalık belirlemektedir. Malign hastalarda ve yanıklı bireylerde prognoz travma vakalarına göre daha kötüdür. Uygun antibiyotik tedavisinin başlaması ile mortalitede, anlamlı derecede azalma gözlenmektedir. Daha önce antibiyotik kullanma, dirençli bakterilerin seçimine yol açarak prognozu kötüleştirmektedir [29]. İleri yaş, immunsupresyon, bakteriyemiye bağlı septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik ve solunum yetmezliği gelişmesi; kısa süre önce geçirilmiş cerrahi hikayesi prognozun kötü olmasına neden olan diğer faktörlerdir [45].

*Menenjit: Acinetobacter* menenjit, daha çok beyin cerrahisi işlemlerine veya kafa travmasına sekonder olarak gelişmektedir [46]. Mortalite oranı serilerde %20 ile %27 arasında değişmektedir. 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 bakımlarında kullanılan antimikrobiyal ajanlara bağlı görülme sıklığı artmaktadır. Bir salgının, sadece kullanılmakta olan antibiyotiklerin azaltılmasına bağlı selektif seçiciliğin önlenmesi ile kendiliğinden kesildiği gözlenmiştir [47].

*Üriner sistem infeksiyonları: Acinetobacter*'e bağlı üriner sistem infeksiyonları, nadir olarak görülmektedir. Yaşlı ve debil erkeklerde daha sıktır. Yoğun bakımda yatış, kalıcı üriner kateter varlığı riski arttırmaktadır [48].

*Toplum kökenli infeksiyonlar:* Pnömoni, en sık gözlenen toplum kökenli infeksiyon tipidir. Nadir olarak menenjit, sellülit ve primer bakteriyemi gözlenmektedir. Tropikal ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Sıcak ve nemli aylarda daha sık tespit edilmektedir [9]. Pnömoni gözlenen hastaların, yoğun alkol kullanma, diyabet, kanser veya bronkopulmoner hastalık hikayesi bulunmaktadır. Pnömoni genelde fulminan seyir izlemektedir. Solunum yetmezliği ve %30 oranında sepsis gözlenmektedir. Mortalitenin artması, hastanın komorbiditeleri ve uygun antibiyotik tedavisinin geç başlanmasına bağlıdır.

*Diğer infeksiyonlar: Acinetobacter*'e bağlı endokardit görülebilmektedir. Açık kalp ameliyatı ve dental işlemler risk faktörüdür. Önemli varyasyonlar içerse de klinik olarak diğer mikroorganizmaların yaptığı endokarditlere benzemektedir [49]. *Acinetobacter*'e bağlı peritonit, periton dializi yapan bireylerde, işlem hatası veya diyabet mellitusa bağlı olarak gözlenebilmektedir. Yaşlı, malign hastalıklara veya koledokolithiazise bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda, safra yollarına yönelik girişimsel işlemleri takiben *Acinetobacter* kolanjit ve ona bağlı septik komplikasyonlar açığa çıkabilir. Otolog kemik iliği naklini takiben tifilit, yaralanmaları takiben osteomyelit; travmaya, keratoplastiye ve kontakt lense bağlı göz infeksiyonları görülebilmektedir.

## 2.9 oğul Antibiyotik Direnci

*Acinetobacter* türlerinin hastane ortamında ve insanlarda sağ kalım yeteneği; plazmid, integron ve transpozonlarla ilişkili kazanılmış genetik materyal; doğal transformasyon ve mikroorganizmanın intrinsek direnci çoklu antibiyotik direncinde rol oynamaktadır. Dış membran porlarının çeşitli antibiyotiklere karşı azalmış geçirgenliği, antimikrobiyal yıkım enzimleri, dışarı atış pompaları, hedef modifikasyonu ile direnç oluşumu açıklanabilmektedir.

Dış membran porları, iki tabaka lipidden oluşan membranda, kanallar oluşturarak moleküllerin geçişini sağlamaktadır. Porların hidrofilik moleküllere geçirgenliği azdır. Birçok bakteride, por yapısında antimikrobiyal baskısı ile meydana gelen yapısal değişiklikler veya antibiyotik varlığında, por yapımında azalma ile direnç meydana gelmektedir. *Acinetobacter* türlerinin dış membranındaki por sayısının az ve boyutlarının küçük olması, diğer gram negatif bakterilere göre membran geçirgenliğinin az olmasına yol açmaktadır [50]. *Acinetobacter baumannii*'nin, antimikrobilyallere *Escherichia coli*'ye göre daha az geçirgen olduğu tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*'nın sefalosporin geçirgenliğinin, *Acinetobacter* türlerine göre 2 ile 7 kat arası daha fazla olduğu gösterilmiştir [51]. Birçok araştırma sonucunda *Acinetobacter* türlerinde, dış membran porlarının azalmış yapımına bağlı antibiyotik direncinin geliştiği gözlenmiştir. *Acinetobacter* türlerinde ana dış membran poru, ısı ile modifiye edilebilen protein HMP-AB'dir [52]. Bu porun eksik olduğu organizmaların, yüksek oranda intrinsek dirence sahip olduğu gözlenmiştir [53]. İmipenem dirençli *Acinetobacter* türlerinde, *P. aeruginosa*'da gözlenen OprD ile homoloji gösteren karbapenem spesifik por ile nonspesifik CarO porunun eksik olduğu tespit edilmiştir [54, 55]. *Acinetobacter* türlerinde, kolistin direnci ile OmpW dış membran porunun eksikliği arasında ilişki saptanmıştır. OmpW'nin eksikliğinin *Salmonella Typhimurium*'da gözlenen seftriakson direnci ile ilişkisi nedeni ile *Acinetobacter* türlerinde de benzer etkisinin olabileceği düşünülmektedir[56].

Dışa atış pompaları, birden çok ve yapısal olarak birbirinden farklı antimikrobilyallerin hücre dışına atılmasında rol oynar. Bu pompaların artmış sentezi ile çoklu antibiyotik direnci açığa çıkmaktadır. Artmış dışa atım nedeni ile antibiyotiklerin hücre içi birikiminin azalmasına bağlı MİK (minimal inhibitör



konsantrasyon) değerleri artmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direncinde rol oynayan dışa atım pompaları tanımlanmıştır (Tablo 2.9.1).

**Tablo 2.9.1**

***Acinetobacter baumannii* membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller**

Pompa	Aile	Antibiyotik
Tet(A)	Ana kolaylaştırıcı süperailesi	Tetrasiklin
Tet(B)	Ana kolaylaştırıcı süperailesi	Tetrasiklin, minoksiklin
CmlA	Ana kolaylaştırıcı süperailesi	Kloramfenikol
AdeABC	Direnç nodulasyon dalı	Aminoglikozid, betalaktam, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, ethidium bromid; florokinolonlara hassasiyeti azaltmaktadır.
AbeM	Çoklu ilaç ve toksik madde atım	Norfloksasin, ofloksasin, ciprofloksasin, gentamisin, ethidium bromid

Penisilin bağlayan proteinlerin modifikasyonunun, *Acinetobacter* türlerinde, özellikle karbapenem direncinde rol oynayabileceği düşünölmektedir. Gehrlein ve arkadaşlarının çalışmasında, dirençli mikroorganizmalarda, bazı penisilin bağlayıcı proteinlerde azalma tespit edilmiştir [57].

*Acinetobacter* türlerinde çok sayıda beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bir sefaloporinaz olan AmpC, kromozom üzerinde şifrelenmiş olup, *Acinetobacter* türlerinde genetik olarak ilişkilidir [58]. AmpC'nin indöklenebilir olduğuna dair delil bulunmamaktadır. AmpC, geniş spekturumlu sefalosporinlerin etkinliğini azaltmamaktadır. Ancak sentezleyen gene ISAbal sekansının eklenmesi ile etkinliği artmakta ve seftazidime dirençte rol oynamaktadır [59]. *Acinetobacter* türlerinde tespit edilen diğer beta-laktamazlar: TEM-1, SHV, CTX M, PER-1, VEB-1'dir. Diğer

beta-laktamazların direnç üzerindeki etkileri tam bilinmemektedir. Serin ve metallo-betalaktamazlar, karbapenem direncinde rol oynamaktadırlar [60]. *Acinetobacter* infeksiyonlarının, karbapenem kullanılarak tedavisi ile karbapenem dirençli türlere bağlı salgınlar gözlenmektedir [61]. İlk kez 1985 yılında bir serin karbapenemaz olan OXA-23, *Acinetobacter baumannii* üzerinde tanımlanmıştır [62]. Serin karbapenemaz grubu enzimlerin bazıları, meropenemi hidrolize etmemektedir. Metallo-betalaktamazlar grubundan IMP, VIM-2 ve SIM-1 *Acinetobacter* türlerinde gözlenmektedir [63]. Dış membran porlarında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak bakteri içinde biriken daha az miktarda beta-laktam, zayıf etkinlikli beta-laktamazlar tarafından kolayca yıkılırlar. Porin kaybının, bu yolla enzim aktivitesini arttırdığı söylenebilir. Bou ve arkadaşlarının çalışmasında, bir salgın sırasında elde edilen karbapenem dirençli *Acinetobacter. baumannii* mikroorganizmalarında, iki tür porun azalmış yapımı ve serin beta-laktamazlar dirençten ortak sorumlu bulunmuştur [64].

*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 [61, 65].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Hastane Servisi ve Bilgi Toplama

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde, Mayıs 2007 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında yatan hastalar dahil edilmiştir. Her hasta yatışını takiben 72 saat sonra çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınmalarını takiben izole edilen *Acinetobacter*'in toplum veya yoğun bakıma gelmeden önceki servis kökenli olduğu tespit edilen hastalar, çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların kişisel bilgileri, yatışı sırasında bulunan *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörleri (yaş, cinsiyet, apache-2 skoru, daha önce tanısı konmuş hastalıkları, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, yatış öncesi antibiyotik kullanım hikayesi, daha önce hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatma durumu ve süresi) tespit edilerek standart forma kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar, yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece, *Acinetobacter* üremesi tespit edilene kadar veya üreme olmazsa nakledildikleri serviste 72 saat boyunca *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörleri açısından günlük takibe alınmıştır (Tablo 3.1.1).

Tablo 3.1.1

**Çalışma süresince takip edilen hastalarda araştırılan risk faktörleri**

Yatış süresi  
Kan/kan ürünü kullanımı  
Antibiyotik kullanımı  
Enteral beslenme  
Parenteral beslenme  
İdrar sondası  
Arteriyel kateter  
Santral kateter  
Nazogastrik tüp  
Mekanik ventilasyon  
Trakeostomi  
Gastrostomi  
Tanısal ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler  
*Acinetobacter* dışı üreyen mikroorganizmalar

### 3.2 Mikrobiyoloji

Hastalardan kültürlerin alınmasına ve hangi odaklardan alınacağına, klinik ve vital bulgular çerçevesinde Yoğun Bakım Ünitesi doktorları tarafından karar verilip, uygun koşullarda alınmıştır. Hastane infeksiyonu tanısı, CDC tanı kriterlerine göre infeksiyon kontrol hemşiresi tarafından konulmuştur.

*Acinetobacter* suşlarının identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları Infeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Hastalardan alınan klinik örnekler %5 koyun kanlı, eozin metilen blue ve sabouraud dextroz agar (Oxoid, UK) besiyerlerine ekildikten sonra üreyen bakterilerin tanımlama aşamasına geçilmiştir. *Acinetobacter* tanımlaması için, gram boyama, oksidaz reaksiyonu ve non-enterik, zor üreyen gram negatif bakteriler için için kullanılan API 20NE (Bio-Merieux, France) tanımlama kiti kullanılmıştır. Gram

boyalı preparatta gram-negatif kokobasil görünümünde olan, oksidaz reaksiyonu negatif bakterinin API 20NE kiti ile kesin olarak tanımlanması yapılmıştır.

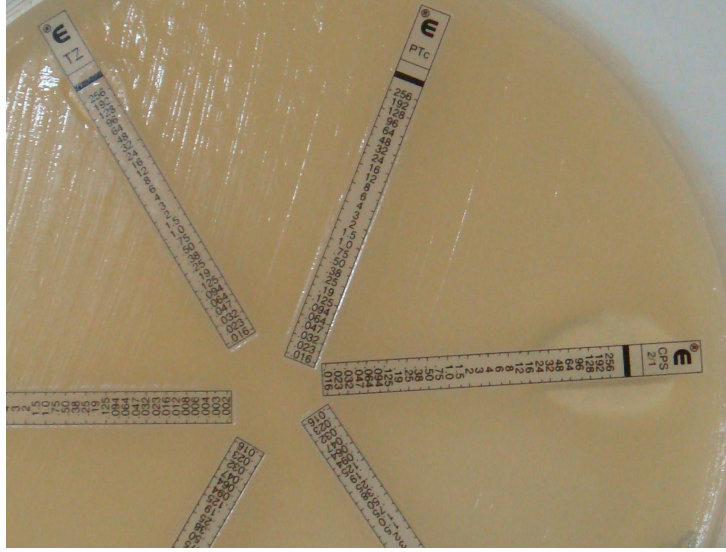
API, bakterilerin identifikasyonu için gerekli biyokimyasal testleri kullanmaktadır. Her test tüpü, biyokimyasal testte kullanılacak dehidrate kimyasal maddeleri içermektedir. Test tüplerinin içine bakteri süspansiyonları inokule edilmektedir. Her takson için beklenen test yanıtları çerçevesinde 24-48 saat içinde identifikasyon yapılmaktadır. API 20NE’de 8 konvansiyonel ve 12 asimilasyon testi bulunmaktadır. Yirmi mikrotüp, dehidrate substratları içermektedir. Konvansiyonel testlerde, bakteriyel solüsyonlarının inokulasyonu sonrası metabolizma faaliyetlerine bağlı olarak renk değişimi gözlenmektedir. Asimilasyon testlerinde bakteri solüsyonları minimal medium içine inokule edilirler. Testin içerdiği substratı bakteri kullanıyorsa üreme gözlenmektedir (Şekil 3.2.1.).



**Şekil 3.2.1 API uygulaması**

*Acinetobacter cinsi* bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık durumunu belirlemek için Etest (Oxoid, Solna, Sweden) yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute)’nin 2008 yılı kataloğunda *Acinetobacter* için direnç paternlerinin tespit edilmesini önerdiği antibiyotikler amikasin, gentamisin, seftazidim, sefepim, meropenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, sefaperazon-sulbaktam, kolistin, trimethoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) ve tetrasikline karşı duyarlılık durumu tespit edilmiştir.

Etest: Çeşitli mikroorganizmaların, antimikrobiyal hassasiyetini belirlemede kullanılan, uygulaması kolay bir yöntemdir [66]. Bu yöntemde belirli ve bilinen antimikrobiyal konsantrasyon gradiyenti bulunan bant, mikroorganizmanın üreyeceği agar üzerine yerleştirilmektedir. Agar üzerinde elips şeklinde inhibisyon sınırı oluşmaktadır. Bu sınıra bağlı olarak antibiyotiklerin MİK değerleri tespit edilmektedir (Şekil 3.2.2).



