



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**HASTANE KAYNAKLI PAN DRUG RESİSTANT
ACİNETOBACTER BAUMANNİİ ENFEKSİYONLARINDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Havva TÜNAY

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR-2012

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HASTANE KAYNAKLI PAN DRUG RESİSTANT
ACİNETOBACTER BAUMANNİİ ENFEKSİYONLARINDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Havva TÜNAY

DANIŞMAN

Doç.Dr. Tuna DEMİRDAL

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Hastane Kaynaklı Pan Drug Resistant Acinetobacter baumannii Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Araştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Havva TÜNAY

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL

İş bu çalışma jürimiz tarafından ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr. Tuna DEMİRDAL

ÜYE

Doç.Dr. Serap DEMİR

ÜYE

Doç.Dr. Neşe DEMİRTÜRK

ONAY

DEKAN

Prof.Dr. Ahmet SONGUR

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL'a teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitim süreci içinde mesleki eğitim ve hayata dair kendilerinin pek çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e teőekkür ederim.

Tez çalışmamda istatistiksel analizi için katkılarından dolayı Dr Hanife ÜZEL'e teőekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr Petek ŐARLAK KONYA, tüm asistan arkadaşlarım ve servis çalışanlarına teőekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen enfeksiyon kontrol hemőireleri Nurhak SARA ve Serpil UYAR'a teőekkür ederim.

Hayatım boyunca bana verdikleri destek için annem, babam, kardeőlerim ve dostlarıma; sevgisi ve ilgisiyle hep yanımda olan eőim Kamil TÜNAY'a ve canım oğlum Hasan TÜNAY'a sonsuz teőekkür ederim.

Dr. Havva TÜNAY

Afyonkarahisar - 2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	III
TABLOLAR ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	V
RESİMLER	VI
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
2.1. TOKSONOMİ VE TARİHÇE	2
2.2. BİYOLOJİK, KÜLTÜREL VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ	2
2.3. PATOGENEZ	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.5. <i>ACINETOBACTER</i> ENFEKSİYONLARI	11
2.5.1. SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	12
2.5.2. BAKTERİYEMİ	13
2.5.3. MENENJİT	13
2.5.4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	14
2.5.5. YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI	14
2.5.6. DİĞER ENFEKSİYONLAR	14
2.6. MORTALİTE VE MORBİDİTE	15
2.7. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TANIMLAMALARI	15
2.8. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI	16
2.8.1. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI	17
2.8.2. KİNOLONLARA KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI	19
2.8.3. AMİNOGLİKOZİTLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI	20
2.8.4. POLİMİKSİNLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI	20
2.8.5. TETRASİKLİN VE TİGESİKLİN DİRENCİ	21
2.8.6. DİĞER ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI	22
2.9. <i>ACINETOBACTER</i> ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ	22

III. MATERYAL VE METOT	26
3.1. HASTA POPÜLASYONU	26
3.2. TANIMLAR	27
3.3. VERİ TOPLAMA	27
3.4. MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	28
3.5. İSTATİSTİK	28
IV. BULGULAR	29
V. TARTIŞMA	40
VI. SONUÇ	50
VII. ÖZET	54
VIII. SUMMARY	55
IX. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

SBI: Sağlık Bakımı İle İlişkili

VİP: Ventilatörle İlişkili Pnömoni

PDR: Pan Drug Resistant

Non-PDR: Pan Drug Resistant Olmayan

EMB: Eozin Metilen Blue

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFGE: Pulsed-field Gel Elektroforez

MYSTIC: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

MARS: Military Antimicrobial Resistance Surveillance

CR-AB: Karbapenem Resistant Acinetobacter Baumannii

MDR: Multi Drug Resistant

XDR: Extreme Drug Resistant

XDR: Extensive Drug Resistant

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

EPIC: European Prevalence of Infection in Intensive Care

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

TABLO-1: SIK SAPTANAN *ACINETOBACTER* TÜRLERİNİN AYRIMINDA
KULLANILAN TEMEL PARAMETRELER

TABLO-2: GENEL ÖZELLİKLERİN TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

TABLO-3: ALTTA YATAN HASTALIKLARIN TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

TABLO-4: MEDİKAL GİRİŞİM DAĞILIMININ TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

TABLO-5: ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

TABLO-6: ENFEKSİYON TÜRÜ RİSK ANALİZİ

TABLO-7: İZOLASYON BÖLGESİ RİSK ANALİZİ

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

ŞEKİL-1: *ACINETOBACTER* İZOLATLARININ YILLARA GÖRE DAĞILIMI

ŞEKİL-2: ALTTA YATAN HASTALIK DAĞILIMI

ŞEKİL-3: MEDİKAL GİRİŞİM DAĞILIMI

ŞEKİL-4: ANTİMİKROBİYAL KULLANIMI

ŞEKİL-5: ENFEKSİYONLARIN DAĞILIMI

ŞEKİL-6: İZOLASYON ÖRNEKLERİNİN DAĞILIMI

RESİMLER

RESİM-1: *ACINETOBACTER BAUMANNII* 'NİN KANLI BESİYERİNDEKİ
GÖRÜNÜMÜ

RESİM-2: *ACINETOBACTER* SALGINLARININ GÖRÜLDÜĞÜ ÜLKELER

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları tanımı yerini bugün artık daha geniş bir alanı kapsayan ‘sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar’(SBİ) tanımına bırakmıştır (1). SBİ enfeksiyonlar; mortalite ve morbidite oranlarını arttıran, tedavi maliyetlerini yükselterek ekonomik kayıplara yol açan ve daha önemlisi günümüzde kullanılan antibiyotiklerin çoğuna dirençli mikroorganizmalarla geliyiyor olması nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (2,3).

A. baumannii, gram negatif non-fermentatif, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif bir basildir. Düşük beslenme ihtiyacı ve çevre koşullarına dayanıklı olması nedeniyle doğada toprak, su ve bitki gibi çeşitli ortamlarda yaşayabilir. İnsan vücudunda ise derinin normal bakteriyel florası içinde, oral kavite, solunum yolları ve gastrointestinal sistemde yer almaktadır. Taşıyıcılık oranı hastanede yatan hastalarda daha fazla görülmekte ve sıklıkla solunum yollarından izole edilmektedir. Hastane personeline, derideki kalıcı taşıyıcılık ve çevresel kontaminasyonlar salgınlara yol açmaktadır (4-7).

A. baumannii, nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan etkenler içinde önemli bir yer tutmaktadır. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonları, intrakranial enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (4,8).

A. baumannii, klinik örneklerde en sık karşılaşılan mikroorganizma olmakla birlikte antimikrobiyal ilaçlara yüksek oranda direnç geliştirmesi nedeniyle tedavisi güç olan ve hayatı tehdit eden birçok hastane kaynaklı enfeksiyona yol açmaktadır. Karbapenemler dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerindedir. Ancak dünyanın pek çok yerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda karbapenemlere karşı *Acinetobacter*’ lerde direncin yavaş da olsa yayılmaya başladığı ve direnç oranlarında artış olduğu bildirilmektedir (9-11). Türkiye’den 13 merkezin katıldığı, 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HİTİT-2 surveyans çalışmasında

bazı merkezlerde karbapenem direnci %80 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır (12). Kolistin ve tigesiklin de çoğul antibiyotik dirençli ve pan drug resistant *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilir sonuçları yüz güldürücü alternatiflerdir. Ancak bunlara karşı da direnç bildirilmiştir. Türkiye’ de yakın zamanda yapılan bir çalışmada kolistine %5 oranında direnç saptanırken, tigesikline %16 oranında direnç saptanmıştır (13).

Acinetobacter enfeksiyonlarında antimikrobiyal direnci tanımlamak için, kabul görmüş ulusal standart bir tanım yoktur ve tıbbi literatürlerde farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Son yıllarda farklı bölgelerde dirençli izolat oranlarındaki değişiklikler ve aynı zamanda yeni potent ajanların kullanıma girmesiyle ‘pan drug resistant (PDR)’ terimi kullanılmaktadır. PDR terimi kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere direnç durumu olarak tanımlanmaktadır (14,15).

SBİ enfeksiyonların yönetiminde; lokal hastane verilerinin izlenmesi, mikroorganizmaların direnç durumları ve buna neden olan risk faktörlerinin saptanması, ampirik antibiyotik kullanımında klinik başarı, mortalite oranlarında azalma ve direnç gelişme riskinin azalması gibi enfeksiyonun kontrolünde önemli yararlar sağlar (16).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları büyük sorun oluşturmaktadır. Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının risk faktörleri ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak son yıllarda artan antimikrobiyal direnç nedeniyle PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları ile daha çok karşılaşılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonlarına ilişkin risk faktörlerinin araştırıldığı daha önceki çalışmalardaki temel başlıklar çerçevesinde hastanemizde yatan hastalarda PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının risk faktörlerini ve mortalite oranlarını değerlendirdik. Böylece PDR *A. baumannii*’ye bağlı enfeksiyonların sınırlandırılabilirliği düşünülerek, PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerine yönelik alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri ve ampirik tedavi seçeneklerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