### Şekil 3.2.2 Etest uygulaması

Çalışma sırasında uygulanan Etest sonuçlarının kalite kontrolü, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşu ile yapılmıştır. Tüm testlerin kalite kontrol değerleri, istenen değerler arasında bulunmuştur. Her antibiyotik için MİK değeri, Etest ile tespit edilmiştir. Dirençli, intermediate veya hassas suşlar için MİK değer aralıkları CLSI'nin kataloğundan elde edilmiştir. Intermediate hassasiyete sahip *Acinetobacter* suşları, klinik özelliklerinden dolayı dirençli gruba dahil edilerek değerlendirme yapılmıştır.

### 3.3 Tanımlar

Kolistin dışında birden fazla antibiyotik grubuna hassas olmayan *Acinetobacter* suşları, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* olarak kabul edilmiştir.

### 3.4 İstatistikler

Çalışma sırasında *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hasta grubu ile üreme gözlenmeyen hasta grubu ve çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hasta grubu ile *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubu risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Kikare ve Fischer's kesin kikare testi kullanılmış, relatif risk ve eşlik eden CI %95 hesaplanmıştır. Normal

dağılmayan devamlı değişkenlerin 2 grup arasında karşılaştırılması içinse Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır (Normal dağılan devamlı değişkenler Student t-test kullanılarak karşılaştırılmıştır.) Klinik olarak anlamı olan (yaş, cinsiyet, vs.) risk faktörlerinin ve tek değişkenli analizde anlamlı çıkan risk faktörlerinin sonuç (*Acinetobacter* üremesi) üzerine etkilerini birbirilerinden bağımsız olarak değerlendirmek için çok değişkenli (multivariable) analiz yapılmıştır. Çok değişkenli analiz için backward logistic regresyon analizi kullanılmıştır. Ek olarak her değişken için relatif riskler ve eşlik eden CI %95 de hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı P değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. Sayısal veriler median değerleri göstermektedir. Parantez içi sayılar, ilgili değişkenin minimum ve maksimum değerlerini göstermektedir. Çalışmanın istatistiksel verileri, SPSS 15 programı ile değerlendirilmiştir.

### **3.5 Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma (Fon 08/1), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakütesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 07.02.2008 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1 *Acinetobacter* Üreme ve Direnç Özellikleri

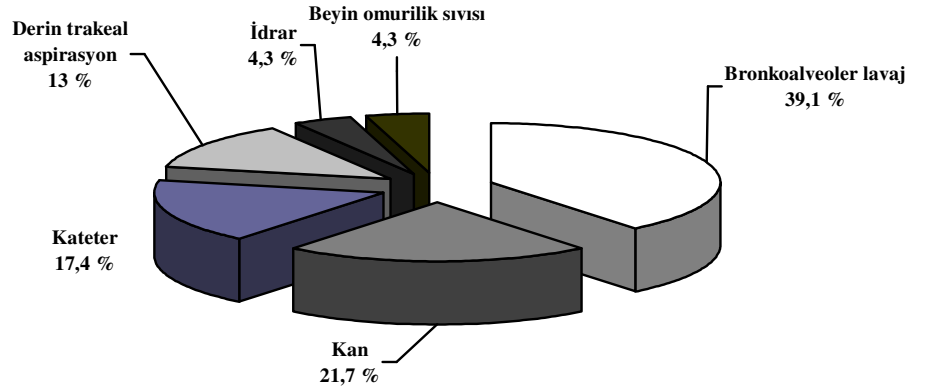
İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde, Mayıs 2007 ile Temmuz 2008 arasında, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 221 hasta prospektif olarak izlenmiştir. Bu hastaların %10,3'ünde (23/221) *Acinetobacter* üremesi gözlenmiştir. Üremelerin tümünün *Acinetobacter baumannii* olduğu tespit edilmiştir. Takip edilen hastalardan *Acinetobacter* üreyen grupta mortalite oranı %65,2 (15/23), *Acinetobacter* üremeyen hasta grubunda ise %42,9 (85/198) olarak bulunmuştur. *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnek türleri Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1

#### *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnekler

	Sayı (N=23)	Yüzde (%)
Bronkoalveolar lavaj	9	39,1
Kan	5	21,7
Kateter	4	17,4
Derin trakeal aspirasyon	3	13,0
İdrar	1	4,3
Beyin-omurilik sıvısı	1	4,3





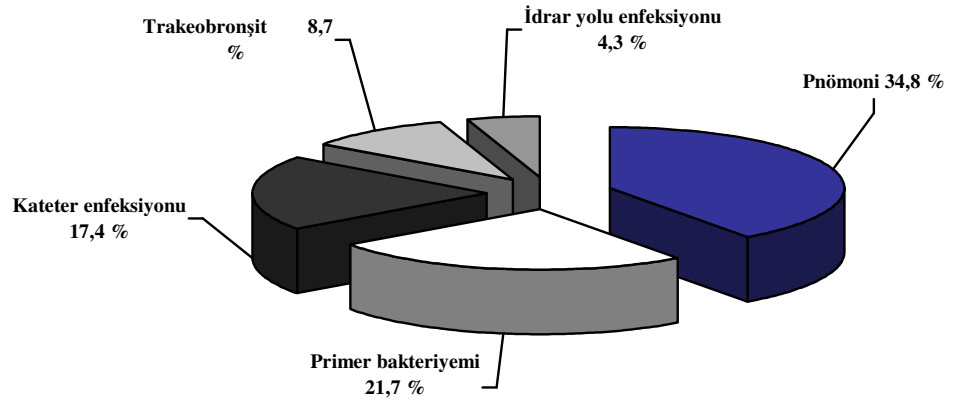
**Şekil 4.1.1 Acinetobacter türlerinin izole edildiği klinik örnekler**

Bu üremelerin %87,0'si (20/23) infeksiyon olarak kabul edilmiştir. İnfeksiyon türleri Tablo 4.1.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.2**

**Acinetobacter'e bağlı infeksiyon türleri**

	Sayı (N=20)	Yüzde (%)
Pnömoni	8	34,8
Primer bakteriyemi	5	21,7
Kateter infeksiyonu	4	17,4
Trakeobronşit	2	8,7
İdrar yolu infeksiyonu	1	4,3



**Şekil 4.1.2 *Acinetobacter*'e bağlı enfeksiyon türleri**

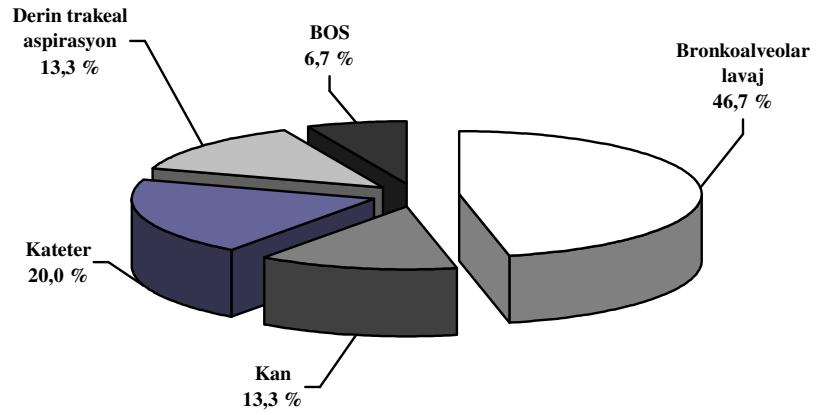
Bronkoalveoler lavaj sıvısında *Acinetobacter* üremesi olan iki hasta ile beyin omurilik sıvısında *Acinetobacter* üremesi olan bir hasta, klinik olarak enfeksiyon belirti/bulgusu olmaması nedeniyle, kolonize kabul edilmiştir.

*Acinetobacter* suşlarının %65,2'si (15/23) çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* tanımına uymaktadır. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşlarının %86,7'sinin (13/15) enfeksiyona yol açtığı tespit edilmiştir. Bu suşların %46,7'si (7/15) bronkoalveoler lavajda üremiştir. Dirençli suşların izole edildiği klinik örnekler Tablo 4.1.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.3**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnekler**

	Sayı (N=15)	Yüzde (%)
Bronkoalveolar lavaj	7	46,7
Kateter	3	20,0
Kan	2	13,3
Derin trakeal aspirasyon	2	13,3
Beyin omurilik sıvısı	1	6,7



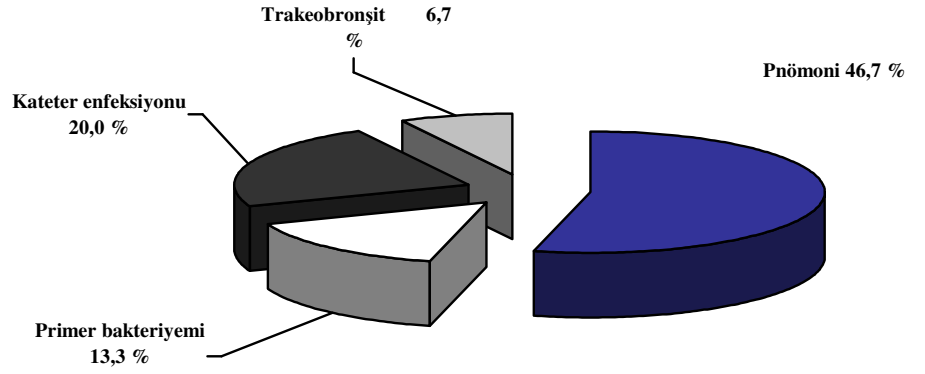
**Şekil 4.1.3** Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği klinik örnekler

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacterler*'e bağlı en sık gözlenen infeksiyon %46,7 (7/15) ile pnömone'dir. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacterler*'e bağlı infeksiyon türleri Tablo 4.1.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.4**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyon türleri**

	Sayı (N=13)	Yüzde (%)
Pnömoni	7	46,7
Kateter infeksiyonu	3	20,0
Primer bakteriyemi	2	13,3
Trakeobronşit	1	6,7



**Şekil 4.1.4** Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyon türleri

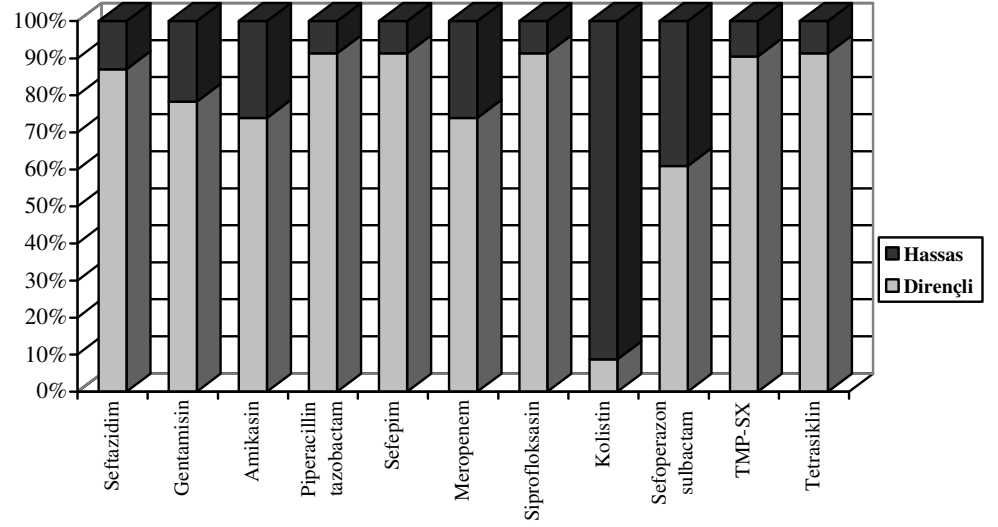
*Acinetobacter* üremesi olan hastaların %43,5'inde (10/23) üremeden 48 saat önce ateş tespit edilmiştir. Enfeksiyonu olduğu kabul edilen hastalarda ise bu oran %40 (8/23) olarak gözlenmiştir.

*Acinetobacter* suşlarının, %8,7'si (2/23) çalışma sırasında değerlendirilen tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Kolistin, en etkili antibiyotik olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* suşlarının ancak %8,7'sinde (2/23) kolistine direnç gözlenmiştir. Klinikte sık kullanılan karbapenem grubundan meropeneme direnç oranı %73,9 (17/23) olarak bulunmuştur. Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşlarının %93,3'ünün (14/15) kolistine hassas olduğu gözlenmiştir. *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu Tablo 4.1.5'de ve Şekil 4.1.5'de verilmiştir.

Tablo 4.1.5

**Acinetobacter türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu**

	Dirençli vaka sayısı (N=23)	Yüzde (%)
Seftazidim	20	%87,0
Gentamisin	18	%78,3
Amikasin	17	%73,9
Piperacillin-tazobactam	21	%91,3
Sefepim	21	%91,3
Meropenem	17	%73,9
Siprofloksasin	21	%91,3
Kolistin	2	%8,7
Sefoperazon-sulbactam	14	%60,9
TMP-SXT	19	%82,6
Tetrasiklin	21	%91,3



Şekil 4.1.5 Acinetobacter türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu

Tablo 4.1.6'de *Acinetobacter* suşlarının, türleri, antibiyotik direnç paternleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1.6

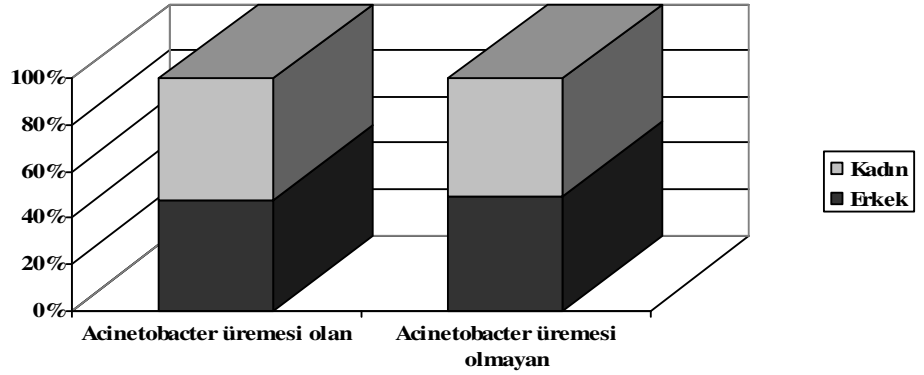
*Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç paternleri

No	Bakteri türü	Antibiyotik Hassasiyeti										
		TZ	GM	AK	PTC	PM	CI	MP	CO	CPS	TMP-SX	TE
1	<i>A.baumannii</i>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
3	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
4	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
5	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	H	H	H	D	D
6	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	H	D	D
7	<i>A.baumannii</i>	D	D	H	D	D	D	D	H	H	D	D
8	<i>A.baumannii</i>	D	H	D	D	D	D	D	H	D	D	D
9	<i>A.baumannii</i>	D	D	H	D	D	D	D	H	H	H	D
10	<i>A.baumannii</i>	D	D	H	D	D	D	D	H	D	D	D
11	<i>A.baumannii</i>	D	H	H	D	D	D	D	H	D	H	D
12	<i>A.baumannii</i>	H	D	D	D	D	D	D	D	H	D	H
13	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
14	<i>A.baumannii/cc</i>	H	H	D	H	H	H	H	H	H	H	D
15	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
16	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	H	H	D	D	D
17	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
18	<i>A.baumannii</i>	D	D	H	D	D	D	H	H	H	D	D
19	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	H	H	D	D	D
20	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D
21	<i>A.baumannii</i>	D	H	D	D	D	D	D	H	D	D	D
22	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	H	D	D
23	<i>A.baumannii</i>	D	D	D	D	D	D	D	H	D	D	D

**Açıklamalar:** TZ: Seflazidim, GM: Gentamisin, AK: Amikasin, PTC: Piperacillin-tazobactam, PM: Sefepim CI: Siprofloksasin, MP: Meropenem, CO: Kolistin, CPS: Sefaperazon-sulbaktam, TMP-SX: Trimetoprim-sulfametaksazol TE: Tetrasiklin, H: Hassas, D: Dirençli

#### 4.2 Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış öncesindeki özellikleri

*Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların %47,8'si (11/23), üreme gözlenmeyen hastaların %49'u (97/198 hasta) erkektir.



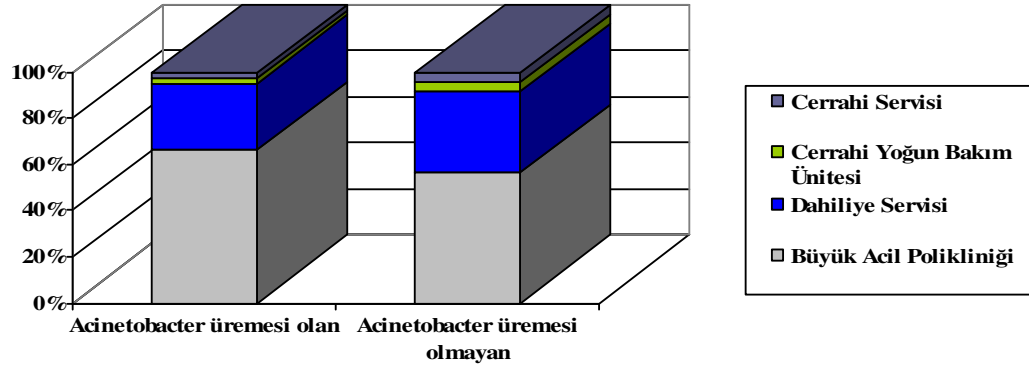
Şekil 4.2.1 Hastaların cinsiyet açısından dağılımları (%)

*Acinetobacter* üremesi olan hastaların median yaşı 66 (21-90) iken üreme olmayan hastaların median yaşı 64 (18-95) olarak gözlenmiştir. APACHİ-2 skoru median değerleri ise *Acinetobacter* üremesi olanlarda 24 (11-39), olmayanlarda ise 22 (2-49) olarak bulunmuştur. Her iki grupta da yoğun bakım ünitesine en sık Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Büyük Acil Servis'inden geldiği gözlenmiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri Tablo 4.2.1'de verilmiştir.

Tablo 4.2.1

#### Hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
Büyük acil poliklinik (%)	132 (%67,7)	13 (%56,5)	0,59
Dahiliye servisi (%)	59 (%29,8)	8 (%34,8)	
Cerrahi yoğun bakım (%)	4 (%2,0)	1 (%4,3)	
Cerrahi servis (%)	3 (%1,5)	1( %4,3)	



**Şekil 4.2.2 Hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri**

*Acinetobacter* üreyen hastaların, yoğun bakım ünitesine yatmadan önce devroldukları ünitelerde median yatış süresi 6 (1-72) gün iken, üreme olmayanlarda median 6,5 (1-33) gün olarak tespit edilmiştir.

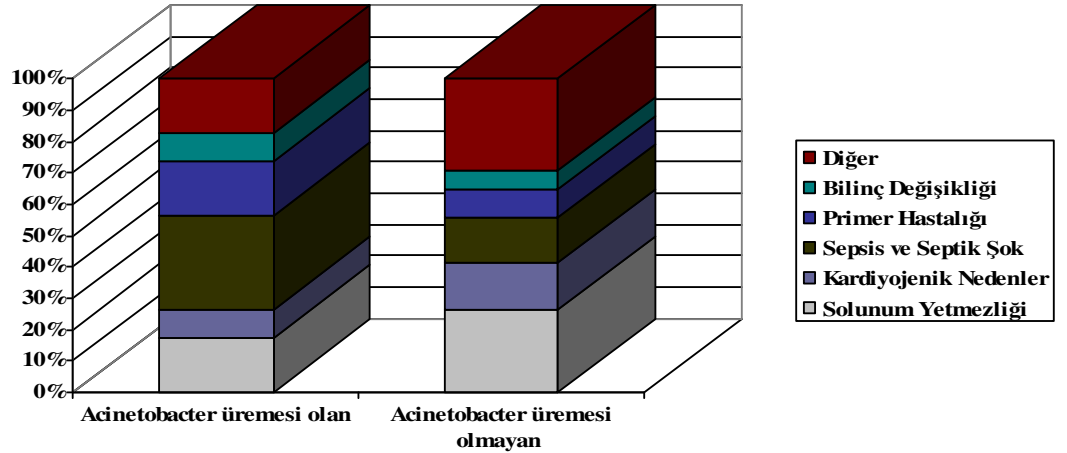
Yoğun bakım ünitesine yatış nedeni, *Acinetobacter* üremesi olan hastalarda en sık % 30,4 (7/23 hasta) ile sepsis ve septik şok, *Acinetobacter* üremesi olmayanlarda ise % 28,8 (57/198 hasta) ile solunum yetmezliği olarak bulunmuştur. Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri Tablo 4.2.2’de verilmiştir.



Tablo 4.2.2

## Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
Solunum yetmezliği (%)	57 (%28,8)	4 (%17,4)	0,24
Kardiyojenik nedenler (%)	32 (%16,2)	2 (%8,7)	0,08
Sepsis ve septik şok (%)	31 (%15,7)	7 (%30,4)	0,54
Primer hastalık (%)	20 (%10,1)	4 (%17,4)	0,28
Bilinç değişikliği (%)	12 (%6,1)	2 (%8,7)	0,59
İntoksikasyon (%)	10 (%4,5)	0 (%0)	0,64
Genel durum bozukluğu (%)	7 (%3,5)	1 (%4,3)	1,00
Metabolik asidoz (%)	7 (%3,5)	0 (%0)	1,00
Kanama (%)	6 (%3,5)	1 (%4,3)	0,54
Serebrovasküler olaylar (%)	6 (%3,0)	0 (%0)	1,00
Travma ve cerrahi nedenler (%)	3 (%1,5)	0 (%0)	1,00
Çoklu organ yetmezliği (%)	2 (%1,0)	1 (%4,3)	0,28
Diğer (%)	5 (%2,5)	1 (%4,3)	0,48



Şekil 4.2.3 Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri

*Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda, devrolma öncesi tanısı konmuş hastalıklar arasında ilk sırayı kardiyovasküler hastalıklar almaktadır (%52,2, 12/23). *Acinetobacter* üremesi olmayanlarda ise en sık %35,9 (71/198 hasta) ile hipertansiyon ve %35,4 (70/198) ile kardiyovasküler hastalıklar gözlenmektedir. Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar Tablo 4.2.3’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.3**

**Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
Hipertansiyon (%)	71 (%35,9)	7 (%30,4)	0,11
Kardiyovasküler hastalıklar (%)	70 (%35,4)	12 (%52,2)	0,60
Diabetes mellitus (%)	55 (%27,8)	4 (%17,4)	0,28
Kronik akciğer hastalıkları (%)	39 (%19,7)	4 (%17,4)	1,00
Hematolojik malignensi (%)	28 (%14,1)	2 (%8,7)	0,74
Serebrovasküler hastalıklar (%)	21 (%10,6)	4 (%17,4)	0,30
Solid tümörler (%)	19 (%9,6)	2 (%8,7)	1,00
Orta-ciddi böbrek hastalıkları (%)	14 (%7,1)	2 (%8,7)	0,67
Kollajen doku hastalıkları (%)	14 (%7,1)	2 (%8,7)	0,67
Orta-ciddi karaciğer hastalığı (%)	10 (%5,1)	2 (%8,7)	0,36
Diğer hastalıklar (%)	21 (%10,6)	2 (%8,7)	1,00

*Acinetobacter* üreyen hastaların %26,1’inde (6/23),üreme gözlenmeyen hastaların ise % 29,3’ünde (58/198) yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi antibiyotik kullanma hikayesi bulunmaktadır.

*Acinetobacter* üremesi olan hastaların %69,9’unda (16/23) daha önce hastaneye yatış hikayesi bulunmaktadır. Son üç ay içinde hastanede yatış hikayesi bulunanların oranı ise %26,1 (6/23 ) olarak gözlenmektedir. Üreme gözlenen hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış hikayesi olanların oranı %21,7 (5/23) iken

son üç ay içinde yoğun bakım ünitesine yatış oranı %8,7 (2/23) olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* üremesi olmayan hastaların %41,4'ünde (82/198) daha önce hastaneye yatış hikayesi bulunmaktadır. Son üç ay içinde hastanede yatış hikayesi bulunanların oranı ise %13,1 (26/198) olarak gözlenmektedir. Üreme gözlenmeyen hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış hikayesi olanların oranı %12,6 (25/198) iken son üç ay içinde yoğun bakım ünitesine yatış oranı %5,6 (11/198) olarak tespit edilmiştir.

*Acinetobacter* üremesi olan ve olmayan hastaların yatış öncesi özellikleri karşılaştırılınca daha önce hastaneye yatış hikayesi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (P=0,01). Hastaların hastanede yatış hikayeleri Tablo 4.2.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.4**

**Hastaların hastanede yatış hikayeleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
Hastanede yatış hikayesi (%)	82 (%41,4)	16 (%33,3)	<b>0,01</b>
Son üç ayda hastaneye yatış (%)	26 (%13,1)	6 (%26,1)	0,11
Yoğun bakım yatış hikayesi (%)	25 (%12,6)	5 (%21,7)	0,21
Son üç ayda yoğun bakım yatış (%)	11 (%5,6)	2 (%8,7)	0,63

**4.3 Hastaların Yatış Dönemindeki Özellikleri**

*Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakımda toplam yatış süresi median olarak 33 gün (5-97), üremesi olmayan hastalarda ise 7 gün (3-62) olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* üreyen hastalarda, median olarak 13. günde (4-38) üreme tespit edilmiştir. Üreme olan ve olmayan hastalar arasında yoğun bakımda toplam yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi olan hastaların, üreme öncesi yatış süresi ile üreme olmayan

hastaların toplam yatış süresi arasında da istatiksels olarak anlamlı fark gözlenmiştir (P=0,00). Hastaların hastanede yatış süreleri Tablo 4.3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1

Hastaların hastanede yatış süreleri

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan	P
Hastanede yatış süresi (gün) -median- (min-max)	7 (3-62)	33 (5-97)	<b>0,00</b>

Hastaların yoğun bakımda yatışları sırasında, beslenme amacı ile *Acinetobacter* üremesi olmayan hastaların %16,2'sinde (31/198) TPN (Total parenteral nutrisyon), %34,8'inde (69/198) enteral solusyonlar kullanılmıştır. Üreme olan grupta ise % 34,8'sine (8/23) TPN, %82,6'sına (19/23) enteral solusyonlar kullanılmıştır. Hem TPN kullanımı (P=0,04) hem de enteral beslenme kullanımı (P=0,00) açısından iki hasta grubu arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmaktadır. *Acinetobacter* üremesi olmayan hastalarda, TPN uygulama süresi median 4,5 gün (2-36), enteral beslenme uygulama süresi ise median 5 gün (1-42) ; üreme olan hastalarda ise TPN uygulama süresi median 3,5 gün (2-11), enteral beslenme uygulama süresi ise median 9 gün (2-27) olarak tespit edilmiştir. TPN ve enteral beslenme uygulama süreleri açısından, iki hasta grubu arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Hastaların beslenme özellikleri Tablo 4.3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2

**Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasındaki beslenme özellikleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
<i>TPN kullanımı (%)</i>	31 (%16,2)	8 (%34,8)	<b>0,04</b>
TPN ile beslenme süresi (gün)			
-median- (min-max)	4,5 (2-36)	3,5 (2-11)	0,38
<i>Enteral beslenme (%)</i>	69 (%34,8)	19 (%82,6)	<b>0,00</b>
Enteral beslenme süresi (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-42)	9 (2-27)	0,06

Kan ve kan ürünü uygulanma oranı, *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda %52,2 (12/23), üreme olmaya hastalarda ise %35,9 (71/198) olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (P= 0,12).

Hastalara yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında tedavi amaçlı invaziv işlemler uygulanmıştır. *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların %91,3'ünde (21/23), üreme gözlenmeyen hastaların %60,6'sında (121/198) santral kateter kullanılmıştır. İki hasta grubu arasında, santral kateter kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,004). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda santral kateter kullanma süresi median 11 gün (3-36), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise median 6 gün (2-52) olarak tespit edilmiştir. İki hasta grubu arasında santral kateter kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,01). Arteriyel kateter kullanma oranı *Acinetobacter* üremesi olan hastalarda %87,0 (20/23), olmayan hastalarda %43,4 (86/198) olarak bulunmuştur. İki hasta grubu arasında arteriyel kateter kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda arteriyel kateter kullanma süresi median 10 gün (2-29), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise median 4 gün (1-25) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında arteriyel kateter kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,001). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların %91,3'ünde (21/23) mekanik ventilasyon uygulanırken, üreme

gözlenmeyen hastaların %53,0'ünde (105/198) mekanik ventilasyon uygulanmıştır. İki hasta grubu arasında mekanik ventilasyon uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda mekanik ventilasyon uygulanma süresi median 13 gün (4-28), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise median 5 gün (1-50) olarak tespit edilmiştir. İki hasta grubu arasında mekanik ventilasyon uygulanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,00). Nazogastrik tüp, *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların %91,3'ünde (21/23), üreme gözlenmeyen hastaların %53,0'ünde (105/198) kullanılmıştır. İki hasta grubu arasında nazogastrik tüp kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda nazogastrik tüp kullanma süresi median 13 gün (2-30), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise median 6 gün (1-48) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında nazogastrik tüp kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,001). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların %17,4'ünde (4/23) üreme gözlenmeyen hastaların %3,5'ünde (7/198) göğüs tüpü kullanılmıştır. İki hasta grubu arasında göğüs tüpü kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,01). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda göğüs tüpü kullanma süresi median 7 gün (2-14), üreme gözlenmeyen grupta ise median 8 gün (3-16) olarak tespit edilmiştir. İki hasta grubu arasında göğüs tüpü kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,92). Trakeostomi kullanılması oranı, *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda %21,7 (5/23) üreme gözlenmeyen hastalarda %6,1 (12/198) olarak tespit edilmiştir. İki hasta grubu arasında trakeostomi kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,02). *Acinetobacter* üremesi gözlenen grupta trakeostomi kullanma süresi median 12 gün (3-17), üreme gözlenmeyen grupta ise median 20,5 gün (6-50) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında trakeostomi kullanım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,12). Yapılan diğer invaziv işlemler açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hastalara uygulanan invaziv işlemler Tablo 4.3.3'de sunulmuştur.