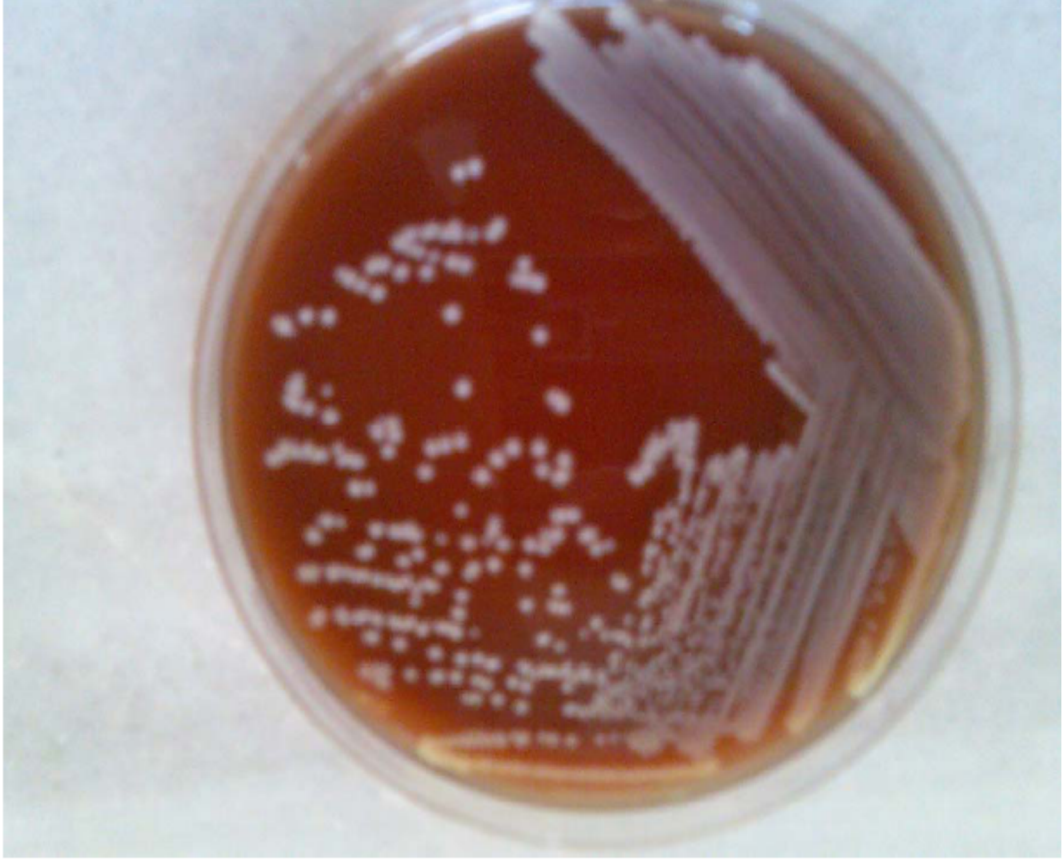
2.1 TAKSONOMİ VE TARİHÇE

Yunanca'da hareketsiz anlamına gelen akinetos kelimesinden köken alan *Acinetobacter* türleri ilk kez Beijerinck tarafından 1911 yılında topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir(17). Daha sonra 1939 yılında DeBord tarafından üretral akıntıdan benzer gram negatif kokobasiller izole edilmesiyle birkaç isim daha almıştır. Günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Cytophaga*, *Diplococcus*, *Bacterium*, *Herellea*, *Lingelsheimio*, *Mima*, *Micrococcus*, *Moraxella* ve *Neisseria*'dır (7,18,19). Bergey'in Sistematik Bakterioloji El Kitabı (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology) 1974 yılında *Acinetobacter* cinsini *A. calcoaceticus* adlı tek tür ile *Neisseriaceae* ailesi içinde incelemektedir. Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır. DNA hibridizasyon çalışmalarına göre 33 genomik tür tanımlanmıştır. Bunlardan 22 genomik türe isimleri verilirken diğer genomik türler isimlendirilmemiştir. İsimlendirilenler arasında *A. baumannii* ve *non-A.baumannii* türleri olarak bilinen *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii* ve *A. lwoffii* yer almaktadır. Yakın zamanda *A.ursingii* ve *A.schindleri* adında iki yeni klinik tür daha tanımlanmıştır. Klinik laboratuvarlarda zor ayrılabilen genomik türler 1, 2, 3 ve 13TU *A. Calcoaceticus* - *A. baumannii* kompleksi adı altında incelenmektedir. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*, klinik literatürde en sık rapor edilen *Acinetobacter* türleridir. Tüm bu türler arasında antibiyotiklere en fazla direnç oluşturan ve en sık enfeksiyonlara yol açan etken *A. baumannii*' dir (17,18-20,21).

2.2 BİYOLOJİK, KÜLTÜREL VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Acinetobacter türleri aerobik, hareketsiz, katalaz pozitif, indol negatif, nitratları redükte etmeyen, oksidaz negatif, non-fermentatif Gram negatif basillerdir. Kanlı agardaki kolonileri 37 C' de 18-24 saat sonunda 1.0 × 1.5 ile 1.5 × 2.5 µm boyutlarında düzgün, opak, pigmentsiz ve *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine göre daha küçüktür (Resim 1). MacConkey agarda renksiz veya

hafif pembemsi koloniler oluşturmaktadır. Pozitif kan kültür tüpünden hazırlanan preparatlarda Gram pozitif kok olarak da görülebilmektedir (4,17,18).



Resim-1 *Acinetobacter baumannii* 'nin kanlı besiyerindeki görünümü

Zor üreyen bir mikroorganizma değildir, standart laboratuvar ortamlarında sıklıkla kullanılan eozin metilen blue (EMB) ve kanlı agar gibi pek çok besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedir. Klinik örneklerden izole etmek için yaygın kullanılan besiyerleri kullanılabilirdiği gibi, diğer mikroorganizmaların üremesini inhibe eden seçici besiyerleri de kullanılabilir. Safra tuzları, şeker ve bromkrezol moru içeren Herelea agar, Holton's agar, Leeds *Acinetobacter* Medium bu amaçla kullanılabilir. Çevre taramalarından elde edilen örnekler, özellikle de az sayıda mikroorganizma bulunanlar sıvı zenginleştirme besiyerlerine ekilebilmektedir. Ayrıca az sayıda *Acinetobacter* bulduran ve çeşitli mikroorganizmalarla kontamine örnekler asetat, laktat veya pirüvat gibi tek karbon ve enerji kaynağının yanında, nitrojen kaynağı olarak da amonyum veya

nitrat tuzları içeren pH 5.5-6.0 olan sıvı mineral besiyerine inoküle edilebilmektedir. Sıvı besiyerindeki örnek, 24-48 saat kuvvetlice sallanarak inkübasyon sonrası seçici besiyerine inoküle edilmektedir. Bu yöntem dışı, çeşitli klinik ve çevresel örneklerden *Acinetobacter* izolasyonunda kullanılmaktadır (4,17,22).

Biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* cinsi içerisinde tür ayrımı yapılabilmektedir. Bu ayırmada glukoza oksidatif etki, 44°C’ de üreyebilme ve hemoliz özelliklerinden yararlanılır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*’dir. *A. baumannii* 44°C’de üreyebilme yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C’de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir. Klinik izolatlar arasında en sık izole edilen 4 *Acinetobacter* türünün özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir. Genel olarak *Acinetobacter* türleri bir çok antibiyotiğe karşı dirençli bulunurken, *A. lwoffii* göreceli duyarlıdır. *Enterobakteriler*’ den anaerobik şartlarda ürememesi ve nitratları redükte etmemesi, *Neisseria* ve *Moraxella* türlerinden ise oksidaz negatif olmaları ile ayırt edilirler (4,19,22).

Tablo-I Sık saptanan *Acinetobacter* türlerinin ayırımında kullanılan temel parametreler

	Glukoz	Laktoz	44°C’de üreme	Hemoliz
<i>A. calcoaceticus</i>	+	+	-	-
<i>A. baumannii</i>	+	-	+	-
<i>A. lwoffii</i>	-	-	-	-
<i>A. haemolyticus</i>	Değişken	-	-	+

Salgını tanımlamak ve kaynağı ortaya çıkarmak için çok çeşitli tiplene yöntemleri kullanılmıştır. Serolojik reaksiyonlar, bakteriyofaj, bakteriyosin, protein profiller, antibiyotik duyarlılık paternleri, “multilocus” enzim elektroforez,

polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), “pulsed-field gel elektroforez” (PFGE) ve ribotiplendirme bu amaçla kullanılan sistemlerdir. Geleneksel biyokimyasal metotlar türler arasında ayırım yapmak için yeterli olmamaktadır. Bu amaçla birçok karbon kaynağının asimilasyonu temeline dayanan hazır ticari kitler kullanılmaktadır. Ticari sistemlerden; API 20 NE (bioMerieux, Fransa) 5, Biolog GN2 Microplate (Biolog, Hayward ABD) 15 tür identifiye edebilmektedir. Bu kitlerin en büyük dezavantajı bazı türlerin tablolarda yer almaması nedeniyle tüm türleri tanımlayamamasıdır. Moleküler tiplendirme *Acinetobacter* türlerinin epidemiyolojik çalışmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Çeşitli moleküler tiplendirme metodları olmasına rağmen bunlar arasında PFGE altın standart kabul edilmektedir (4,19,22-24).

2.3 PATOGENEZ

Acinetobacter cinsi bakterilerin geçmişte virülans potansiyellerinin düşük olduğu düşünülmekteydi. Ancak güçlü yeni antimikrobiyal ajanların kullanılmaya başlanması ve hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde invazif prosedürlere bağlı olarak dirençli toplum ve hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sıklığında artış görülmektedir. Toplumdan kazanılmış fulminan *Acinetobacter* pnömonisinin görülmesi, bu organizmaların bazen yüksek patojeniteli olabildiğini ve invazif hastalığa sebep olabildiğini göstermektedir (17,25).

Acinetobacter türleri genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir. Potansiyel virülans etmenleri arasında;

a-Suşların yüzeylerinin daha fazla hidrofilik olmasını sağlayan, fagositozdan koruyan ve L-ramnoz, D-glikoz, D-glukronik asit, D-mannozdan oluşan polisakkarit kapsül,

b-İnsan epitel hücrelerine adherensi güçlendiren fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit,

c-Dokulardaki yağlara zarar verebilen ve nötrofiller üzerinde olumsuz etki gösterebilen enzimlerin üretimi,
d-Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipit A'nın varlığı sayılabilir .

Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi lipopolisakkarit, farelerde letal toksisiteye, tavşanlarda vücut ısısının yükselmesine ve “Limulus amoebocyte lysate” testinin pozitif sonuçlanmasına neden olur. İn vivo endotoksin üretimi *Acinetobacter* sepsisinin semptomlarından sorumludur. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli virulans etmenlerindedir. Bazı *Acinetobacter* cinsi bakterilerin dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri gösterilmiştir (4,19,22,26). Russo ve arkadaşları, K1 kapsül yapısının önemli bir virülans faktörü olduğunu, kapsül pozitif fenotipin insan asit sıvısında kolayca ürediğini ve gerek insan serumunda gerekse farelerin yumuşak dokusunda sağ kalımlarının arttığını, buna karşın kapsül negatif mutantların tamamen ve kalıcı olarak elimine edildiğini göstermişlerdir (27).

Acinetobacter enfeksiyonlarında, başlangıçta kolonize olan immün sistemi zayıf hastalar, takiben enfekte olmaktadır. Örneğin gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında, *A. lwoffii* ve *H. pilori* birlikte gastrik epitelyum dokusunda değişiklik oluşturmakta ve kronik gastrite neden olmaktadır. Bakterinin midede aşırı üremesi hastane kökenli pnömoni veya bakteriyeminin gelişmesine yardımcı olan diğer bir yol olarak görülmektedir. Yoğun bakım hastalarının bir çoğundaki stres ülseri proflaksisinin neden olduğu azalmış mide asit sekresyonu buna neden olmaktadır (17,28).

2.4 EPİDEMİYOLOJİ

Acinetobacter cinsi bakteriler, yaşamlarını sürdürebilmek için gereksinimlerinin az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilme avantajı nedeniyle doğada toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedirler (4). *Acinetobacter*' ler diğer mikroorganizmalara kıyasla,

kuruluğa dayanıklı olmaları, farklı ısı ve pH ortamlarında canlı kalabilmeleri nedeniyle, cansız yüzeylerde haftalarca canlı kalabilmektedirler (29). *Acinetobacter* türlerinin kuru yüzeylerde *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*' dan daha uzun süre canlı kalabildiği saptanmıştır (30). Pastörize sütlerden, donmuş yiyeceklerden, hastane havasından, camdan, musluklardan, peritoneal diyaliz maddelerinden, anjiyografi kateterinden, ventilatörlerden, laringoskoplardan, kontamine eldivenlerden, pamuktan, kullanılmış enjektörlerden, hasta yastıklarından, kuru filtrelerden izole edilmiş ve buralarda günlerce canlı kalabildiği gösterilmiştir (19,31). Yapılan bazı çalışmalarda *Acinetobacter* türleri et, balık, tavuk, elma, patates, havuç, kavun, fasulye ve mısır gibi yiyeceklerde de izole edilmiştir (5,17).

A.baumannii aynı zamanda inguinal ve axiller bölgeler başta olmak üzere derinin normal bakteriyel florası içinde ve sağlıklı kişilerde oral kavite, solunum yolları ve gastrointestinal sistemde yer almaktadır. Sağlıklı kişilerde % 42.5 oranında taşıyıcılık saptanırken, hastanede yatan hastalarda % 75'e varan yüksek oranlarda taşıyıcılık saptanmaktadır (17). Bunun nedeni olarak hastane personelinin elleri yoluyla hasta ve ventilatör ekipmanlarına mikroorganizmayı aktarmaları suçlanmıştır (32). Sağlıklı bireyler bu bakteriyi vücutlarından kolaylıkla uzaklaştırırken, immunsuprese kişilerde ve hastanede yatan hastalarda fırsatçı patojen bakteriler olarak enfeksiyona neden olurlar. *Acinetobacter* enfeksiyonları görülmeye başladığında kolonize hastaların sayısı büyük olasılıkla yüksektir. Başlangıçta kolonize olan bu hastalar, takiben enfekte olmaktadır. Bu nedenle *A. baumannii* kontrolü zor, ani salgınlara neden olmaktadır (7,30). Salgın kontrolü için kolonize ve enfekte hastalara temas izolasyon önlemleri, personel eğitimi, asemptomatik hastaların sürveyans kültürleri, izolasyon odalarının kullanılması ve yüzey dezenfeksiyonu gibi önlemler alınmalıdır (33-35).

Hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonları, tüm vücut bölgelerinde görülmekle birlikte en sık solunum sistemi örneklerinden izole edilmektedir. Nozokomiyal pnömonilerin %3-26'sını *Acinetobacter* türleri oluşturmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *A. baumannii* suşlarının klinik örneklerde saptanma oranları balgam için %16-43, yara örnekleri için %8.3-24, idrar için %14-31, kan için %8-26, BOS için %2.5-6 ve vajina salgısı için %2.2 olarak bildirilmiştir (13).

Acinetobacter enfeksiyonlarının gelişmesinde konağa ait hazırlayıcı etmenlerin varlığı önemli rol oynamaktadır. Bu etmenler arasında malignite, yanık, savunma sisteminin baskılanmasına yol açan altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, ağır cerrahi girişimler ve konağın yaşı sayılabilir. Enfeksiyonlar daha çok yoğun bakım ünitelerindeki debil hastalarda ortaya çıkar. Uzun süre yoğun bakım ünitelerinde kalma, mekanik ventilasyon ile uzamış solunum tedavisi, uzun süreli antibiyotik kullanımı (üçüncü jenerasyon sefalosporinler, fluorokinolonlar veya karbapenem grubu antibiyotiklerle tedavi), enteral beslenme, santral vasküler kateterizasyon, trakeostomi, damar içi kateter ve idrar sondasının varlığı bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar için risk faktörleridir (10,36,37).

Acinetobacter Avrupa' da salgınlara yol açan nozokomiyal bir patojendir (Resim-2). Türkiye, Belçika, Danimarka, Fransa, İspanya, İtalya ve Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinde salgınlara yol açan ve Avrupa klon I, II ve III olarak adlandırılan 3 *Acinetobacter* klonu rapor edilmiştir. Avrupa' da salgınlarda en fazla yaygın olan klonlar I ve II' dir. Türkiye' de ise klon II' dir (2,20).



Resim- 2 *Acinetobacter* salgınlarının görüldüğü ülkeler.

Karbapenemler dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerindedir. Ancak dünyanın pek çok yerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda karbapenemlere karşı *Acinetobacter*' lerde direncin yavaş da olsa yayılmaya başladığı bildirilmektedir (10,36,38). Avrupa genelinde yapılan ülkemizin de içinde bulunduğu 11 ülkeden 37 merkezin katıldığı MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) sürveyans çalışmasında 1997 – 2000 yılları arasında imipenem ve meropenem direnç oranları %16 ve %18 oranında bulunmuştur. 2006 yılında yapılan 12 ülkeden 40 merkezin katıldığı MYSTIC 2006 çalışmasında ise direnç oranları %42.5 ve %43.4 oranında bulunmuş olup direnç oranlarında belirgin artış saptanmıştır (39). Türkiye'den 13 merkezin katıldığı, 2007 yılı izolatlarının değerlendirildiği HİTİT-2 sürveyans çalışmasında ise imipenem direnci %55 saptanmıştır. Ancak değişik merkezlere göre direnç oranlarının oldukça farklılık gösterdiği, katılan merkezlerin bazılarında karbapenemlere direnç oranlarının %80 gibi yüksek değerlerde saptandığı gözlenmiştir. Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada da %75 oranında karbapenem direnci saptanmıştır. Bunun

nedeni olarak yoğun bakım ünitelerimizde izole edilen *Acinetobacter spp*' nin klonal olarak birbirleriyle ilişkili suşlar olabileceği düşünülmektedir ve moleküler tiplendirme yöntemleriyle bu ilişkiyi kesin olarak tespit etmek mümkün olabilir (12-13,38,40). Çin' de 12 farklı hastanenin katıldığı MARS (The Military Antimicrobial Resistance Surveillance) sürveyans çalışmasında da karbapenemlere çok yüksek oranda direnç saptanmıştır(%75 -100) (41). İtalya' da bir yoğun bakım ünitesindeki *Acinetobacter baumannii* salgını sırasında yapılan çalışmada ise tüm izolatlar karbapenemlere dirençli bulunmuştur (42). Kolistin ve tigesiklin de çoğul antibiyotik dirençli ve pan drug resistant *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilecek sonuçları yüz güldürücü alternatiflerdir. Ancak ne yazık ki bunlara karşı da direnç bildirilmiştir. Direnç oranları bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir (43). Bazı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda %2-3 oranlarında kolistine dirençli suşlarla karşılaşmıştır. Yakın zamanda Almanya'da yapılan bir sürveyans çalışmasında kolistin direnç oranı %2.8 iken, tigesiklin direnç oranı %6 bulunmuştur (39). Türkiye' de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise kolistine %5 oranında direnç saptanırken, tigesikline %16 oranında direnç saptanmıştır (13).

2.5 ACİNETOBACTER ENFEKSİYONLARI

Acinetobacter türleri dünyadaki en önemli nozokomiyal patojenler arasında yer almaktadır. *Acinetobacter* türleri arasında en sık ve en ciddi klinik tablolara neden olan etken *A. baumannii*' dir (5). SBİ *Acinetobacter* enfeksiyonları hakkındaki bilgilerin çoğu salgın araştırmalarına dayanmaktadır. Mortalitesi ve morbiditesi giderek artan enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *A. baumannii*' nin neden olduğu enfeksiyonlar daha çok yoğun bakım ünitelerindeki zayıf düşmüş hastalarda görülme eğilimindedir. Uzun süreli bakım merkezlerinde, özellikle de ventilatöre bağlı hastaların bakımının yapıldığı merkezlerde bulunan hastalarda risk yüksektir (44). *A. baumannii* hemen tüm organlarda süperatif enfeksiyonlara neden olabilirler. Çoğunlukla ventilatörle ilişkili pnömoni ve bununla birlikte kan dolaşımı enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, intrakranial enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi diğer enfeksiyonlara neden olmaktadır (4).

Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonlarında bu türlerin gerçek sıklığını değerlendirmek zordur. Çünkü sıklıkla kolonize olan bu türler uygun olmayan antibiyotik kullanımının da nedeni olmaktadır. SENTRY çalışmasına göre 1997-2000 arasında 14 Avrupa ülkesinden gelen veriler, hastanede kan dolaşımı enfeksiyonlarından en sık izole edilen 10 etken arasında *Acinetobacter* türlerini de göstermektedir (2,39).

2.5.1 Solunum Yolu Enfeksiyonları

Acinetobacter enfeksiyonlarının en sık lokalizasyonu ve en önemli kolonizasyon yeri solunum yollarıdır (45). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen trakeostomili hastaların da % 45'inde kolonizasyon saptanmaktadır (7).

Acinetobacter türlerinin sağlıklı çocuklarda toplumdan kazanılmış bronşiyolit ve trakeobronşitin sebebi olduğu rapor edilmiştir. Trakeobronşit kompromize erişkinlerde de görülebilir. Yetişkinlerde toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömonisi genellikle hasta savunmasının azaldığı (alkolizm, diabetes mellitus, renal yetmezlik, altta yatan pulmoner yetmezlik vb.) durumlarda görülür(4). Toplum kaynaklı akciğer apseleri de rapor edilmiştir (46).

Yoğun bakım ünitelerinde hastane kökenli *Acinetobacter* nedenli akciğer enfeksiyonu salgınları tanımlanmaktadır ve *Acinetobacter* türlerinin VİP görülmesinde oynadığı rol artmaktadır (34). *Acinetobacter* kökenleriyle meydana gelen hastane kaynaklı pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde VİP'leri %29.2'sinde görüldükleri ve en sık karşılaşılan etken haline geldikleri tespit edilmiştir (3).

Yoğun bakım ünitesinde yatış, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, komorbid hastalık varlığı, immünsupresif tedavi, cerrahi, antibiyotik kullanımı, endotrakeal tüp ve gastrik tüp gibi invazif alet varlığı, solunum ekipmanının tipi ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü *Acinetobacter* ile alt solunum yollarının

kolonizasyonunu veya pnömoni riskini arttıran faktörler olarak tanımlanmıştır (47-49).

2.5.2 Bakteriyemi

Bakteriyemi, *Acinetobacter* enfeksiyonu sırasında sık görülen mortalitesi yüksek bir tablodur. Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık (%23.2) nedeni oldukları tespit edilmiştir (3).