Tablo 4.3.3

## Hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
İdrar sondası kullanımı (%)	171 (%86,4)	22 (%95,7)	0,32
Santral kateter kullanımı (%)	120 (%60,6)	21 (%91,3)	<b>0,004</b>
Kateter kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	6 (2-52)	11 (3-38)	<b>0,01</b>
Arteriyel kateter kullanımı (%)	86 (%43,4)	20 (%87,0)	<b>0,00</b>
Kateter kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	4 (1-25)	10 (2-29)	<b>0,001</b>
Mekanik ventilasyon (%)	105 (%53,0)	21 (%91,3)	<b>0,00</b>
Mekanik ventilasyon süresi (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-50)	13 (4-28)	<b>0,00</b>
Nazogastrik kullanımı (%)	105 (%52,5)	21 (%91,3)	<b>0,00</b>
Nazogastrik kullanımı süresi (gün)			
-median- (min-max)	6 (1-48)	13 (2-30)	<b>0,001</b>
Göğüs tüpü kullanımı (%)	7 (%3,5)	4 (%17,4)	<b>0,01</b>
Göğüs tüpü kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	8 (3-16)	7 (2-14)	0,92
Gastrostomi tüpü kullanımı (%)	4 (%2)	1 (%4,3)	0,42
Trakeostomi kullanımı (%)	12 (%6,1)	5 (%21,7)	<b>0,02</b>
Trakeostomi kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	20,5 (6-50)	12 (3-17)	0,12
Kardiyak pompa (%)	3 (%1,5)	0 (%0)	1,00
Kalp pili (%)	2 (%1,0)	0 (%0)	1,00
Drenaj kateteri (%)	2 (%1,0)	0 (%0)	1,00
Ensturmantasyon (%)	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00
Periton kateteri (%)	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00
Perikardiyal tüp (%)	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00

Hastalara yoğun bakım ünitesinde yatış sürecinde uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemlerden torasentez, *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hastaların %34,8'inde (8/23), üreme tespit edilmeyen hastaların %8,1'inde (16/198) yapılmıştır. Torasentez uygulaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,001). Diğer tanı ve tedavi amaçlı girişimler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler Tablo 4.3.4'de sunulmuştur.

<b>Tablo 4.3.4</b>			
<b>Hastalara yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler</b>			
	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	<b>P</b>
Parasentez (%)	9 (%4,5)	3 (%13,0)	0,11
Torasentez (%)	16 (%8,1)	8 (%34,8)	<b>0,001</b>
Lumbar ponksiyon (%)	8 (%4,0)	2 (%8,7)	0,27
Kemik iliği (%)	3 (%1,5)	2 (%8,7)	0,08
Perikardiyal biopsi (%)	0 (%0,0)	1 (%4,3)	0,10
Bronkoskopi (%)	6 (%3,0)	1 (%4,3)	0,54
Anjiyografi (%)	5 (%2,5)	0 (%0)	1,00
Cerrahi girişim(diğer) (%)	2 (%1,0)	0 (%0)	1,00
Böbrek biopsisi (%)	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00

Hastaların yoğun bakımda yatışları süresince kullanmakta oldukları antibiyotikler açısından değerlendirildiklerinde, yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında en az bir antibiyotik kullanan hastaların oranı, *Acinetobacter* üremesi gözlenenlerde %100, *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyende ise %80,3 (159/198) olarak bulunmuştur. İki hasta grubu arasında, en az bir antibiyotik kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (P=0,01). *Acinetobacter*



üremesi gözlenen hasta grubunun %52,6'sinde (15/23), *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubunun %29,8'inde (59/198) piperasilin-tazobaktam kullanılmıştır. Piperasilin-tazobaktam kullanılması açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,002). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda piperasilin-tazobaktam kullanma süresi median 6 gün (2-15), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise kullanım süresi median 5 gün (1-14) olarak tespit edilmiştir. Piperasilin-tazobaktam kullanım süresi açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,78). Karbapenem grubu antibiyotikler, *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunun %69,6'sında (16/23), *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubunun %30,3'ünde (60/198) kullanılmıştır. Karbapenem grubu antibiyotik kullanılması açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda karbapenem kullanma süresi median 8,5 gün (2-26), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise kullanım süresi median 6 gün (1-32) olarak bulunmuştur. Karbapenem kullanım süresi açısından iki hasta grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,09). Aminoglikozid grubu antibiyotik kullanma oranı, *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda %17,4 (4/23), *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubunun %2,0 (4/198) olarak bulunmuştur. Aminoglikozid grubu antibiyotik kullanılması açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,005). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda aminoglikozid türevi antibiyotik kullanma süresi median 4 gün (3-6), üreme gözlenmeyen hasta grubunda da kullanım süresi median 4 gün (2-13) olarak gözlenmiştir. Aminoglikozid grubu antibiyotik kullanım süresi açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,88). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunun %73,9'unda (17/23), *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubunun %22,7'sinde (45/198) glikopeptid grubu antibiyotik kullanılmıştır. Glikopeptid grubu antibiyotik kullanılması açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,00). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda glikopeptid grubu antibiyotik kullanma süresi median 7 gün (1-22), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise kullanım süresi median 5 gün (1-34) olarak gözlenmiştir. Glikopeptid grubu antibiyotik kullanım süresi açısından iki hasta grubu

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,24). Antifungaller *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hasta grubunun %39,1'inde (9/23), *Acinetobacter* üremesi tespit edilmeyen hasta grubunun ise %17,7'sinde (35/198) kullanılmıştır. Antifungal kullanılması açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,02). *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunda antifungal kullanma süresi median 6 gün (1-4), üreme gözlenmeyen hasta grubunda ise kullanım süresi median 5 gün (2-26) olarak gözlenmiştir. Antifungal kullanım süresi açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (P=0,90). Diğer kullanılan antibiyotik grupları açısından iki hasta grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Hastaların yoğun bakımda yattığı sürece kullanılan antibiyotikler Tablo 4.3.5'de verilmiştir.

Tablo 4.3.5

## Hastalara yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
SAM/CAM/Ampisillin (%)	37 (%18,7)	7 (%30,4)	0,17
Piperasilin-tazobaktam (%)	59 (%29,8)	15 (%65,2)	<b>0,002</b>
Piperasilin-tazobaktam (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-14)	6 (2-15)	0,78
Karbapemenler (%)	60 (%30,3)	16 (%69,6)	<b>0,00</b>
Karbapenem kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	6 (1-32)	8,5 (2-26)	0,09
Florokinolonlar (%)	48 (%24,2)	8 (%34,8)	0,27
3-4.kuşak sefalosporinler (%)	20 (%10,1)	3 (%13)	0,71
Sefoperazon sulbaktam (%)	7 (%3,5)	3 (%13)	0,07
Aminoglikozidler (%)	4 (%2,0)	4 (%17,4)	<b>0,005</b>
Aminoglikozid kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	4 (2-13)	4 (3-6)	0,88
Glikopeptidler kullanım (%)	45(%22,7)	17 (%73,9)	<b>0,00</b>
Glikopeptid kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-34)	7 (1-22)	0,24
Makrolidler (%)	15 (%7,6)	2 (%8,7)	0,69
TMP-SX (%)	20 (%10,1)	1 (%4,3)	0,70
Antifungaller (%)	35 (%17,7)	9 (%39,1)	<b>0,02</b>
Antifungal kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	5 (2-26)	6 (1-14)	0,90
Antiviraller (%)	9 (%4,5)	1 (%4,3)	1,00
Diğer antibiyotikler (%)	11 (%5,6)	5 (%21,7)	
En az bir antibiyotik kullanma	159 (%80,3)	23 (%100)	<b>0,01</b>

SAM: Sulbaktam-ampisilin, CAM: Klavulanik asit-amoksisilin, TMP-SX: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Çalışma süresince takip edilen hastalardan, *Acinetobacter* üremesi olan hasta grubunun %47,8'inde (11/23) funguslar, %43,5'inde (10/23) gram-negatif bakteriler, %65,2'sinde (15/23) gram-pozitif bakteriler üremiştir. *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubunun ise %13,1'inde (26/198) funguslar, %30,3'ünde (60/198) gram-negatif bakteriler, %37,4'ünde (74/198) gram-pozitif bakteriler üremiştir. Her iki hasta grubu arasında fungus (P=0,00) ve gram-pozitif bakterilerin (P=0,01) üremesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, gram-negatif bakteri üremesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,19). *Acinetobacter* üreyen hasta grubunda *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üreme oranı %78,3 (18/23), üreme olamayan hasta grubunda ise %56,1 (111/198) olarak bulunmuştur. İki hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0,04). Hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üremeleri Tablo 4.3.6'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.6**

**Hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece saptanan *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üremeleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	<i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=23)	P
<i>Acinetobacter</i> dışı m.o. üremesi (%)	111 (%56,1)	18 (%78,3)	<b>0,04</b>
Fungus (%)	26 (%13,1)	11 (%47,8)	<b>0,00</b>
Gram-negatif bakteri (%)	60 (%30,3)	10 (%43,5)	0,19
Gram-pozitif bakteri (%)	74 (%37,4)	15 (%65,2)	<b>0,01</b>

Hastaların yoğun bakımda yattığı süreçte, *Acinetobacter* üremesi olan hasta grubunun %73,9'unda (17/23), *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubunun %85,9'unda (70/198) yoğun bakım ünitesinde en az bir *Acinetobacter* üremesi olan hasta bulunmaktadır. Yatış süresince yoğun bakım ünitesinde bulunan en yüksek sayıdaki *Acinetobacter* üremesi olan hasta sayısı medianı her iki hasta grubu için 2

(1-4) kişi olarak bulunmuştur. İki hasta grubu arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,13).

#### **4.4 *Acinetobacter* Üremesi Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının İstatistiksel Olarak Farkları**

Tek değişkenli analizler sonucunda *Acinetobacter* üreyen hasta grubu ile üreme olmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gösterdiği bulunan özellikler aşağıda özetlenmiştir:

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, hastanede yatış hikayesi, TPN ve enteral beslenme, santral kateter kullanımı ve süresi, arteriyel kateter kullanımı ve süresi, mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, nazogastrik takılması ve süresi, göğüs tüpü kullanımı, trakeostomi kullanımı, torasentez yapılması, piperasilin-tazobaktam, glikopeptid grubu antibiyotik, karbapenem grubu antibiyotik, aminoglikozid grubu antibiyotik ve antifungal kullanımı, fungus ve gram-pozitif bakteri üremesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yukarıda tek değişkenli analiz sonucunda tespit edilmiş risk faktörlerinden, glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı, antifungal kullanımı, piperasilin-tazobaktam kullanımı, aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı, karbapenem grubu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral kateter takılması, göğüs tüpü kullanılması, arteriyel kateter kullanılması, daha önce hastanede yatış hikayesi, enteral beslenme, TPN uygulanması ve diğer faktörlerden cinsiyet, yaş, APACHI-2 skorunun dahil edildiği çok değişkenli analiz sonucunda karbapenem grubu antibiyotik kullanımı (OR: 4,65; CI %95 1,15-18,77; P=0,03), piperasilin-tazobaktam kullanımı (OR: 5,56; CI %95 1,67-18,49; P=0,005) , enteral beslenme ( OR: 9,07; CI %95 2,38-34,46; P=0,001) ve daha önce hastanede yatış hikayesi ( OR: 6,60; CI %95 1,94-22,39; P=0,002 ) bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1

***Acinetobacter* üremesi için çok değişkenli analiz sonucu**

	OR	CI %95	P
Karbapenem grubu antibiyotik kullanımı	4,65	1,15-18,77	0,03
Piperasilin-tazobaktam kullanımı	5,56	1,67-18,49	0,005
Enteral beslenme	9,07	2,38-34,46	0,001
Hastanede yatış hikayesi	6,60	1,94-22,39	0,002
TPN kullanımı			0,72
Mekanik ventilasyon kullanımı			0,79
Göğüs tüpü kullanımı			0,13
Antifungal kullanımı			0,53
Arteriyel kateter kullanımı			0,24
Santral kateter kullanımı			0,70
Yaş			0,24
Apachi-2 skoru			0,93
Cinsiyet			0,68
Aminoglikozid kullanımı			0,52
Glikopeptid kullanımı			0,06

#### 4.5 Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter* Üremesi Olan Hastaların Yatış Öncesindeki Özellikleri

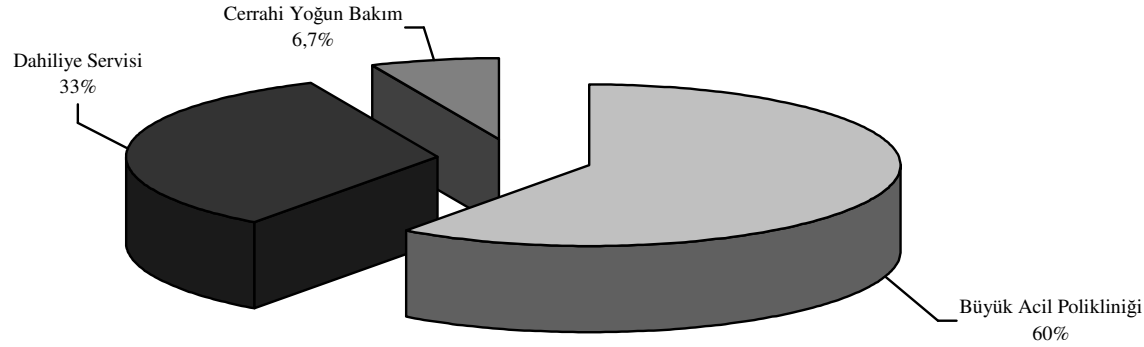
Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların % 60'ı (9/15) erkektir. Bu hastaların yaşları median 66 (21-86) olarak bulunmuştur. Apachi-2 skorları median 25 (11-39) olarak tespit edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Büyük Acil Polikliniği, %60 (9/15) oranı ile hastaların yoğun bakıma en sık gelme yeridir. Tablo 4.5.1'de Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların gelmeden önce yatış yerleri gösterilmektedir.