Gerçek *Acinetobacter* bakteriyemisini yanlış kan alma tekniğinden kaynaklanan yalancı bakteriyemiden ayırmak bazen güç olabilmektedir. Bu mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemi, sıklıkla pnömoni ve damar içi kateter kullanımı ve daha az sıklıkla üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve abdominal enfeksiyonlardan sonra gelişen enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir (4).

Yetişkin hastalarda *A. baumannii* en yaygın *Acinetobacter* türü olarak görülmektedir. Yetişkinlerde en büyük grubu immün sistemi baskılanmış yaşlı hastalar oluşturur. Malignensiler, uzun dönem ventilatör desteği, travma, yanık, cerrahi operasyon öyküsü ve uygunsuz antibiyotik kullanımı en yaygın predispozan faktörler olarak bildirilmektedir (22,49).

2.5.3 Menenjit

A. baumannii toplumdan kazanılmış menenjitlerin nadir nedenleri arasında bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda özellikle nöroşirürjik işlemleri veya kafa travmasını takiben sekonder nazokomiyal menenjit vakaları baskın form olarak görülmektedir. Hastaların çoğunu yetişkin erkekler ve lomber müdahale geçirmiş (miyelografi, ventrikülografi ve diğer nörosirürjik müdahaleler) hastalar oluşturmaktadır (50,51). Uzamış ameliyat süresi, birlikte kesi enfeksiyonu, serebrospinal fistül, uzamış external ventriküler drenaj ve yoğun antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (52).

2.5.4 Üriner Sistem Enfeksiyonları

A. baumannii izolatlarının neden olduğu nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları seyrekdir. Genellikle immün sistemi baskılanmış, yaşlı, sürekli üriner kateteri olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu gelişen hastaların %80'i erkektir. Bununla birlikte üriner kateterli hastalardan *Acinetobacter* türleri izole edildiğinde enfeksiyon/kolonizasyon ayrımı yapılması gerekmektedir (22).

Son 20 yılda *Acinetobacter* kökenlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmektedir. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında *Acinetobacter* kökenlerinin görülme oranı %7,5 olarak rapor edilmiştir (3).

2.5.5 Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Travmatik yaralar, yanıklar, postoperatif inzisyonlar, damar içi kateter uygulamaları ve bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda kolaylıkla kolonize olabilir veya enfeksiyona yol açabilirler. Bu durum Vietnam ve Irak savaşlarında yaralanan askerlerin ekstremitelerinde gösterilmiştir. Damar içi kateter giriş yerinde *Acinetobacter* kaynaklı sellülit gelişebilir ve kateterin uzaklaştırılmasıyla enfeksiyon kendiliğinden iyileşebilmektedir. Yumuşak dokuda sıklıkla polimikrobiyal yapının bir komponenti olabilir. Nekrotizan fasiitte *Streptococcus pyogenes*'le birlikte sinerjistik olduğu tanımlanmıştır (4,53-55).

2.5.6 Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter enfeksiyonu vücudun çeşitli bölgelerinde oluşabilir. Konjonktivit, endoftalmit, yumuşak lens kontaminasyonu sonucunda korneal ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir. *A. baumannii* doğal ve prostetik kapak endokarditinde tanımlanmıştır. Osteomyelit, septik artrit, pankreatik ve karaciğer abselerinden de rapor edilmiştir (4,56). Ayrıca periton diyalizi, perkutan transhepatik kolanjiografi, perkutan safra drenajı sonrası enfeksiyon gelişen olgular bildirilmiştir (19,57).

2.6 MORTALİTE VE MORBİDİTE

Mortalite, enfeksiyon bölgesine ve prognostik etmenlere bağlıdır. En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastalarda gelişen pnömonilerde görülmektedir. Hastane kökenli *Acinetobacter* pnömonisi için kaba mortalite oranının ventilatör ilişkili olanlarda daha yüksek (%46.6) olduğu bildirilmektedir (48). *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı mortalite oranı %17-46 arasında bildirilmiştir. *Acinetobacter* bakteriyemisi tek patojenli veya polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde görülebilir. Polimikrobiyal bakteriyemilerde mortalite oranı artmakta olup, *A. baumannii*'ye bağlı bakteriyemilerde diğer türlere göre klinik tablo daha ağır seyreder. Septik şok, bakteriyemili hastaların %30'unda görülebilmektedir (4). *Acinetobacter* menenjitlerinde ise oldukça yüksek (%72.7) mortalite oranları bildirilmektedir(58). Prognoz enfeksiyon tipi ile ilişkili görülmektedir ve diğer Gram negatif veya Gram pozitif bakterilerin neden olduğu tablolardan daha kötü seyretmektedir (44).

2.7 ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ TANIMLAMALARI

A. baumannii suşlarına bağlı enfeksiyonlarda direnç oranları giderek artmakta ve bu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonları 1970'li yıllarda ampisilin, ikinci jenerasyon sefalosporinler, minosiklin, kolistin veya gentamisin gibi antimikrobiyallerle kolaylıkla tedavi edilebiliyordu. 1980'li yıllardan bu yana hastane enfeksiyonlarında çoğul dirençli etken olarak izole edilmeye başlandı(59). 1980 ile 1990 yılları arasında multi drug resistant *A. baumannii* (MDR-AB) görülürken karbapenem resistant *A. baumannii* (CR-AB) insidansının artmasını takiben son yıllarda pan drug resistant (PDR) *A. baumannii* ve extreme drug resistance (XDR) görülmeye başlandı (14,15,60,61).

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının direnç mekanizmaları ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında antimikrobiyal direnci tanımlamak için 'multi drug resistant (MDR)', 'pan drug resistant (PDR)', 'extreme drug resistant (XDR)' ve 'extensive drug resistant (XDR)' gibi çeşitli terimler kullanılmaktadır. Ancak MDR, PDR ve

XDR *Acinetobacter baumannii* terimleri ile ilgili, kabul görmüş ulusal standart bir tanım yoktur ve tıbbi literatürlerde farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Farklı bölgelerde dirençli izolat oranlarındaki değişiklikler ve aynı zamanda yeni potent antimikrobiyal ajanların kullanıma girmesiyle direnç tanımlamaları sürekli değişmektedir. Bu klinisyenler ve araştırmacılar arasında bir dizi kargaşaya sebep olabilecek önemli bir sorundur. Tüm dünyada kabul görmüş tek tip bir tanımlama olması gerektiği düşünülmektedir (62).

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda MDR terimi, kinolon, sefalosporin ve karbapenem gibi antibiyotik sınıflarından üçüne veya daha fazlasına direnç; PDR terimi kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere direnç ve XDR terimi ise tüm mevcut antimikrobiyal ajanlara direnç şeklinde tanımlanmıştır (14,15,63,64). Ancak bazı yazarlara göre ‘Pan’ terimi Yunan dilinde her şey, hepsi veya tüm kelimeleri ile aynı anlamlarda kullanılmakta ve aynı şekilde bu İngilizce dahil diğer dillerde de aynı anlamda kullanılmaktadır. Bu nedenle ‘extreme’ teriminin pan terimi ile aynı anlamda kullanılmaması gerektiği düşünülmüş ve direnç tanımlamalarına ‘extensive drug resistance (XDR)’ diye yeni bir terim ilave edilmiştir. Extensive drug resistance (XDR)’ terimi bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç ve PDR terimi ise mevcut tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamalarla ilgili olarak çok çeşitli varyasyonlar da bulunmaktadır (65).

2.8 ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Antibiyotik direnci; bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmesi ya da antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanır (59). Antibiyotik direnci hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında antibiyotik kullanma alışkanlıkları, antibiyotik kontrol politikaları ve çevresel faktörlerin etkisiyle farklılık gösterebilmektedir (7,17).

Acinetobacter enfeksiyonlarında yıllar içinde giderek artan oranlarda görülen antibiyotik direnci nedeniyle tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır.

1970'li yıllarda nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları ampisilin, gentamisin, kloramfenikol ve nalidiksik asit gibi sık kullanılan antimikrobial ajanlara duyarlı bulunmuş, ancak zaman içerisinde *A. baumannii* kompleksine ait klinik izolatların direnç oranlarında artış gözlenmiştir (66).

Acinetobacter suşlarının antimikrobiyallere bilinen direnç mekanizmaları: enzim üretimi (sefalosporinaz ve karbapenemazlar gibi beta laktamazlar, aminoglikozit modifiye eden enzimler), antibiyotik hedef bölge değişiklikleri (penisilin bağlayıcı proteinler, Topoizomerazlar, DNA giraz), hücre duvar kanallarındaki dış membran porinlerindeki değişiklikler ve eflüks pompasıdır (4,20,67).

2.8.1 Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter türlerinde karbapenemleri de içeren beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması ya kromozom ya da plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretiminin sonucudur. Bunlara ilave olarak beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi, penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler ve eflüks pompasının aktive olması sonucu da direnç oluşabilir (5).

Beta-laktamazlar doğal ve kazanılmış olarak ikiye ayrılabilir. Doğal beta-laktamazlar türün temel özelliği olup, cins ya da türün tüm suşlarında bulunup dikey yolla aktarılabilirler. *A.baumannii* kompleksine ait doğal beta-laktamazlar izolatların neredeyse tamamında tanımlanmış olan OXA-51 benzeri beta-laktamazlar ve ampC-tipi sefalosporinazlardır. Sınıf D oksasilinazlardan biri olan OXA-51 enzim kümesi üyelerinin OXA-tipi enzimlerle kombine olarak bulunduğu ve belirli şartlar altında karbapenem direncinde en azından sinerjik rolü olabileceği öne sürülmüştür (66,68-70). AmpC β -laktamazlar, tüm *A.baumannii*'ye özgü, kromozom olarak kodlanmış sefalosporinazlardır. Genelde bu tür β -laktamazlar, klinik olarak fark edilebilir dirence neden olmayan düşük düzeyde bir salgılanmaya sahiptir. Bununla birlikte, *AmpC* geninin yanında bir promotör insersiyon dizisi olan ISAbal'in eklenmesi, betalaktamazların üretimini

artırarak, sefotaksim ve seftazidim gibi geniş spektrumlu bileşiklere yüksek düzeyde dirence neden olur (11,66).

Yeni tanımlanan sınıf C enzimler günümüzde *Acinetobacter* kökenli sefalosporinazlar olarak adlandırılırlar (*Acinetobacter*-Derived Cephalosporinase (ADCs)) ve yeni yapılan çalışmalarda yedi adet ADC AmpC geni tanımlanmıştır (71).

Acinetobacter türlerindeki plazmid aracılı kazanılmış beta-laktamazlar ilk önce TEM, takiben de SHV enzimlerinin gösterilmesiyle gündeme gelmiştir. Ampisilin, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinlere direnç bu enzimlerin varlığına atfedilmiş, ancak bunların geniş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenemlere karşı aktif olmadığı vurgulanmıştır. Bu enzimlerle ilgili yapılan ilk çalışmalarda Türkiye'den PER-1, Fransa'dan VEB-1, Çin'den SHV-12 ve Japonya'dan CTX-M tipi enzimler bildirilmiştir (72-75).

Karbapenemler çoğu beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilmezler. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem ve yeni kuşak sefalosporinleri hidrolize eden metallo-beta-laktamazlar tanımlanmıştır (IMP, VIM). Bu enzimler plazmidlerce kodlanan sınıf B beta-laktamazlardır. Halen tanınmış altı grup kazanılmış MBL vardır (IMP, VIM, SIM, SPM, GIM ve GSO). Bunlardan IMP, VIM, SIM ve GSO *Acinetobacter* türlerinin klinik izolatlarında bildirilmiştir. Günümüzde *A.baumannii*'de üç farklı filogruba ait altı IMP varyantı (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8 ve IMP-11) saptanmıştır. Şu ana kadar *A.baumannii*'de VIM enzimleri oldukça nadir olarak saptanmıştır. Sadece Güney Kore'den VIM-2, Yunanistan'dan da VIM-1 bildirimleri yapılmıştır. SIM'de VIM gibi nadir olup sadece Kore'deki *A.baumannii* klinik izolatlarında bildirilmiştir (5,76).

Bununla birlikte oksasilinazları içeren karbapenem hidrolize eden beta-laktamazlar (karbapenemazlar) *A. baumannii*'de karbapenem direncinin ortaya çıkmasına önemli bir katkıda bulunmaktadır. Bu enzimler Ambler sınıf D'de yer almakta ve karbapenemleri hidrolize etmektedir. OXA-23, *A. baumannii*'de bu

enzimlerin tanımlanan ilk temsilcisidir. Diğer bir tanımlanan karbapenemaz ise ilk olarak Fransa’da saptanan OXA-58’dir. Bu enzimler tüm dünyada farklı coğrafi bölgelerde saptanmıştır (5,38,68,77-79).

Beta-laktam gibi küçük hidrofilik moleküller, bakteri içine dış membran porin proteinleri yoluyla girer. Porin proteinlerinde değişim ile hücre geçirgenliğinde azalma, antibiyotiklere direnç gelişiminde rol oynamaktadır. İmipenem ve meropenem direnci CarO adı verilen ısıyla değişebilen 25-29 kDa’luk OMP kaybı ile de ilişkilendirilmiştir.(11,80) PBP sayısında azalma, kromozomal mutasyonlar sonucu PBP’lerin antibiyotiklere afinitelerinin azalması ve beta- laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP’lerin sentezlenmesi ile antibiyotiklere direnç gelişebilir (7).

Esas görevi sitoplazmik zarı bozabilecek kimyasalları dışarı atmak olan efluks pompaları antimikrobiyal ajanların etkilerinin azaltılmasına ya da etkisizleştirilmesine neden olarak direnç gelişiminde rol oynamaktadır. *A. baumannii*’de *adeABC* efluks pompaları tanımlanmış ve aminoglikozidlere dirençteki rolü ve kloramfenikol, florokinolonlar, trimetoprim ve sefotaksime azalmış duyarlılıkla ilişkisi açıkça ortaya konmuştur (5,7). Ayrıca *adeA*, *adeB* ve *adeC* genlerinin sıklıkla bulunduğu; *adeS* ve *adeR* genleri ile de birliktelik gösterdikleri ifade edilmiştir. *Acinetobacter* izolatlarında direnç nodülasyon bölünme ailesine ait efluks sistemi olan *adeDE* de saptanmıştır. Bu gendeki aktivasyonun amikasin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, meropenem, rifampisin ve tetrasikline azalmış duyarlılık ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (81-82).

2.8.2 Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları

1990’a kadar kinolonlar *Acinetobacter* türlerine karşı oldukça iyi aktivite göstermişler, ancak daha sonra klinik izolatlar bu antibiyotiklere hızla direnç geliştirmişlerdir. DNA giraz ve topoizomeras IV enzimlerinin alt birimlerindeki değişiklikler kinolon direncine yol açmaktadır. Değişikliğin *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. *GyrA* mutasyonu tek başına orta düzeyde bir direnç sağlarken, *gyrA* ile birlikte *parC* mutasyonu yüksek

düzyey direnç sağlamaktadır. Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile kinolonların hücre içinde azalmasına neden olarak bakterinin duyarlılığında azalma olmaktadır (20,22,66).

2.8.3 Aminoglikozidlere Bağlı Direnç Mekanizması

Acinetobacter türlerinde aminoglikozid direnci çoğunlukla aminoglikozid modifiye edici enzimlerin (asetiltransferaz, adenil-transferaz ve fosfotransferaz) üretiminden kaynaklanır. Aminoglikozid direncinin diğer mekanizmalarının, hedef ribozomal protein değişiklikleri ve aminoglikozidlerin hücre içine taşınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20,67).

2.8.4 Polimiksinlere karşı Direnç Mekanizması

MDR *A. baumannii*'nin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak kullanımı artan polimiksin B ve polimiksin E(kolistin), ilk olarak 1947'de izole edilen peptit antibiyotiktir. 1950-1980 arası kullanılmış ve 1980'lerde gelişen nefrotoksisite, nöromüsküler blokaj ve nörotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça azalmış ve 2000'li yıllara gelinceye kadar sadece kistik fibroz hastalarında çoklu dirençli Gram negatif basillerle oluşun akciğer enfeksiyonları ile sınırlanmıştır. Son yıllarda çoklu dirençli *A.baumannii*, *P. aeruginosa* veya *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* enfeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır (95). Fakat *A. baumannii*'de kolistine direnç yakın dönemde rapor edilmiştir. *A. baumannii*'nin lipopolisakkaritindeki modifikasyon kolistin direncindeki en önemli mekanizmadır. Bununla birlikte hücre duvar kanallarındaki dış membran porinlerindeki değişiklikler ve eflüks pompası direnç gelişimine neden olan diğer mekanizmalardır. Dirence neden olabilecek enzimatik mekanizmalar henüz rapor edilmemiş olmasına rağmen *Bacillus polimyxa* türlerinin kolistinaz enzimi ürettiği bilinmektedir (5,84). Bazı raporlarda *Acinetobacter* türleri arasında kolistin için heteroresistans tanımlanmıştır. İnvitro verilere göre heteroresistans kolistin dozu ile ilişkilidir. Heteroresistans gelişimi kolistin tedavisi sırasında tedavi başarısızlığına neden

olabilir. Kolistin ile monoterapi, kolistinin uygunsuz dozlarda ve uzun süreli kullanımını risk faktörleri olarak tarif edilmiştir (85-87).

2.8.5 Tetrasiklin ve Tigesiklin Direnci

Tetrasiklinlere karşı direnç gelişiminde iki önemli mekanizma; genetik olarak aktarılabilen tetrasiklin direnç genlerinin (TetA ve TetB) antibiyotiği dışarı atan efluks pompası proteinlerinin yapımının sağlanması ve ribozomal korunmadır. Glisilsiklin grubu yeni bir ajan olan tigesiklin geniş spektrumlu ve ribozomlar üzerine tetrasiklinlerle aynı bağlanma bölgesine sahip olmasına rağmen tetrasiklinler için sözü edilen direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir. Tigesiklin de tetrasiklinler gibi ribozomlardaki bağlanma noktasına bağlanır. Ancak tigesiklin bu bağlanma bölgesine tetrasiklinden beş kat daha kuvvetli bağlanır. Bu kuvvetli bağlanma, bakteri ribozomlarında tetrasiklin bağlanmasını engelleyen Tet(M) proteininin neden olduğu ribozomal korunmadan tigesiklinlerin etkilenmemesini sağlamaktadır. Diğer bir direnç mekanizması olan efluks pompası için de tigesiklin zayıf substrat özelliği göstermektedir (88).

Tigesiklin, başlıca çoklu ilaca dirençli suşlar olmak üzere *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için yeni umut veren ve klinik kullanıma en son giren antimikrobiyal ajanlardan biridir. Klinik kullanımda çok uzun süredir bulunmadığı için söz konusu direncin kaynağı hakkında henüz bir bilgi bulunmamaktadır. Mutasyonlarla oluşacak yeni efluks pompaları ve ribozomal korunma genleri direnç gelişimini sağlayabilir. Tüm antimikrobiklerde olduğu gibi tigesiklinin tedavide artan oranlarda yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla bu antibiyotiğe dirençli bakteri gelişimi söz konusu olabilir (89-90). Ülkemizde yapılan bir çalışmada suşların yarısının imipenem dirençli olduğu; imipeneme duyarlı suşlarda 12, dirençli suşlarda ise 6 tigesiklin direnci saptanmıştır. Bu direnç oranları bakımından iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamış olsa da, imipenem dirençli suşlarda tigesiklin duyarlılığının daha yüksek oranda görülme eğilimi dikkat çekmiştir (91).

2.8.6 Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Rifampisin bazen *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlarda tedavi kombinasyonunun bir üyesi olarak kullanılır. *Acinetobacter* türlerinde yüksek düzeyde rifampisin direnci, diğer Gram negatif bakterilerde görülenlerle benzer, kromozomal olarak ribozomal polimeraz subünitinde lokalize *rpoB* geninde spontan mutasyon nedeniyle oluşur. Ancak *Acinetobacter* izolatlarında integron yerleşimli gen kasetinde (rifampisin ADP-riboziltransferaz enzimini kodlayan) *arr-2* geninin varlığı da tanımlanmıştır. *arr-2* gen kaseti rifampisin direncinin major etkileyicisi gibi görünmekte, *arr-2* pozitif izolatlarda rifampisin için yüksek MİK değeri ve disk difüzyonla azalmış inhibisyon zonu (<14 mm) saptanırken *arr-2* negatif izolatlarda durumun tam tersine olduğu gözlenmektedir (92,93).

Acinetobacter türleri düşük düzeylerde trimetoprim direnci gösterirler. Ancak yüksek düzeylerde direnç plazmid DNA'sı tarafından taşınan dihidrofolat redüktaz kodlayan genin kazanılması ile ilişkilidir. Benzer şekilde *Acinetobacter* türlerinde kloramfenikol direnç genleri, özellikle konakçı kromozomuna entegre olmuş Tn21 ailesine ait transpozonlarla ilişkilidir. *Acinetobacter* türlerinde bulunan, çoğunluğu stabil olmayan bakteriyel plazmidler hastane ortamında yüksek antibiyotik baskısı altında plazmid bulunmayan *Acinetobacter* türleri tarafından kazanılabilir ve direnç gen kasetlerinden *Acinetobacter* genomuna aktarım söz konusu olabilir (22,94).