Tablo 4.5.1

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
Büyük acil poliklinik (%)	132 (%67,7)	9 (%60,0)	0,48
Dahiliye servisi (%)	59 (%29,8)	5 (%33,3)	
Cerrahi yoğun bakım (%)	4 (%2,0)	1 (%6,7)	
Cerrahi servis (%)	3 (%1,5)	0 (%0,0)	



Şekil 4.5.1 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine gelmeden önceki yatış yerleri

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastalarda, devrolma öncesi tanısı konan hastalıklardan en sık %53,3 (8/15) ile kardiyovasküler hastalıklar gözlenmiştir. Tablo 4.5.2’de Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar gösterilmiştir.

Tablo 4.5.2

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanımlar**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
Hipertansiyon (%)	71 (%35,9)	8 (%53,3)	0,16
Kardiyovasküler hastalıklar (%)	70 (%35,4)	5 (%33,3)	0,84
Diabet (%)	55 (%27,8)	2 (%13,3)	0,36
Kronik akciğer hastalıkları (%)	39 (%19,7)	2 (%13,3)	0,74
Hematolojik malignensi (%)	28 (%14,1)	1 (%6,7)	0,69
Serebrovasküler hastalıklar (%)	21 (%10,6)	3 (%20,0)	0,38
Solid tümörler (%)	19 (%9,6)	2 (%13,3)	0,64
Orta-ciddi böbrek hastalıkları (%)	14 (%7,1)	2 (%13,3)	0,31
Kollajen doku hastalıkları (%)	14 (%7,1)	2 (%13,3)	0,31
Orta-ciddi karaciğer hastalığı (%)	10 (%5,1)	2 (%13,3)	0,20
Diğer hastalıklar (%)	21 (%10,6)	0 (%0,0)	0,37

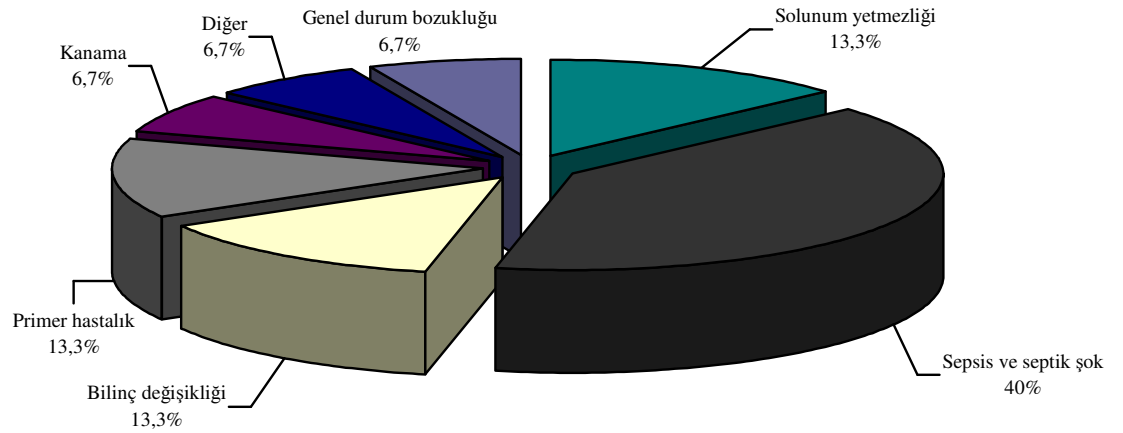
Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine en sık devrolma nedeni %40 (6/15) ile sepsis ve septik şoktur. Tablo 4.5.3'de Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri verilmiştir.



Tablo 4.5.3

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
Solunum sıkıntısı (%)	57 (%28,8)	2 (%13,3)	0,57
Sepsis ve septik şok (%)	31 (%15,7)	6 (%40,0)	
Kardiyojenik nedenler (%)	32 (%16,2)	0 (%0,0)	
Primer hastalık (%)	20 (%10,1)	2 (%13,3)	
Genel durum bozukluğu (%)	7 (%3,5)	1 (%6,7)	
Bilinç değişikliği (%)	12 (%6,1)	2 (%13,3)	
Serebrovasküler olaylar (%)	6 (%3,0)	0 (%0,0)	
Travma ve cerrahi nedenler (%)	3 (%1,5)	0 (%0,0)	
Kanama (%)	6 (%3,5)	1 (%6,7)	
İntoksikasyon (%)	10 (%4,5)	0 (%0,0)	
Metabolik asidozlar (%)	7 (%3,5)	0 (%0,0)	
Multiorgan yetmezliği (%)	2 (%1,0)	0 (%0,0)	
Diğer (%)	5 (%2,5)	1 (%6,7)	



Şekil 4.5.2 Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma nedenleri

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların, %33,3'ü (5/15) yatış öncesi antibiyotik kullanmıştır. Yatış öncesi antibiyotik kullanma açısından çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubu ile *Acinetobacter* üremesi olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (P=0,77).

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hastaların, %33,3'ünde (5/15) daha önce hastaneye yatış hikayesi, %20'sinde (3/15) son üç ay içinde hastaneye yatış hikayesi, %20'sinde (3/15) yoğun bakım ünitesinde yatış hikayesi ve %6,7'sinde (1/15) son üç ay içinde yoğun bakım ünitesine yatış hikayesi bulunmaktadır. Hastaneye önceki yatış özellikleri açısından, *Acinetobacter* üremeyen hasta grubu ile çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların daha önce hastanede yatış hikayeleri Tablo 4.5.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.4**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların hastanede yatış hikayeleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
Hastanede yatış hikayesi (%)	82 (%41,4)	5 (%33,3)	0,06
Son üç ayda hastaneye yatış (%)	26 (%13,1)	3 (%20,0)	0,47
Yoğun bakım yatış hikayesi (%)	25 (%12,6)	3 (%20,0)	0,42
Son üç ayda yoğun bakım yatış (%)	11 (%5,6)	1(%6,7)	0,59

**4.6 Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter* Üremesi Olan Hastaların Yatış Dönemindeki Özellikleri**

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hasta grubunun toplam yatış süresi median 33 gün (10-79) olarak bulunmuştur. Bu hastalarda median 13. günde (4-38) *Acinetobacter* üremesi gözlenmiştir. Gerek toplam yatış süresi (P=0,00),

gerekse çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi öncesi yatış süresi (P=0,003) ile *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubunun toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların hastanede yatış süreleri Tablo 4.6.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.1**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların hastanede yatış süreleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan	P
Hastanede yatış süresi (gün) -median- (min-max)	7 (3-62)	33 (10-79)	<b>0,00</b>

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların, %46,7’sinde (7/15) TPN, %86,7’sinde (13/15) enteral beslenme kullanılmıştır. Enteral beslenme (P=0,00) ve TPN (P=0,009) kullanımı açısından *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu ile çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Her iki beslenme yönteminin de kullanım süreleri açısından *Acinetobacter* üremeyen hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesinde beslenme özellikleri Tablo 4.6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.2

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında beslenme özellikleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
TPN kullanımı (%)	31 (%16,2)	7 (%46,7)	<b>0,04</b>
TPN süresi (gün)			
-median- (min-max)	4,5 (2-36)	3 (2-9)	0,38
Enteral beslenme (%)	69 (%34,8)	13 (%86,7)	<b>0,00</b>
Enteral beslenme süresi (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-42)	8 (2-15)	0,06

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta grubunun %53,3'ünde (8/15) kan ve kan ürünleri kullanılmıştır. Kan/kan ürünü kullanımı açısından *Acinetobacter* üremeyen grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (P=0,17).

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların, %93,3'ünde (14/15) santral kateter (P=0,01), arteriyel kateter (P=0,00) ve nazogastrik tüp (P=0,002) kullanılmıştır. Hastaların tümünde de mekanik ventilasyon (P=0,00) uygulanmıştır. Bu işlemler açısından *Acinetobacter* üremesi gözlenmeyen hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Çoğul antibiyotik dirençli üreme gözlenen hasta grubunda santral kateter kullanılma süresi median 11,5 gün (4-38), arteriyel kateter kullanılma süresi median 10,5 gün (2-29), mekanik ventilasyon uygulanma süresi median 13 gün (4-26) ve nazogastrik kullanılma süresi median 13,5 gün (2-28) olarak bulunmuştur. Santral kateter (P=0,008), arteriyel kateter (P=0,001), nazogastrik tüp (P=0,005) ve mekanik ventilasyon (P=0,001) kullanılma süreleri ile *Acinetobacter* üremeyen hastalarda aynı kateter ve enstrümanların kullanılma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Göğüs tüpü ise çoğul antibiyotik dirençli üreme gözlenen hasta grubunun %26,7'sinde (4/15) uygulanmıştır. Göğüs tüpü uygulanma süresi median 7 gün (2-14) olarak bulunmuştur. Göğüs tüpü kullanımı (P=0,004) açısından *Acinetobacter* üremeyen

grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark varken, kullanım süresi açısından fark gözlenmemiştir (P=0,92). Hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler Tablo 4.6.3’de verilmiştir.

**Tablo 4.6.3**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
İdrar sondası kullanımı (%)	171 (%86,4)	15 (%100)	0,22
Santral kateter kullanımı (%)	120 (%60,6)	14 (%93,3)	<b>0,01</b>
Kateter kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	6 (2-52)	11,5 (4-38)	<b>0,008</b>
Arteriyel kateter kullanımı (%)	86 (%43,4)	14 (%93,3)	<b>0,00</b>
Kateter kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	4 (1-25)	10,5 (2-29)	<b>0,001</b>
Mekanik ventilasyon (%)	105 (%53,0)	15 (%100)	<b>0,00</b>
Mekanik ventilasyon süresi (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-50)	13 (4-26)	<b>0,001</b>
Nazogastrik kullanımı (%)	105 (%52,5)	14 (%93,3)	<b>0,002</b>
Nazogastrik kullanımı süresi (gün)			
-median- (min-max)	6 (1-48)	13,5 (2-28)	<b>0,005</b>
Göğüs tüpü kullanımı (%)	7 (%3,5)	4 (%26,7)	<b>0,004</b>
Göğüs tüpü kullanım süresi (gün)			
-median- (min-max)	8 (3-16)	7 (2-14)	0,92
Gastrostomi tüpü kullanımı (%)	4 (%2)	1 (%6,7)	0,25
Trakeostomi kullanımı (%)	12 (%6,1)	3 (%20,0)	0,07
Kardiyak pompa (%)	3 (%1,5)	0 (%0,0)	1,00
Kalp pili (%)	2 (%1,0)	0 (%0,0)	1,00
Drenaj kateteri (%)	2 (%1,0)	0 (%0,0)	1,00
Ensturmantasyon (%)	1 (%0,5)	0 (%0,0)	1,00
Periton kateteri (%)	1 (%0,5)	0 (%0,0)	1,00
Perikardiyal tüp (%)	1 (%0,5)	0 (%0,0)	1,00

Hastalara yapılan invaziv işlemlerden torasentez ve kemik iliği açısından çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan ve *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Torasentez, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların %46,7'sine (7/15) yapılmıştır (P=0,00). Kemik iliği ise bu hasta grubunun %13,3'üne (2/15) yapılmıştır (P=0,04). Hastalara yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler Tablo 4.6.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.6.4**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastalara yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında uygulanan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
Parasentez (%)	9 (%4,5)	1 (%6,7)	0,52
Torasentez (%)	16 (%8,1)	7 (%46,7)	<b>0,00</b>
Lumbar ponksiyon (%)	8 (%4,0)	2 (%13,3)	0,15
Kemik iliği (%)	3 (%1,5)	2 (%13,3)	<b>0,04</b>
Perikardiyal biopsi (%)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	0,07
Bronkoskopi (%)	6 (%3,0)	1 (%6,7)	0,40
Anjiyografi (%)	5 (%2,5)	0 (%0,0)	1,00
Cerrahi girişim(diğer) (%)	2 (%1,0)	0 (%0)	1,00
Böbrek biopsisi (%)	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastaların, tamamında en az bir antibiyotik kullanılmıştır. En az bir antibiyotik kullanılması açısından, Çoğul antibiyotik dirençli üreme gözlenen hasta grubu ile *Acinetobacter* üremeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır(P=0,00). Karbapenem grubu antibiyotik kullananların oranı %73,3 (11/15), piperasilin-tazobaktam kullananların oranı %66,7 (10/15), Sefoperazon-sulbaktam kullananların oranı %20 (3/15), aminoglikozid kullananların oranı %26,7 (4/15), glikopeptid kullananların

oranı %73,3 (11/15), Antifungal kullananların oranı %40,0 (6/15) olarak tespit edilmiştir. Karbapenem grubu antibiyotikler (P=0,001), piperasilin-tazobaktam (P=0,007), aminoglikozid grubu antibiyotikler (P=0,001), glikopeptid grubu antibiyotikler (P=0,00), sefoperazon-sulbaktam (P=0,02) ve antifungallerin (P=0,04) kullanılması açısından *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu ile çoğul antibiyotik dirençli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu antibiyotiklerin kullanım süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastalara yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler Tablo 4.6.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.5

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastalara yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
SAM/CAM/Ampisillin (%)	37 (%18,7)	6 (%40,0)	0,08
Piperasillin/tazobaktam (%)	59 (%29,8)	10 (%66,7)	<b>0,007</b>
Piperasillin/tazobaktam (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-14)	5,5 (3-15)	0,77
Karbapemenler (%)	60 (%30,3)	11 (%73,3)	<b>0,001</b>
Karbapenem kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	6 (1-32)	7 (2-23)	0,22
Florokinolonlar (%)	48 (%24,2)	6 (%40,0)	0,21
3-4.kuşak sefalosporinler (%)	20 (%10,1)	3 (%20,0)	0,21
Sefoperazon-sulbaktam (%)	7 (%3,5)	3 (%20,0)	<b>0,02</b>
Sefoperazon-sulbaktam (gün)			
-median- (min-max)	6 (4-15)	4 (3-6)	0,12
Aminoglikozidler (%)	4 (%2,0)	4 (%26,7)	<b>0,001</b>
Aminoglikozid kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	4 (2-13)	4 (3-6)	0,88
Glikopeptidler kullanım (%)	45(%22,7)	11 (%73,3)	<b>0,00</b>
Glikopeptid kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	5 (1-34)	7 (1-22)	0,20
Makrolidler (%)	15 (%7,6)	1 (%6,7)	1,00
TMP-SX (%)	20 (%10,1)	0 (%0)	0,37
Antifungaller (%)	35 (%17,7)	6 (%40,0)	<b>0,04</b>
Antifungal kullanımı (gün)			
-median- (min-max)	5 (2-26)	5,5 (1-14)	0,74
Antiviraller (%)	9 (%4,5)	1 (%6,7)	0,52
Diğer antibiyotikler (%)	11 (%5,6)	4 (%26,7)	
En az bir antibiyotik kullanma	159 (%80,3)	15 (%100)	<b>0,01</b>

SAM:Sulbaktam-ampisilin,CAM: Klavulanik asit-amoksisilin, TMP-SX: Trimetoprim-Sulfametoksazol



Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların %80,0'inin (12/15) yatışı sırasında, en az bir *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastanın yoğun bakım ünitesinde yattığı tespit edilmiştir. Yatış süresince eş zamanlı yoğun bakım ünitesinde bulunan en fazla *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta sayısı median 2 (1-3) olarak bulunmuştur. Bu özellikler açısından *Acinetobacter* üremeyen hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastalarda üreme öncesinde, *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üreme oranı %73,3 (11/15) olarak bulunmuştur. Fungus üreme oranı %46,7 (7/15) olarak gözlenmiştir. *Acinetobacter* dışı mikroorganizmalardan sadece fungus üremesi, *Acinetobacter* üremeyen grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (P=0,003). Hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üremeleri Tablo 4.6.6'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.6**

**Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde yattığı sürece *Acinetobacter* dışı mikroorganizma üremeleri**

	<i>Acinetobacter</i> üremesi olmayan (N=198)	Dirençli <i>Acinetobacter</i> üremesi olan (N=15)	P
<i>Acinetobacter</i> dışı m.o. üremesi (%)	111 (%56,1)	11 (%73,3)	0,19
Fungus (%)	26 (%13,1)	7 (%46,7)	<b>0,003</b>
Gram-negatif (%)	60 (%30,3)	6 (%40,0)	0,56
Gram-pozitif (%)	74 (%37,4)	8 (%53,3)	0,22

**4.7 Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter* Üremesi Olan ve *Acinetobacter* Üremesi Olmayan Hasta Gruplarının İstatistiksel Olarak Farkları**

Tek değişkenli analizler sonucunda çoğul dirençli *Acinetobacter* üreyen hasta grubu ile üreme olmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gösterdiği bulunan özellikler aşağıda özetlenmiştir:

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, TPN ve enteral beslenme, santral kateter kullanımı ve süresi, arteriyel kateter kullanımı ve süresi, mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, nazogastrik takılması ve süresi, göğüs tüpü kullanımı, torasentez yapılması, kemik iliği biopsisi yapılması, piperasilin-tazobaktam, glikopeptid grubu antibiyotik, karbapenem grubu antibiyotik, aminoglikozid grubu antibiyotik, sefoperazon-sulbaktam ve antifungal kullanımı ve fungus üremesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yukarıdaki tek değişkenli analiz sonucunda tespit edilmiş risk faktörlerinden, glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı, antifungal grubu antibiyotik kullanımı , piperasilin-tazobaktam kullanımı, aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı, karbapenem grubu antibiyotik kullanımı, sefoperazon-sulbaktam kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral kateter takılması, göğüs tüpü kullanılması, enteral beslenme, TPN uygulanması ve diğer faktörlerden cinsiyet,yaş, APACHI-2 skorunun dahil edildiği çok değişkenli analiz sonucunda karbapenem grubu antibiyotik kullanımı (OR: 6,74; CI %95 1,34-33,75; P=0,02), piperasilin-tazobaktam kullanımı (OR: 7,22; CI %95 1,41-37,00; P=0,01) ,ental beslenme (OR: 8,67; CI %95 1,09-68,69; P=0,04) sefoperazon-sulbaktam kullanımı ( OR: 10,92; CI %95 1,08-110,26; P=0,04 ) ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı ( OR: 12,38; CI %95 1,53-99,72; P=0,01 ) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 4.7.1).

**Tablo 4.7.1****Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi için çok değişkenli analiz sonucu**

	<b>OR</b>	<b>CI %95</b>	<b>P</b>
Karbapenem grubu antibiyotik kullanımı	<b>6,74</b>	<b>1,34-33,75</b>	<b>0,02</b>
Piperasilin-tazobaktam kullanımı	<b>7,22</b>	<b>1,41-37,00</b>	<b>0,01</b>
Enteral beslenme kullanımı	<b>8,67</b>	<b>1,09-68,69</b>	<b>0,04</b>
Sefoperazon-sulbaktam kullanımı	<b>10,92</b>	<b>1,08-110,26</b>	<b>0,04</b>
Aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı	<b>12,38</b>	<b>1,53-99,72</b>	<b>0,01</b>
Yaş			0,06
Apachi-2 skoru			0,79
Cinsiyet			0,32
Mekanik ventilasyon kullanımı			0,99
Santral kateter kullanımı			0,58
Glikopeptid kullanımı			0,73
Antifungal kullanımı			0,50
Göğüs tüpü kullanımı			0,35
TPN kullanımı			0,07

## 5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için enteral beslenme, daha önce hastaneye yatış hikayesi, karbapenem antibiyotik grubunun kullanımı ve piperasilin-tazobaktam kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Kolistin dışında birden fazla antibiyotik grubuna hassas olmayan tanımına uyan, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda ise bağımsız risk faktörleri çok değişkenli analiz sonucunda enteral beslenme, aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılması, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam kullanılması olarak bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda, erkek cinsiyet [67], yüksek APACHİ-2 skoru [1, 67, 68], prematürite [1], cerrahi ve invaziv işlemler [1, 27, 45, 68-70], kateterizasyon [1, 27, 45, 68, 69], mekanik ventilasyon ve süresi [1, 27, 45, 69, 71, 72]; karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, aminoglikozid, florokinolon, başta üreme öncesi antibiyotik kullanım hikayesi [1, 27, 45, 67-71, 73-77]; kan/kan ürünleri [1], kontamine parenteral solusyonlar veya total parenteral nutrisyon uygulanması [1, 45], enteral beslenme [1, 67, 72, 76], hastanede ve yoğun bakımda uzamış yatış süresi [1, 67, 68, 76], hastane personelinin artmış iş yükü [1], enfekte veya kolonize hastaların yoğun olarak bulunduğu servise yatış [1], önceki hastane ve yoğun bakım yatış hikayesi [1, 74, 76], kemoterapi uygulaması ve immunsupresyon [45, 70], *Acinetobacter baumannii* başta *Acinetobacter* türlerinin çeşitli infeksiyon tiplerinin ortaya çıkmasında ve kolonizasyonları için risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Enteral beslenmenin, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalışma süresince yatan hastalar için, hem antibiyotik direncinden bağımsız ( OR: 9,07; CI %95 2,38-34,46; P=0,001) hem de çoğul antibiyotik dirençli (OR: 8,67; CI %95 1,09-68,69; P=0,04) *Acinetobacter* suşlarında kolonizasyonu/infeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur. Enteral beslenmenin *Acinetobacter* üreme riskini 9 kat arttırdığı, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreme riskini ise 8,5 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda enteral beslenmenin *Acinetobacter* türlerinde kolonizasyon/infeksiyon risk faktörü olduğu bulunmuştur [1, 67, 72, 76]. Günümüzde yoğun bakım

ünitelerinde gastrointestinal sistemleri fonksiyonel olan hastaların en kısa süre içinde enteral beslenmeye başlamaları gerektiği düşünülmektedir. Gastrointestinal sistemde bakteriyel overgrowth ve translokasyonu önlediği ve sekretuar Ig A salgısını arttırdığı [78] ve buna bağlı infeksiyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Ancak verilen besinlerin anabolik etkileri açısından enteral beslenme, parenteral beslenmeye göre ikinci planda kalmaktadır [79]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada beslenme yolunun immün sistemdeki mediatörler üzerine etkisi olduğu bulunmuştur [79]. Ancak bu etkinin kliniğe yansması bilinmemektedir. Carrilho ve arkadaşlarının 1 yıl süren, yoğun bakım ünitesindeki 540 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada enteral beslenmenin, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda etkenden bağımsız pnömoni riskini arttırdığı bulunmuştur [80]. Heidegger ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde enteral beslenmenin yeterli enerji ve protein hedeflerini özellikle ilk bir hafta içinde sağlayamadığı belirtilmiştir [81]. Buna bağlı olarak enteral beslenme kullanılan hastalarda, infeksiyon hızında artış, yara iyileşmesinde bozulma; mekanik ventilasyon, hastanede kalış ve iyileşme sürelerinde uzama gözlenmiştir. Enteral beslenme solusyonun ve kullanılan enteral beslenme aparatlarında da mikroorganizma kolonizasyonu ve buna bağlı infeksiyon olabileceği düşünülmektedir. Thurn ve arkadaşlarının çalışmasında 24 adet enteral beslenme sıvısından kültür için örnek alınmıştır. Eş zamanlı hastaların farenks ve rektal bölgelerinden de kültürler alınmıştır. 13 solusyonda mikroorganizma üremesi olmuştur. İki hastada, enteral solusyonda üreyen *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı pnömoni gözlenmiştir [82]. Enteral beslenmenin, çalışma sırasında takip edilen hastalarda da olumlu immunolojik ve mikrobiyal etkilerinin olduğu düşünülmesine rağmen, *Acinetobacter* kolonizasyon ve infeksiyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Muhtemel immunolojik faktörlerin yanında özellikle yeterli kalori ve protein desteğinin sağlanamaması ve solusyonların *Acinetobacter* türleri ile kolonizasyonunun buna sebep olabileceği düşünülebilir. Enteral beslenme sırasında hasta uyumunun olmadığı durumlarda da yeterli kalori ve protein desteğinin sağlanması kesintiye uğramaktadır. Bu yüzden özellikle ilk bir hafta parenteral desteğin, enteral beslenme yanında verilmesi [81] ve hastanın uyumunun beslenme yolunun belirlenmesinde bir faktör olarak değerlendirilmesi, enteral beslenmeye bağlı kolonizasyon/infeksiyon riskini azaltabileceği düşünülebilir. Solusyon ve

apartlardaki kolonizasyonu önlemek için de sağlık personelinin standart infeksiyon koruma önlemlerine uymasının ve apartlara yeterli ve uygun dezinfeksiyonun yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir [83]. Etkili olabilecek muhtemel yerel veya sistemik immunolojik faktörlerin daha sonra planlanacak çalışmalarda incelenmesi, beslenme yolunun seçiminde rol oynayabilir.

Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde takip edilen hastalardan *Acinetobacter* ve çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan hasta grubu ile *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu arasında en az bir antibiyotik kullanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,01). *Acinetobacter* ve çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastaların tamamının üreme tespitinden önce en az bir antibiyotik kullandığı gözlenmiştir. *Acinetobacter* üremesi olan ve olmayan hasta grupları incelenince: Çok değişkenli analiz sonucunda karbapenem grubu antibiyotik (OR: 4,65; CI %95 1,15-18,77; P=0,03) ve piperasilin-tazobaktam (OR: 5,56; CI %95 1,67-18,49; P=0,005), bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Karbapenem grubu antibiyotik kullanılmasının 4,7 kat, piperasilin-tazobaktam kullanılmasının ise 5,6 kat *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu arttırdığı çalışma sonunda tespit edilmiştir. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi olan ve *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu karşılaştırılınca: Çok değişkenli analiz sonucunda sonucunda karbapenem grubu antibiyotik kullanımı (OR: 6,74; CI %95 1,34-33,75; P=0,02), piperasilin-tazobaktam kullanımı (OR: 7,22; CI %95 1,41-37,00; P=0,01), sefoperazon-sulbaktam kullanımı ( OR: 10,92; CI %95 1,08-110,26; P=0,04 ) ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı ( OR: 12,38; CI %95 1,53-99,72; P=0,01 ) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesini, piperasilin-tazobactam kullanımı 7 kat, karbapenem kullanımı 6,5 kat, aminoglikozid grubu kullanımı 11 kat ve sefoperazon-sulbaktam kullanımı 12 kat arttırmaktadır. Antibiyotik direnci gözlenen hasta grubunda, *Acinetobacter* üreyen hasta grubundan farklı olarak sefoperazon-sulbaktam ve aminoglikozid grubu antibiyotikler bağımsız risk faktörü olarak açığa çıkmaktadır. *Acinetobacter* türlerinde gerek kolonizasyon/infeksiyon oluşumunda [1, 27, 45, 67-71, 73-77] gerekse muhtemel olarak antibiyotik direncinin gelişmesinde [76] geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha

önce yapılan çalışmalarda özellikle karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozid antibiyotik gruplarının sık kullanılmasının *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [1]. Falagas ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, 20 vaka-kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin, kolonizasyonu/infeksiyonu en sık neden olan faktörün 20 çalışmanın 11'inde önceki antibiyotik kullanımı olduğu bulunmuştur [77]. Bu çalışmalarda en sık 3. kuşak sefalosporin (4/11 çalışmada) ve karbapenemlerin (4/11 çalışmada) risk faktörü olduğu, bu antibiyotik gruplarını takiben sırası ile florokinolon, aminoglikozid ve metronizadolün diğer risk faktörlerini oluşturduğu belirtilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik gruplarının özellikle *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli mikroorganizmaları seçerek, kolonizasyonu/infeksiyonu açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Çalışma periodu boyunca Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde en sık kullanılan antibiyotik grupları sırası ile 76/223 hastada karbapenemler ve 74/223 hastada piperasilin-tazobaktam olarak gözlenmiştir. Tablo 5.1'de antibiyotiklerin toplam kullanıldıkları hasta sayıları verilmiştir.