2.9 ACİNETOBACTER ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının tedavisinde genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler, β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenem grubu antibiyotikler ve kombinasyonla veya tek başına aminoglikozitler kullanılır (44). Ancak *A. baumannii*, antimikrobiyal direncin hızla geliştiği bir bakteridir. Ciddi nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları, özellikle hasta sirkülasyonu ve antimikrobiyal kullanımı yüksek olan yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların

tedavisinde sıkıntılar yaratmaktadır. Karbapenemler, sulbaktam, kolistin ve tigesiklin en etkili antibiyotiklerdir (95).

Karbapenemler tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu gruptur. Gram negatif çomaklar ve koklar, Gram pozitif koklar ve anaeroplara üzerine etkilidirler. Ortak bir karbapenem molekülü içeren yarı sentetik beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Karbapenemlerin kimyasal yapıları ile etkinlikleri arasında sıkı bir ilişki vardır. 6-trans-hidroksimetil gruplarının varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler diğer beta-laktamlar gibi hücre duvar sentezini inhibe ederler ve bu özelliklerini PBP'ler ile kovalanarak bağlanarak yaparlar. İmipenem ve meropenemden sonra üç yeni üye daha ruhsatlandırılarak klinik kullanıma verilmiştir. Bunlar ertapenem, doripenem ve faropenemdir (96). Ancak son yıllarda nozokomiyal salgınlar nedeni ile bu antimikrobiklerin yaygın kullanımına bağlı direnç oranları artış göstermiştir.

Tigesiklin aerobik gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik patojenlere karşı etkinlik gösterir. Ayrıca tigesiklin karbapenem üreten *Acinetobacter* suşlarına karşı etkili bulunmuştur. Tigesiklin yapıca tetrasiklinlere benzer; merkezde dört-halkalı karboksilik iskelete sahiptir ve D-9 pozisyonunda modifiye glikamido grubu bulundurur. Minosiklinin 9-t-butilglikamido derivativesidir. Tigesiklin de tetrasiklinler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt ünitlerine bağlanarak protein sentezini elongasyon basamağında inhibe ederler. Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için Tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklinlere göre beş kat daha güçlü olarak bağlanır. Yapılan klinik çalışmalarda komplike deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin monoterapisi etkili bulunmuştur (97).

Polimiksinler kimyasal olarak beş farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır. Kolistin, LPS moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya ve oluşan permeabilite bozukluğu bakterinin ölümüne neden olur. Kolistin

konsantrasyona bağımlı olarak etki göstermektedir. Ek olarak kolistin güçlü endotoksin aktivitesiyle direkt antibakteriyel etki de gösterir. Kolistin Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit tabakasının lipit A parçasına bağlanır ve nötralize eder. Ticari olarak kolistin iki formu mevcuttur. Bunlar kolistin sülfat ve kolistimetat sodyumdur (diğer isimleri; kolistin metansulfat, pentasodyum kolistimetansulfat veya kolistin sulfonil metat). Kolistimetat sodyum kolistin sülfata göre daha az etkili ve daha az toksiktir. Kolistin sülfat barsak dekontaminasyonu için oral, bakteriyel cilt enfeksiyonları için topikal olarak kullanılır. Kolistimetat sodyumun parenteral kullanım için ticari formu mevcuttur ve intravenöz, intramüsküler ve nebulizasyon şeklinde uygulanabilir. Son yıllarda çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin kullanılmaktadır (83).

Sulbaktam penisilanik asit sülfon olarak adlandırılan, yapısal, kimyasal ve farmakokinetik özellikleri aminopenisilinlere benzeyen yarı-sentetik bir beta-laktam molekülüdür. Sulbaktamı diğer moleküllerden ayırt eden bir özelliği sefalosporinlerin çoğunun çok az aktivite gösterdiği veya hiç aktivite göstermediği *Bacteroides fragilis* ve *Acinetobacter* türlerine karşı, bu mikroorganizmalarda PBP-2'ye bağlanarak intrensek antibakteriyel aktivite ile doğrudan antimikrobiyal etkide bulunmasıdır (7).

Dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Kombine antibiyotik kullanımı özellikle hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların tedavisinde, dirençli suşlara karşı sinerjistik etki sağlanmasında, ilaçların doza bağlı toksisitesinin azaltılmasında ve polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde prognozu etkileyen olumlu bir faktör olarak değerlendirilmektedir (98). En sık kullanılan kombinasyonlar, düşük direnç oranları ve in vitro sinerji göstermesinden dolayı imipenem + amikasinidir. Seftazidim + aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonu da etkili olabilir. İmipenem + siprofloksasin kombinasyonunun in vitro ve in vivo aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu *A. baumannii*'ye

oldukça etkilidir. Çoklu dirençli *A. baumannii* için yapılan invitro çalışmalarda polimiksin B veya kolistin+imipenem, veya rifampin veya azitromisin; kolistin+imipenem+rifampisin; rifampin+azitromisin; sulbaktam+rifampin veya azitromisin veya kinolon kombinasyonlarının artmış etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Klinik çalışmalarda ise polimiksin B veya kolistinin; karbapenem, aminoglikozid, kinolon veya florokinolonu içeren antibiyotiklerden biri veya daha fazlası ile kombinasyonları ile tedavi edilmiş olgular bildirilmiştir. Kombine kullanımın etkilerinin değerlendirilmesinde polimiksinlerin etkisi imipenemin aktivitesini değiştiren dış membran permeabilitesini artırma ile ilişkili bulunmuştur. Sulbaktamın tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyonu özellikle *A.baumannii*'nin penisilin bağlayıcı proteinlere tutunma etkisindedir. Rifampin ve makrolidlerin multidrug rezistan patojenlere karşı olan etkisi relatif olarak bilinmemektedir (99). Son yıllarda geliştirilen bir gliklisiklin türevidir olan tigesiklin in-vitro çalışmalarda oldukça duyarlı bulunmakta ve tedavide yeni bir seçenektir. Çok çeşitli kombinasyonlarının dirençli enfeksiyonların tedavisinde invitro başarılı olabildiği gösterilmiştir. Klinik kullanım konusunda ise yeterli veri bulunmamakla birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada tigesiklin içeren kombinasyon tedavisi ile başarıyla tedavi edilen olgular bildirilmiştir (100-102).

3.MATERYAL VE METOT

Çalışmaya pan drug resistant (PDR) *A. baumannii* suşları alındı. Kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere dirençli olan *Acinetobacterler* PDR olarak kabul edildi.(14-15) Çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması şeklinde planlandı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.07.2005-01.03.2012 tarihleri arasında yatarak tedavi gören; hastaneye yattıktan 48 saatten sonra *A. baumannii* nedeni SBI enfeksiyon tanımlanan hastalar vaka ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.1 HASTA POPÜLASYONU

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 426 yatak kapasiteli tüm branşlarda hizmet veren üçüncü basamak sağlık kuruluşudur. Hastane bünyesinde çalışmaya alınan 4 dahili (İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Nöroloji ve Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi), 4 cerrahi (Kalp Damar Cerrahisi, Genel Cerrahi, Reanimasyon ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi) olmak üzere toplam 8 Yoğun Bakım Ünitesi'nde 37 yatak sayısı ile yoğun bakım hizmeti verilmektedir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalar Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından aktif sürveyans yöntemi ile izlenmektedir. Günlük sürveyans, hastalar yoğun bakım ünitesi'nden taburcu edilene veya eksitus olana kadar devam etmektedir ve hasta bilgileri sürveyans takip formuna kaydedilmektedir. Sürveyans takip formunda hastanın; adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, yatış tarihi, yattığı bölüm, klinik tanı, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, geçirdiği operasyonlar, yapılan girişimler, aldığı hastane enfeksiyonları tanımları, kullanılan antibiyotikler, üreyen etkenler ve antibiyotiklere duyarlılıkları yer almaktadır.

3.2.TANIMLAR

Çalışmamızda; hastane kaynaklı enfeksiyon tanımları Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre yapıldı (103).

Çalışma süresi içerisinde hastanede yatan ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalardan enfeksiyon etkeni olarak PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular vaka grubu, PDR olmayan (non-PDR) *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

3.3 VERİ TOPLAMA

Hastaların Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden dosyaları incelendi. Buna göre 01.07.2005-01.03.2012 tarihleri arasında yatan, steril bölge kültüründe *A. baumannii* üremesi olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaşın üzerindeki yetişkin hastalar dahil edildi. Her hastadaki *A. baumannii* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon değerlendirmeye alındı. Birden fazla enfeksiyon epizodu gözlenen olgularda tek epizod çalışmaya alındı.

Acinetobacter izole edilen her iki hasta grubunda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, üremeden önceki hastanede yatış süreleri, hangi üniteye tedavi gördüğü (dahili yoğun bakım ünitesi, cerrahi yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım dışı), cerrahi girişim varlığı, altta yatan sistemik hastalık varlığı, invazif tıbbi girişimler (santral venöz kateter, üriner kateter, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, toraks tüpü, kolostomi), etken saptanmadan önce en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanımının varlığı ve antibiyotik çeşitliliği, enfeksiyon tipi, izolatan hangi dokudan izole edildiği, antibiyotik duyarlılığı ve mortalite varlığı kayıt edildi. Enfeksiyonla ilişkili mortalite, enfeksiyonun “*planlanan standart tedavi süresi içinde gerçekleşen mortalite*” olarak tanımlandı. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular ile non-PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular risk faktörleri yönünden karşılaştırıldı.

3.4 MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

Bakteri tanımlamaları Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2006 yılında API 20NE (Biomerieux, Fransa), 2007-2008 yıllarında Phoenix (Becton Dickinson, Amerika), 2009 yılında Microscan (Dade Behring, Amerika), 2010-2011-2012 yıllarında VITEC 2 (BioMerieux, Fransa) ile yapıldı. Bu tanımlamalarla rapor edilen veriler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden elde edildi.

3.5 İSTATİSTİK

PDR ve non-PDR *A. baumannii* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon saptanan hastaların tüm verileri SPSS 18.0 for Windows analiz programına kaydedildi. PDR *Acinetobacter* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişen vakaların özellikleri ile non-PDR *Acinetobacter* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon gelişen kontrol grubunun özellikleri; ikili değişkenler için ki-kare, devamlı değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.SONUÇLAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.07.2005–01.03.2012 tarihleri arasında enfeksiyon oranları incelendiğinde *A. baumannii*' ye bağlı nozokomiyal pnömoni %21.8, kan dolaşım enfeksiyonu %12.7, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu % 6.5, cerrahi alan enfeksiyonu %7.8 oranında saptandı. Bu tarihler arasında *Acinetobacter* enfeksiyonu tanımlanan 290 hastada tekrarlayan enfeksiyon epizotları değerlendirme dışı bırakılarak izole edilen 290 suş değerlendirmeye alındı. Bunlardan 145'i PDR ve 145'i non-PDR *A. baumannii* vakalarından oluşan iki farklı grup oluşturuldu.