Tablo 5.1

## Çalışma Süresince Antibiyotiklerin Kullanıldığı Hasta Sayısı

	Hasta Sayısı (N=221)
Karbapenemler	76
Piperasilin-tazobaktam	74
Glikopeptidler	62
Florokinolon	56
Antifungaller	44
SAM/CAM/ampisillin	44
3.-4. kuşak sefalosporin	23
TMP-SX	21
Makrolidler	17
Diğer	16
Sefoperazon- sulbaktam	10
Antiviraller	10
Aminoglikozitler	8

**SAM:** Sulbaktam-ampisilin, **CAM:** Klavulanik asit-amoksisilin **TMP-SX:**Trimetoprim-Sulfametoksazol

Tablo 5.1’de de görüldüğü üzere çalışma süresince en çok kullanılan antibiyotik ve antibiyotik grupları *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgu antibiyotik grup özelliklerinin yanında, kullanma sıklığının da önemli bir faktör olduğunu açığa çıkarmaktadır. Piperasilin-tazobaktamın daha önceki çalışmalardan farklı olarak bağımsız risk faktörü olması da aynı şekilde açıklanabilir. Aminoglikozidlerin az sayıda hastada başlanması, florokinolonların ise klinik durumu daha iyi olan hastalarda tercih edilmesi bu antibiyotikleri bağımsız risk faktörü olmaktan uzaklaştırmıştır. Aminoglikozidlerin diğer çalışmalarda risk faktörü olmasına rağmen bu çalışmada az kullanılması nedeni ile risk faktörü olmaktan çıkması ve tam tersine piperasilin-tazobaktamın literatür bilgisinden farklı olarak risk faktörü olarak karşımıza çıkması, yoğun bakım ünitelerinde sık antibiyotik başlamasının sorgulanmasını gerektirmektedir. Çoğul antibiyotik dirençli suşlarda ise



daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak aminoglikozid grubu antibiyotikler ve 3. kuşak sefalosporin antibiyotik komponenti de içeren sefoperazon-sulbaktam bağımsız risk faktörü olarak açığa çıkmaktadır. Özellikle bu iki antibiyotik grubu, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için en önemli risk faktörü olarak açığa çıkmaktadır. Her iki antibiyotik grubu da tüm diğer bağımsız risk faktörlerinden daha fazla olarak çoğul antibiyotik dirençli suşların üremesini arttırmaktadır. Kullanılma sıklığından bağımsız ve sadece çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşlarında risk faktörü olarak gözlenmektedir. Her iki antibiyotik grubunun *Acinetobacter* üreyen hasta grubunda kullanılmış olan kısımları, sadece çoğul antibiyotik dirençli alt grupta kullanılmıştır. Kısaca bu iki antibiyotik grubunun uygulandığı ve *Acinetobacter* üremesi gözlenen her hastada çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* tespit edilmiştir. Bu da diğer etkenlerin *Acinetobacter* üremesi için seçtiği hastalara, bu iki antibiyotik grubunun uygulanması ile dirençli vaka gelişme riskinin artabileceğini düşündürmektedir. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalardan aminoglikozit kullanılan 4 hastanın 3'ünde (%75) hem piperasilin-tazobaktam hem de karbapenem kullanılmıştır. Aynı durum sefoperazon-sulbaktam kullanılan hastalarda piperasilin-tazobaktam için 3 hastanın 2'sinde (%66,7), karbapenemler için 3 hastanın tamamında gözlenmektedir. Diğer çalışmalarda risk faktörü olarak bulunmuş florokinolon kullanılan çoğul dirençli *Acinetobacter* grubunda piperasilin-tazobaktam 6 hastanın tamamında kullanılırken, karbapenem grubu antibiyotik 6 hastanın 4'ünde (%66,7) kullanılmıştır. Diğer çalışmalarda risk faktörü olarak tespit edilen 3. ve 4. kuşak sefalosporin kullananlarda ise 3 hastanın tamamı karbapenem grubu antibiyotik kullanırken, ancak 1'inde (%33) piperasilin-tazobaktam kullanılmıştır. Mikroorganizmalara etki spektrumunu açısından diğer çalışmalarda risk faktörü olarak bulunan antibiyotiklere yakın olmasına ve *Acinetobacter* üremesi için risk faktörü olan antibiyotiklere maruziyet açısından benzer özellikler göstermesine rağmen sefoperazon-sulbaktam ve aminoglikozid antibiyotik grubunun bağımsız risk faktörü olarak açığa çıkması sulbaktam ve aminoglikozidlerin moleküler ve biyolojik etkilerine bağlı olabilir. Bu konuda moleküler ve biyolojik açıdan yapılacak ileri çalışmalarla, mevcut ve yeni geliştirilecek antibiyotik gruplarına gelişebilecek

direncin önlenmesine yardımcı veriler elde edilebilir. Çalışma sırasında iki hasta grubu arasında antibiyotik kullanım süreleri açısından farklılık gözlenmemiştir.

Bağımsız risk faktörü olarak gözlenmeyen ancak iki grup arasında farklılık saptanan diğer antibiyotikler de üreme öncesi kullanılan antibiyotiklerin, *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu açısından önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Süreden bağımsız hastaneye yatış hikayesi de *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur ( OR: 6,60; CI %95 1,94-22,39; P=0,002). Hastaneye yatış hikayesi olması *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu 6,5 kat arttırmaktadır. Çalışma sonucunda yoğun bakıma yatış hikayesi (P=0,2), son üç ay içinde hastaneye yatış hikayesi (P=0,1) ve son üç ay içinde yoğun bakıma yatış hikayesi (P=0,6) açısından iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır. Hastaneye yatış hikayesi olan ve olmayan hastalar arasında APACHI-2 skoru açısından anlamlı farklılık bulunmuştur(P=0,04). Ayrıca hastaneye yatış hikayesi bulunan hastalarda solid malignensi, kronik karaciğer, kronik böbrek hastalığı ve çalışma sırasında ana grup teşkil etmeyen diğer hastalıklar daha sık görülmektedir. Hastaneye yatış hikayesi olan hastalarda aminopenicillinler (SAM,CAM,ampicillin) daha sık kullanıldığı da gözlenmiştir. Hastaneye yatış hikayesi bulunan bu hastaların yukardaki özellikleri nedeni ile *Acinetobacter* tarafından kolonizasyon/infeksiyon risklerinin arttığı düşünülmektedir. Ancak çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda daha önceki hastanedeki yatış hikayesi kolonizasyon/infeksiyon risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üremesi gözlenen hastalarda hastaneye yatış hikayesi olan ve olmayan hasta grubunda APACHI-2 skoru açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,66). Ayrıca hastaneye yatış hikayesi bulunan hastalarda kronik hastalık özellikleri açısından da farka rastlanılmamaktadır. İki hasta grubu arasında kullanılan enstürmantasyonlar, kateterizasyon ve kullanılan antibiyotikler açısından da farklılık saptanmamıştır. Hastanede yatış hikayesinin süreden bağımsız olması, sadece bazı kronik hastalıkların sıklığının artmış olduğu ve yoğun bakıma yatış sırasında genel sağlık parametreleri daha kötü olan hasta grubunda risk faktörü olarak karşımıza çıkması, bu parametrenin, çalışma sırasında takip edilen hastaların özelliklerine bağlı olarak risk faktörleri arasında yer aldığını düşündürmektedir.

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan *Acinetobacter* üremesi olan hasta grubunun üreme olduğu zamana kadar ki yatış süresi ile üreme olmayan hasta grubunda toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur(P=0,00). Çoğul antibiyotik dirençli üreme olan hasta grubu ile *Acinetobacter* üremesi olmayan hasta grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmektedir(P=0,003). Daha önce yapılan çalışmalarda uzamış hastane ve yoğun bakım yatışının *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [1, 67, 68, 76]. Falagas ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde de 20 vaka-kontrol grubu içeren çalışmanın 3'ünde yoğun bakımda uzamış yatış süresi, bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [77]. Süreye bağlı yoğun bakım ortamı florasının hastada yerleşmesi, invaziv tanı ve tedavi metodlarının sayısının ve uygulama süresinin artması mevcut bulguya neden olabileceği düşünülebilir.

Tek değişkenli analiz sonunda üreme olan ve olmayan iki hasta grubu ve çoğul antibiyotik dirençli grup ile *Acinetobacter* üremesi olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan ancak bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmayan, tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemler ve kateterizasyonlar bulunmaktadır. (Santral kateter kullanımı ve süresi, arteriyel kateter kullanımı ve süresi, mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, nazogastrik takılması ve kullanım süresi, göğüs tüpü kullanımı, trakeostomi kullanımı, torasentez yapılması, kemik iliği biopsisi) Mevcut bulgu girişimsel işlemlerin ve süresinin *Acinetobacter baumannii* kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörü olması ile uyumludur [1, 27, 45, 68-70]. Ancak çalışma sırasında çok sayıda faktörün incelenmesi ve bunların etkileşimi nedeni ile bağımsız risk faktörü olarak gözlenmedikleri düşünülebilir.

*Acinetobacter* üremesi öncesi gözlenen, diğer mikroorganizmaların üremesi de *Acinetobacter* üreyen ve üreme gözlenmeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak farkı bulunmuştur (P=0,04). Ancak çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* üreyen hastalarda mikroorganizma cinsinden bağımsız, diğer mikroorganizmaların üremesi risk faktörü olarak bulunmamıştır(P=0,19). Gram-pozitif ve fungus üremesi açısından *Acinetobacter* üreyen ve üreme olmayan hasta grubunda fark anlamlıdır. Çoğul antibiyotik dirençli grupta sadece fungus üremesi istatistiksel

olarak fark göstermektedir. Ancak bu farklar bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmamaktadır. Mulin ve arkadaşlarının çalışmasında 6 ay boyunca bir üniversite hastanesinde *Acinetobacter baumannii* yayılma ve kolonizasyon risk faktörleri incelenmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda kontrol grubuna göre *Acinetobacter* ile kolonize olan bireylerde gram-negatif kolonizasyonun daha sık olduğu bulunmuştur [67]. Çalışmamızda ise gram-negatif üreme, risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Fungusların ve gram-pozitif bakterilerin, *Acinetobacter* türleri ile ortak risk faktörlerini paylaşması, *Acinetobacter* üreyen ve üremeyen grup arasında farklılığı oluşturduğu düşünülebilir.

Çalışma sonucunda izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının % 91,3'ü (21/23) kolistine hassas bulunmuştur. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşlarında da kolistine hassasiyet yüzdesi %93,3 (14/15) olarak tespit edilmiştir. Kolistin için CLSI tarafından kabul edilen MİK değeri sınırları hassas mikroorganizmalarda  $\leq 2$  mg/l, dirençli mikroorganizmalarda ise  $\geq 4$  mg/l'dir. Çalışma sonucunda Kolistin için MİK<sub>90</sub> değeri 2 mg/l olarak bulunmuştur. Polymyxin grubu antibiyotikler, hücre membranına bağlanma sonrası bakterilerin geçirgenliğini bozarak ve antiendotoksin özellikleri ile etkinliklerini gösterirler. Birçok gram negatif mikroorganizmaya karşı hızlı bakterisidal etkinlikleri vardır. Nefrotoksisite, nörotoksisite ve nöromusküler blokaja neden oldukları bilinmektedir. Ancak yeni çalışmalar, yan etkilerin korkulandan daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kolistin, akciğerde konsantrasyon problemi nedeni ile aerosol yolla uygulanmaya başlanmıştır. Son dönemde yoğun bakım ünitelerinde hayatı tehdit eden, çoğul antibiyotik dirençli gram-negatif bakterilere yönelik kullanımı artmaktadır [84]. Diğer antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* suşlarında da kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Son dönemde çoklu çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* suşlarında kolistine direnç geliştiği gözlenmektedir [85]. Ayrıca kolistine karşı heteroresistans gelişimi de tespit edilmiştir [85-87]. Tespit edilen heteroresistansın kolistin ile karşılaşmış hücrelerde daha sık gözlendiği tespit edilmiştir. Ayrıca standart dozlarda kullanılan kolistinin dirençli bakterileri seçerek tedavi yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir [87]. Kolistine direnç gelişme riski bulunması nedeni ile uygun vakalarda, yeterli süre ve dozda kullanılmasının gerekliliği açığa çıkmaktadır. Kolistinin bugün kullanılan standart dozunun yaklaşık

30 yıl önce tespit edilmesi nedeni ile [86] günümüzdeki klinik tabloya uygun doz aralığının ve tedavi süresinin tespiti elimizdeki bu önemli silahın daha uzun ve etkili kullanılmasını sağlayabilir. Bu yüzden kolistin dozunun ve tedavi süresinin tespiti için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları 15 aylık takip sonucunda *Acinetobacter* üremesi gözlenen hasta sayısının az oluşu, sadece Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde bakım ünitesinde yapıldığı için ancak bu üniteyi bağlayacak sonuçlar elde edilmesi ve çok sayıda muhtemel risk faktörünün incelenmesidir. İleride yapılacak çalışmaların, özellikle cerrahi yoğun bakım ünitelerini de kapsayacak şekilde yapılmasının cerrahi hasta grubunu da kapsayacak sonuçların elde edilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya süresince Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 221 hastadan elde edilen veriler ışığında:

- 1) Gerek *Acinetobacter* üreyen ve üremeyen grup arasında gerekse çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* ile *Acinetobacter* üremeyen grup arasında demografik özellikler açısından farklılık bulunmamaktadır. Bu üç grup arasında yatış öncesi özellikler açısından tek fark, *Acinetobacter* üreyen ve üremeyen grup arasında, süreden bağımsız daha önce hastaneye yatış hikayesidir. Bu farklılık çalışmaya alınan hastaların özgeçmiş özelliklerine ve yatış sırasındaki sağlık koşullarına bağlı ortaya çıkmaktadır.
- 2) Enteral beslenmenin hem *Acinetobacter*, hem de çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Enteral beslenmenin, uygun hastalarda ve yeterli protein-kalori ihtiyacını karşılayacak şekilde verilmesi, gerekirse yeterli doza ulaşana kadar parenteral destekle beraber verilmesi önerilir. Enteral beslenme solusyonlarının hazırlanmasında gerekli hijyen kurallarına uyulması gerekmektedir. Enteral beslenmenin muhtemel immünolojik etkileri için ileri çalışmalar yapılmalıdır.
- 3) Antibiyotik grupları, *Acinetobacter* ve çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörüdür. Piperasilin-tazobaktam ve karbapenem grubu antibiyotikler, *Acinetobacter* ve çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonunu arttırırken, sefoperazon-sulbaktam ve aminoglikozidler ise çoğul antibiyotik dirençli suşların kolonizasyonu/infeksiyonuna yol açmaktadır. *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonunu önlemek için özellikle bu antibiyotik grupları olmak üzere gereksiz antibiyotik başlanmasından kaçınılması gerekmektedir. Sulbaktam ve aminoglikozidlerin, biyolojik ve moleküler özelliklerinin ileri çalışmalarda irdelenmesi önerilmektedir.

- 4) Sefoperazon-sulbaktam ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı, çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için en önemli risk faktörüdür.
- 5) Yoğun bakımda uzamış yatış süresi hem *Acinetobacter* hem de çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter* infeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörüdür. Bu yüzden mümkün olan en kısa sürede hastaların diğer servislere aktarılması veya taburcu edilmesi önerilmektedir.
- 6) Tanı ve tedavi amaçlı girişimler, ensturmantasyon ve kateterizasyonlar ve bunların uygulama süresi çoğul antibiyotik dirençli ve genel *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak açığa çıkmaktadır. Bağımsız risk faktörü olarak bulunmamasına rağmen, yapılacak girişim, uygulanacak ensturmantasyon ve kateterizasyonların endikasyonu olan durumlarda yapılması ve mümkün olan en kısa sürede sonlandırılması gerekmektedir.
- 7) Çalışma döneminde izole edilen *Acinetobacter* suşlarının en hassas oldukları antibiyotiğin kolistin olduğu bulunmuştur. (21/23, %91,3) Ancak son basamakda kullanılan bu antibiyotiğe karşı direnç gelişimini önlemek için kesin endikasyon olan durumda, yeterli süre ve dozda kullanmak gerekmektedir. Kolistinin uygun dozunun ve kullanma süresinin bulunması için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Kolistin ile yapılabilecek etkin antibiyotik kombinasyonlarının bulunması da yeni çalışmaların hedefi olmalıdır.
- 8) Çalışmanın kısıtlılığı vaka sayısının az oluşu, sadece iç hastalıkları yoğun bakım ünitesini kapsamaması ve çok sayıda muhtemel risk faktörünün incelenmesidir. Yeni çalışmaların cerrahi yoğun bakım hastalarını da kapsayacak şekilde ve spesifik risk faktörünün etkisini inceleyecek şekilde yapılması önerilir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Fournier, P.E. and H. Richet, *The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(5): p. 692-9.
2. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.
3. Paton RH, M.R., Hood J, Amyes SGB, *ARI-1: Beta-lactamase mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii* Int J Antimicrob Agents, 1993. **2**: p. 81-88.
4. Traub, W.H. and M. Spohr, *Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of Acinetobacter species (A. baumannii, A. haemolyticus, genospecies 3, and genospecies 6)*. Antimicrob Agents Chemother, 1989. **33**(9): p. 1617-9.
5. Mahgoub, S., J. Ahmed, and A.E. Glatt, *Underlying characteristics of patients harboring highly resistant Acinetobacter baumannii*. Am J Infect Control, 2002. **30**(7): p. 386-90.
6. Palmen, R., et al., *Physiological characterization of natural transformation in Acinetobacter calcoaceticus*. J Gen Microbiol, 1993. **139**(2): p. 295-305.
7. Canton, R., T.M. Coque, and F. Baquero, *Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics*. Curr Opin Infect Dis, 2003. **16**(4): p. 315-25.
8. Actis, L.A., et al., *Effect of iron-limiting conditions on growth of clinical isolates of Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol, 1993. **31**(10): p. 2812-5.
9. McDonald, L.C., S.N. Banerjee, and W.R. Jarvis, *Seasonal variation of Acinetobacter infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(5): p. 1133-7.
10. [www.ccr.jussieu.fr/cclin/Alertes&Avis/clotureAcineto.pdf](http://www.ccr.jussieu.fr/cclin/Alertes&Avis/clotureAcineto.pdf).
11. Poutanen, S.M., M. Louie, and A.E. Simor, *Risk factors, clinical features and outcome of Acinetobacter bacteremia in adults*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997. **16**(10): p. 737-40.



12. Paul C. Schreckenberger, M.I.D., Dannie G.Hollis, *Manual of Clinical Microbiology*. 8 ed, ed. P. Murray. Vol. Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. 2003.
13. Bouvet, P.J. and P.A. Grimont, *Identification and biotyping of clinical isolates of Acinetobacter*. Ann Inst Pasteur Microbiol, 1987. **138**(5): p. 569-78.
14. Jawad, A., et al., *Exceptional desiccation tolerance of Acinetobacter radioresistens*. J Hosp Infect, 1998. **39**(3): p. 235-40.
15. Catalano, M., et al., *Survival of Acinetobacter baumannii on bed rails during an outbreak and during sporadic cases*. J Hosp Infect, 1999. **42**(1): p. 27-35.
16. Houang, E.T., et al., *Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of Acinetobacter baumannii and Acinetobacter lwoffii*. J Clin Pathol, 1998. **51**(10): p. 786-8.
17. Bou, G., et al., *PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect, 2000. **6**(12): p. 635-43.
18. Turton, J.F., et al., *Detection and typing of integrons in epidemic strains of Acinetobacter baumannii found in the United Kingdom*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(7): p. 3074-82.
19. Bergogne-Berezin, E. and K.J. Towner, *Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features*. Clin Microbiol Rev, 1996. **9**(2): p. 148-65.
20. Corbella, X., et al., *Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(2): p. 329-34.
21. Anstey, N.M., B.J. Currie, and K.M. Withnall, *Community-acquired Acinetobacter pneumonia in the Northern Territory of Australia*. Clin Infect Dis, 1992. **14**(1): p. 83-91.
22. Murray, C.K. and D.R. Hoshpenthal, *Treatment of multidrug resistant Acinetobacter*. Curr Opin Infect Dis, 2005. **18**(6): p. 502-6.

23. Rahal, J.J., *Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species*. Clin Infect Dis, 2006. **43 Suppl 2**: p. S95-9.
24. Coelho, J., et al., *Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat?* J Hosp Infect, 2004. **58**(3): p. 167-9.
25. Zeana, C., et al., *The epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: does the community represent a reservoir?* Infect Control Hosp Epidemiol, 2003. **24**(4): p. 275-9.
26. *Enquete de prevalence nationale 2001-resultats*.
27. Joly-Guillou, M.L., *Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(11): p. 868-73.
28. Beck-Sague, C.M., et al., *Epidemic bacteremia due to Acinetobacter baumannii in five intensive care units*. Am J Epidemiol, 1990. **132**(4): p. 723-33.
29. Tilley, P.A. and F.J. Roberts, *Bacteremia with Acinetobacter species: risk factors and prognosis in different clinical settings*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(6): p. 896-900.
30. Anstey, N.M., et al., *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): p. 685-6.
31. Peacock, J.E., Jr., et al., *Nosocomial respiratory tract colonization and infection with aminoglycoside-resistant Acinetobacter calcoaceticus var anitratus: epidemiologic characteristics and clinical significance*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1988. **9**(7): p. 302-8.
32. Smego, R.A., Jr., *Endemic nosocomial Acinetobacter calcoaceticus bacteremia. Clinical significance, treatment, and prognosis*. Arch Intern Med, 1985. **145**(12): p. 2174-9.
33. K.J. Towner, E.B., C.A. Fewson, *The Biology of Acinetobacter*. Factors Influencing The Virulence of Acinetobacter, ed. R.M. Avril J. 1991, New York: Plenum Publishing Corp. 77-82.

34. Obana, Y., *Pathogenic significance of Acinetobacter calcoaceticus: analysis of experimental infection in mice*. Microbiol Immunol, 1986. **30**(7): p. 645-57.
35. Echenique, J.R., et al., *Characterization of a high-affinity iron transport system in Acinetobacter baumannii*. J Bacteriol, 1992. **174**(23): p. 7670-9.
36. Craven, D.E., et al., *Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors*. Semin Respir Infect, 1990. **5**(3): p. 157-72.
37. Torres, A., et al., *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis, 1990. **142**(3): p. 523-8.
38. Lortholary, O., et al., *Nosocomial acquisition of multiresistant Acinetobacter baumannii: risk factors and prognosis*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(4): p. 790-6.
39. Bergogne-Berezin, E. and M.L. Joly-Guillou, *Hospital infection with Acinetobacter spp.: an increasing problem*. J Hosp Infect, 1991. **18 Suppl A**: p. 250-5.
40. Garnacho-Montero, J., et al., *Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings*. Intensive Care Med, 2005. **31**(5): p. 649-55.
41. Fagon, J.Y., et al., *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay*. Am J Med, 1993. **94**(3): p. 281-8.
42. Valero, C., et al., *Acinetobacter bacteraemia in a teaching hospital, 1989-1998*. Eur J Intern Med, 2001. **12**(5): p. 425-429.
43. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility*. Clin Infect Dis, 2000. **31**(3): p. 690-7.
44. Seifert, H., et al., *Vascular catheter-related bloodstream infection due to Acinetobacter johnsonii (formerly Acinetobacter calcoaceticus var. lwoffii): report of 13 cases*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(4): p. 632-6.
45. Chen, H.P., et al., *Predictors of mortality in Acinetobacter baumannii bacteremia*. J Microbiol Immunol Infect, 2005. **38**(2): p. 127-36.

46. Berk, S.L. and W.R. McCabe, *Meningitis caused by Acinetobacter calcoaceticus var anitratus. A specific hazard in neurosurgical patients.* Arch Neurol, 1981. **38**(2): p. 95-8.
47. Siegman-Igra, Y., et al., *Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review.* Clin Infect Dis, 1993. **17**(5): p. 843-9.
48. Pedraza, F., et al., *[A urinary outbreak of Acinetobacter baumannii in a spinal cord injury unit].* An Med Interna, 1993. **10**(2): p. 55-8.
49. Gradon, J.D., E.K. Chapnick, and L.I. Lutwick, *Infective endocarditis of a native valve due to Acinetobacter: case report and review.* Clin Infect Dis, 1992. **14**(5): p. 1145-8.
50. Obara, M. and T. Nakae, *Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in Acinetobacter calcoaceticus.* J Antimicrob Chemother, 1991. **28**(6): p. 791-800.
51. Sato, K. and T. Nakae, *Outer membrane permeability of Acinetobacter calcoaceticus and its implication in antibiotic resistance.* J Antimicrob Chemother, 1991. **28**(1): p. 35-45.
52. Gribun, A., et al., *Molecular and structural characterization of the HMP-AB gene encoding a pore-forming protein from a clinical isolate of Acinetobacter baumannii.* Curr Microbiol, 2003. **47**(5): p. 434-43.
53. Nikaido, H., *Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited.* Microbiol Mol Biol Rev, 2003. **67**(4): p. 593-656.
54. Siroy, A., et al., *Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of Acinetobacter baumannii.* Antimicrob Agents Chemother, 2005. **49**(12): p. 4876-83.
55. Dupont, M., et al., *Identification of an OprD homologue in Acinetobacter baumannii.* J Proteome Res, 2005. **4**(6): p. 2386-90.
56. Vila, J., S. Marti, and J. Sanchez-Cespedes, *Porins, efflux pumps and multidrug resistance in Acinetobacter baumannii.* J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(6): p. 1210-5.
57. Gehrlein, M., et al., *Imipenem resistance in Acinetobacter baumannii is due to altered penicillin-binding proteins.* Chemotherapy, 1991. **37**(6): p. 405-12.

58. Bou, G. and J. Martinez-Beltran, *Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(2): p. 428-32.
59. Heritier, C., L. Poirel, and P. Nordmann, *Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(2): p. 123-30.
60. Zarrilli, R., et al., *Molecular epidemiology of sequential outbreaks of Acinetobacter baumannii in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(3): p. 946-53.
61. del Mar Tomas, M., et al., *Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of Acinetobacter baumannii: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(7): p. 540-6.
62. Donald, H.M., et al., *Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in Acinetobacter baumannii 6B92*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(1): p. 196-9.
63. Walsh, T.R., et al., *Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm?* Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(2): p. 306-25.
64. Bou, G., et al., *Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant Acinetobacter baumannii strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in A. baumannii is not due solely to the presence of beta-lactamases*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(9): p. 3299-305.
65. Vila, J., et al., *Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother, 1997. **39**(6): p. 757-62.
66. Arroyo, L.A., et al., *Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(2): p. 903-5.
67. Mulin B, T.D., Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, Michel-Briand Y., *Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant*

- Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. , 1995. **14**(7): p. 569-76.
68. Shiri Navon-Venezia, R.B.-A.a.Y.C., *Update on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections in the healthcare setting*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2005. **18**: p. 306-113.
69. Gómez J, S.E., Baños V, Requena L, Ruiz J, García F, Canteras M, Valdés M., *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**(5): p. 358-61.
70. Garcí'a-Garmendia, J.-L., et al., *Risk Factors for Acinetobacter baumannii Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study*. Clinical Infectious Diseases, 2001. **33**: p. 939-46.
71. Levin AS, M.C., Sinto SI, Sader HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, Sauaia N, Boulos M, *An outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii in a university hospital in São Paulo, Brazil*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(6): p. 366-8.
72. Kaul R, B.J., Cork L, Dedier H, Garcia M, Kennedy C, Brunton J, Kraiden M, Conly J, *Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive Acinetobacter baumannii: risk factors and attributable mortality*. J Infect Dis. , 1996. **174**(6): p. 1279-87.
73. Daniel Villers, M.E.E., MD; Marianne Coste-Burel, PharmD; Frederic Giauffret, MD; Emmanuelle Ninin, MD; Françoise Nicolas, MD; and Herve Richet, MD *Nosocomial Acinetobacter baumannii Infections: Microbiological and Clinical Epidemiology*. Annals of Internal Medicine, 1998. **129**(3): p. 182-189.
74. Sang-Oh Lee, N.J.K., Sang-Ho Choi, Tae Hyong Kim, Jin-Won Chung, Jun-Hee Woo, Jiso Ryu, and Yang Soo Kim, *Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant Acinetobacter baumannii: a Case-Control Study*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004. **48**(1): p. 224-228.
75. Tsai HT, W.J., Chen CJ, Chang SC, *Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant Acinetobacter*

- baumannii: a matched case-control study in intensive care units. Diagn Microbiol Infect Dis. , 2008. Aug 14. [Epub ahead of print].*
76. Cisneros, J.M. and J. Rodríguez-Ban̄o, *Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clinical Microbiology and Infection, 2002. 8(11): p. 687-693.*
  77. Falagas, M.E. and P. Kopterides, *Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa: a systematic review of the literature. Journal of Hospital Infection, 2006. 64: p. 7-15.*
  78. Sano Y, G.F., Kang W, Lan J, Maeshima Y, Hermsen JL, Ueno C, Kudsk KA, *Intestinal polymeric immunoglobulin receptor is affected by type and route of nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. , 2007. 31(5): p. 351-6.*
  79. Michael J O'Leary, A.X., Christopher J Scarlett, Andre Sevette, Anthony J Kee and R.C. Smith, *Parenteral versus enteral nutrition: effect on serum cytokines and the hepatic expression of mRNA of suppressor of cytokine signaling proteins, insulin-like growth factor-1 and the growth hormone receptor in rodent sepsis. Critical Care, 2007. 11(4): p. 1-8.*
  80. Carrilho CM, G.C., Bonametti AM, Medeiros EA, Matsuo T, *Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. Braz J Infect Dis, 2007. 11(3): p. 339-44.*
  81. Heidegger, C., D. P, and P. C, *Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. Curr Opin Crit Care. , 2008. 14(4): p. 408-14.*
  82. Thurn J, C.K., Gerdt A, Maki M, Johnson J, *Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. J Hosp Infect, 1990. 15(3): p. 203-217.*
  83. Oie S, K.A., Hironaga K, Koshiro A, *Microbial contamination of enteral feeding solution and its prevention. Am J Infect Control, 1993. 21(1): p. 34-8.*
  84. Michalopoulos, A. and M.E. Falagas, *Colistin and polymyxin B in critical care. Crit Care Clin, 2008. 24(2): p. 377-91, x.*
  85. Owen, R.J., et al., *In vitro pharmacodynamics of colistin against Acinetobacter baumannii clinical isolates. J Antimicrob Chemother, 2007. 59(3): p. 473-7.*

86. Li, J., et al., *Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. **50**(9): p. 2946-50.
87. Hawley, J.S., C.K. Murray, and J.H. Jorgensen, *Colistin heteroresistance in acinetobacter and its association with previous colistin therapy*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. **52**(1): p. 351-2.