PDR ve non-PDR gruplarda izole edilen *Acinetobacter*lerin yıllara göre dağılımı Şekil-1' de verildi.



Şekil-1 *Acinetobacter* izolatlarının yıllara göre dağılımı

A. baumannii izole edilen 290 hastadan 197 (%67,9)'si erkek, 93 (%32,1)'ü kadındı. Non-PDR gruptaki 145 hastanın 95 (%65,5)'i erkek, 50

(%34,5)'si kadındı. PDR gruptaki 145 hastanın 102 (%70,3)'si erkek, 43 (%29,7)'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması $61,0 \pm 18,3$ idi. Non-PDR gruptaki yaş ortalaması $59,1 \pm 19,1$, PDR gruptaki yaş ortalaması ise $62,9 \pm 17,3$ bulundu.

Hastanede kalış süreleri incelendiğinde *A. baumannii* izolasyonuna kadar geçen süre toplam hasta grubunda ortalama $26,1 \pm 21,4$ gündü (Non-PDR grupta ortalama $24,0 \pm 19,3$ ve PDR grupta $28,2 \pm 23,0$ gün). Hastanede kalış süresi ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki saptandı ($p=0,031$).

A. baumannii'nin etken olduğu SBİ enfeksiyonların ünitelere göre dağılımı incelendiğinde, 67 (%23,1)'si dahili yoğun bakım ünitelerinde, 158 (%54,5)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 65 (%22,4)'i yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. Kontrol grubundaki non-PDR enfeksiyonların 21 (%14,5)'i dahili yoğun bakım ünitelerinde, 90 (%62,1)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 34 (%23,4)'ü yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. PDR *A. baumannii* vaka grubundaki enfeksiyonların 46 (%31,7)'si dahili yoğun bakım ünitelerinde, 68 (%46,9)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 31 (%21,4)'i yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. Dahili yoğun bakım ünitelerinde yatış ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu ($p=0,00$).

Non-PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptaki hastaların 78 (%53,8)'ine, PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptakilerin ise 70 (%48,3)'inde cerrahi girişim saptandı.

Genel özelliklerin tek değişkenli analizi Tablo-II' de verildi.

Tablo-II Genel Özelliklerin Tek Değişkenli Analizi

Risk Faktörü	PDR (%)	Non-PDR (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Kadın	43 (%29,7)	50 (%65,5)		0,378
Erkek	102 (%70,3)	95 (%34,5)		0,378
Yaş Ortalaması (Yıl)	62,9 ± 17,3*	59,1 ± 19,1*		0,110
Hastanede Kalış Süresi Ortalaması (Yıl)	28,2 ± 23,2*	24,0 ± 19,3*		0,031
Dahili Yoğun Bakımda Yatış	46 (% 31,7)	21 (%14,5)	2,74(1,53-4,89)	0,001
Cerrahi Yoğun Bakımda Yatış	68 (% 46,9)	90 (% 62,1)	0,54(0,33-0,86)	0,009
Yoğun Bakım Dışı Alanda Yatış	31 (%21,4)	34 (%23,4)	0,88(0,51-1,54)	0,673
Cerrahi Girişim	70 (% 48,3)	78 (%53,8)	0,80(0,50-1,27)	0,347

***p<0,05 anlamlı kabul edildi**

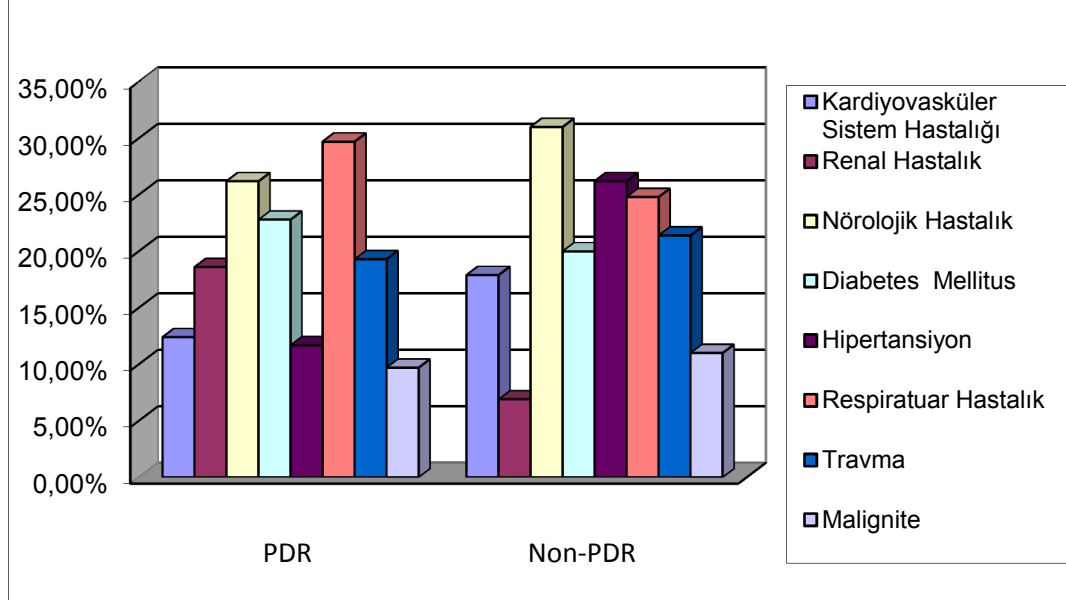
Altta yatan hastalıklar incelendiğinde tüm hastaların 62 (%21,4)'sinde diabetes mellitus (DM), 55 (%19)'inde hipertansiyon (HT), 83 (%28,6)' ünde nörolojik , 37 (%12,8)' sinde renal, 79 (%27,2)' unda respiratuar, 44 (%15,2)' ünde kardiyovasküler sistem hastalığı, 30 (%10, 3)' unda malignite, 59 (%20,3)' unda travma saptandı.

Non-PDR grupta hastaların 29 (%20)'unda DM, 38 (%26,2)'inde HT, 45 (%31)' inde nörolojik, 10 (%6,9)' unda renal, 36 (%24,8)' sında respiratuar, 26 (%17,9)' sında kardiyovasküler sistem hastalığı, 16 (%11)'sında malignite, 31 (%21,4)' inde travma saptandı. En sık eşlik eden hastalık nörolojik hastalık (%31) oldu.

PDR grubunda ise; hastaların 33 (%22,8)'ünde DM, 17 (%11,7)'sinde HT, 38 (%26,2)' inde nörolojik hastalık, 27 (%18,6)' sinde renal hastalık, 43 (%29,7)' ünde respiratuar hastalık, 18 (%12,4)' inde kardiyovasküler sistem hastalığı, 14 (%9,7)' ünde malignite, 28 (%19,3)' inde travma saptandı. Eşlik eden

hastalıklardan renal hastalık ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu ($p=0,003$).

Eşlik eden hastalıkların dağılımı Şekil-2' de verildi.



Şekil-2 Eşlik eden hastalık dağılımı

Altta yatan hastalıkların dağılımı Tablo-III' de verildi.

Tablo-III Altta Yatan Hastalıkların Tek Değişkenli Analizi

Altta Yatan Hastalıklar	PDR (%)	Non-PDR (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı	18 (%12,4)	26 (%17,9)	0,64 (0,76-1,24)	0,190
Renal Hastalık	27 (%18,6)	10 (%6,9)	3,08 (1,43-6,64)	0,003
Nörolojik Hastalık	38 (%26,2)	45 (%31,0)	0,78 (0,47-1,31)	0,363
Diabetes Mellitus	33 (%22,8)	29 (%20,0)	1,17 (0,67-2,06)	0,567
Hipertansiyon	17 (%11,7)	38 (%26,2)	0,37 (0,20-0,70)	0,002
Respiratuar Hastalık	43 (%29,7)	36 (%24,8)	1,27 (0,76-2,14)	0,356
Travma	28 (%19,3)	31 (%21,4)	0,88 (0,49-1,56)	0,662
Malignite	14 (% 9,7)	16 (%11,0)	0,86 (0,40-1,83)	0,700

***p<0,05 anlamlı kabul edildi**

Non-PDR grupta %64,1, PDR grupta %53,8 oranında kan transfüzyonu uygulaması saptandı. H₂ reseptör blokeri kullanımı non-PDR grupta %91,7, PDR grupta %96,6 oranında bulundu.

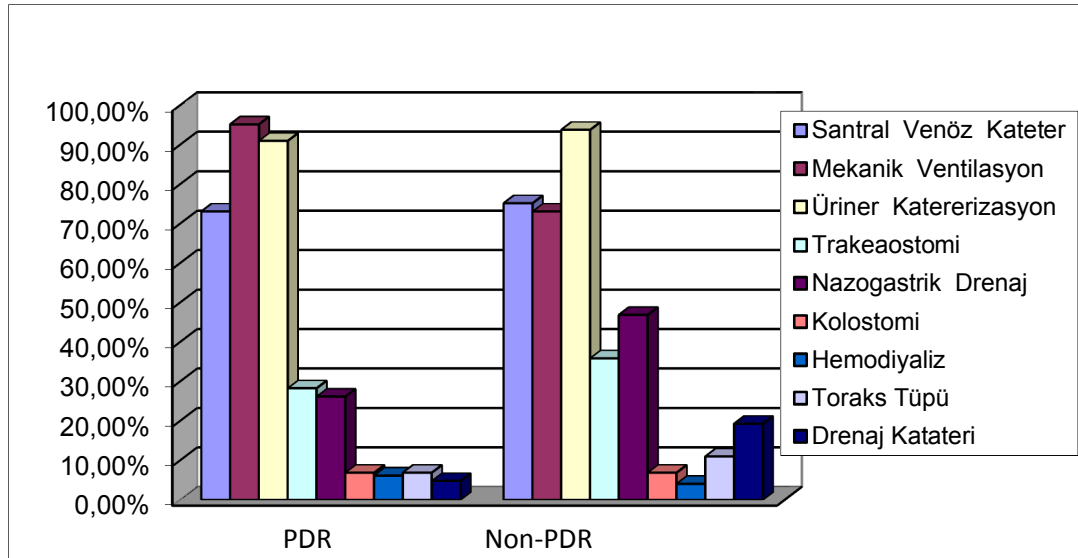
Hastalar uygulanan medikal girişimler açısından değerlendirildiğinde; tüm grupta santral venöz kateter uygulaması 215 (%74,1) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 268 (%92,4) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 244 (%84,1) hastada, trakeostomi 93 (%32,1) hastada, nazogastrik kateterizasyon 106 (%36,6) hastada, kolostomi uygulanması 20 (%6,9) hastada, hemodiyaliz uygulanması 15 (%5,2) hastada, toraks tüpü uygulanması 26 (%9) hastada ve drenaj katateri uygulanması 35 (%1,1) hastada yapıldı.

Non-PDR grupta santral venöz kateter uygulaması 109 (%5,2) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 136 (%93,8) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 106 (%73,1) hastada, trakeostomi uygulanması 52 (%35,9) hastada, nazogastrik kateterizasyon 68 (%46,9) hastada, kolostomi uygulanması 10 (%6,9)

hastada, hemodiyaliz uygulanması 6 (%4,1) hastada, toraks tüpü uygulanması 16 (%11) hastada ve drenaj katateri uygulanması 28 (%19,3) hastada yapıldı.

PDR grupta santral venöz kateter uygulaması 106 (%73,1) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 132 (%91) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 138 (%95,2) hastada, trakeaostomi uygulaması 41 (%28,3) hastada, nazogastrik kateterizasyon 38 (%26,2) hastada, kolostomi uygulanması 10 (%6,9) hastada, hemodializ uygulaması 9 (%6,2) hastada, toraks tüpü uygulanması 10 (%6,9) hastada ve drenaj katateri uygulanması 7 (%4,8) hastada yapıldı.

Medikal girişimlerin dağılımı Şekil-3' de verildi.



Şekil-3 Medikal girişim dağılımı

Medikal girişimlerin dağılımı tablo-IV' de verildi.

Tablo-IV Medikal girişim dağılımının tek değişkenli analizi

Altta Yatan Hastalıklar	PDR (%)	Non-PDR (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Santral Venöz Kateter	106 (%73,1)	109 (%75,2)	0,89 (0,53-1,51)	0,687
Mekanik Ventilasyon	138 (%95,2)	106 (%73,1)	7,25(3,12-16,85)	0,001
Üriner Kateterizasyon	132 (%91,0)	136 (%93,8)	0,67 (0,27-1,62)	0,375
Trakeostomi	52 (%35,9)	41 (%28,3)	0,70 (0,42-1,15)	0,166
Nazogastrik Drenaj	38 (%26,2)	68 (%46,9)	0,40 (0,24-0,65)	0,001
Kolostomi	10 (%6,9)	10 (%6,9)	1,00 (0,40-2,48)	1,000
Hemodiyaliz	9 (%6,2)	6 (%4,1)	1,53 (0,53-4,42)	0,426
Toraks Tüpü	10 (%6,9)	16 (%11,0)	0,59 (0,26-1,36)	0,217
Drenaj Katateri	7 (%4,8)	28 (%19,3)	0,21 (0,08-0,50)	0,001

***p<0,05 anlamlı kabul edildi**

Hastaların önceden antibiyotik kullanımı incelendiğinde ise non-PDR grupta 42 (%29,0) hastada, PDR olan grupta 69 (%47,6) hastada karbapenem kullanımı saptandı. PDR enfeksiyonlar ile önceden antibiyotik kullanımı ilişkisi incelendiğinde karbapenem kullanımı ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0,001).

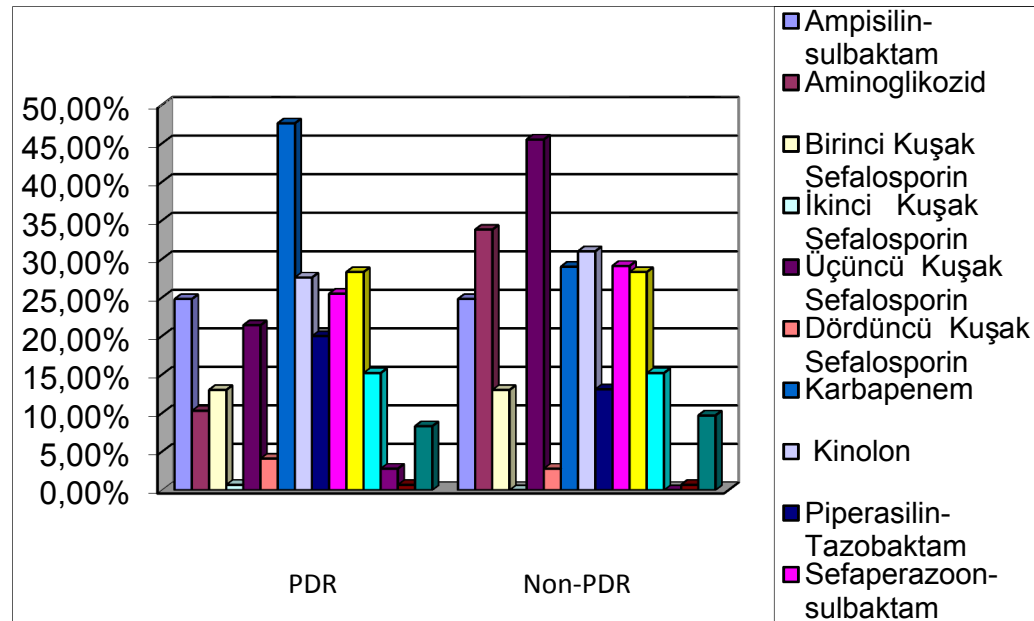
Vaka ve kontrol grubunda önceden antibiyotik kullanımı ve çeşitliliği Tablo-V de verildi.

Tablo-V Antimikrobiyal kullanımı tek değişkenli analizi

Antibiyotik	PDR Olan Grup (%)	PDR Olmayan Grup (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Ampisilin-sulbaktam	36 (% 24,8)	36 (% 24,8)	1,00 (0,58-1,70)	1,000
Aminoglikozid	15 (% 10,3)	49 (% 33,8)	0,22 (0,12-0,42)	0,001
Birinci Kuşak Sefalosporin	13 (% 9,0)	13 (% 9,0)	1,00 (0,44-2,23)	1,000
İkinci Kuşak Sefalosporin	1 (% 0,7)	0 (% 0,0)	2,00 (1,78-2,25)	0,316
Üçüncü Kuşak Sefalosporin	31 (% 21,4)	66 (% 45,5)	0,32 (0,19-0,54)	0,001
Dördüncü Kuşak Sefalosporin	6 (% 4,1)	4 (% 2,8)	1,52 (0,42-5,50)	0,520
Karbapenem	69 (% 47,6)	42 (% 29,0)	2,22 (1,37-3,61)	0,001
Kinolon	40 (% 27,6)	45 (% 31,0)	0,84 (0,51-1,40)	0,519
Piperasilin-tazobaktam	29 (% 20,0)	19 (% 13,1)	1,65 (0,88-3,11)	0,114
Sefaperazoon-sulbaktam	37 (% 25,5)	35 (% 29,1)	1,07 (0,63-1,83)	0,786
Glikopeptid	41 (% 28,3)	41 (%28,3)	1,00 (0,60-1,66)	1,000
Linezolid	22 (% 15,2)	22 (% 15,2)	1,00 (0,52-1,90)	1,000
Tigesiklin	4 (% 2,8)	0 (% 0,0)	2,02 (1,80-2,28)	0,122
Kolistin	1 (% 0,7)	1 (% 0,7)	1,00(0,06-16,14)	1,000
Antifungal	12 (% 8,3)	14 (% 9,7)	0,84 (0,37-1,89)	0,681

* $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi

Vaka ve kontrol grubunda önceden antibiyotik kullanımı ve çeşitliliği Şekil-4' de gösterildi.



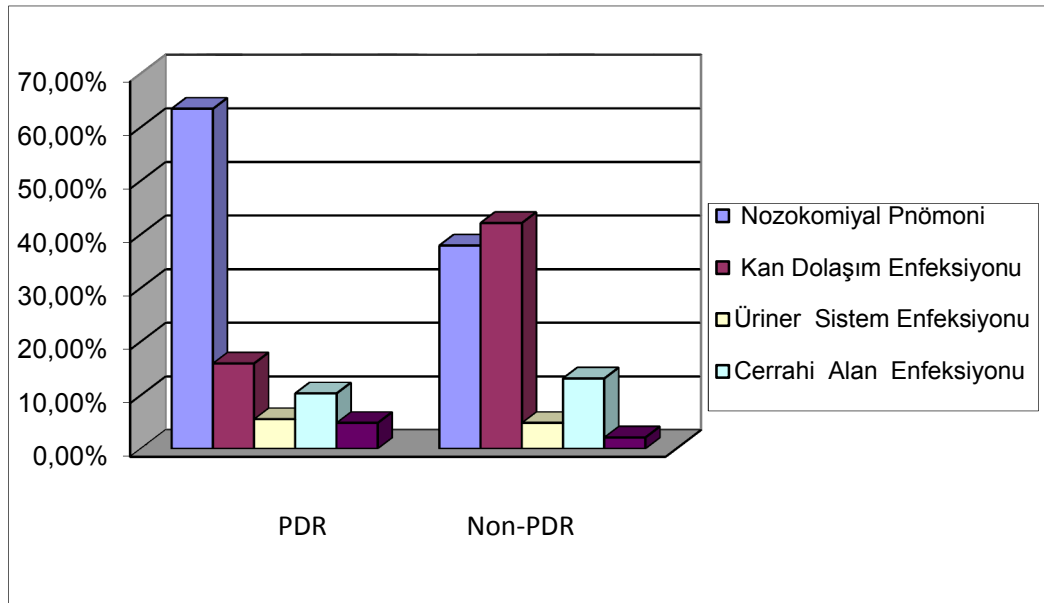
Şekil-4 Antimikrobiyal kullanımı

290 hastada enfeksiyon tipleri incelendiğinde; toplam grupta 147 (%50,7) hastada nozokomiyal pnömoni, 84 (%29) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 15 (%5,2) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 34 (%11,7) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 10 (%3,4) hastada yumuşak doku enfeksiyonu tanımlandı.

Non-PDR grup incelendiğinde; 55 (%37,9) hastada nozokomiyal pnömoni, 61 (%42,1) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 7 (%4,8) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 19 (%13,1) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 3 (%2,1) hastada yumuşak doku enfeksiyonu saptandı.

PDR olan grup incelendiğinde; 92 (%63,4) hastada nozokomiyal pnömoni, 23 (%15,9) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 8 (%5,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 15 (%10,3) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 7 (%4,8) hastada yumuşak doku enfeksiyonu saptandı. Nozokomiyal pnömoni ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. (p=0,001)

Enfeksiyonların dağılımı Şekil-5' de verildi.



Şekil-5 Enfeksiyonların dağılımı

Enfeksiyonların dağılımı Tablo-VI' da verildi.

Tablo-VI Enfeksiyon türü risk analizi

Enfeksiyon Türü	PDR (%)	Non-PDR (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Nozokomiyal Pnömoni	92 (% 63,4)	55 (% 37,9)	2,84 (1,76-4,57)	0,001
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	23 (% 15,9)	61 (% 42,1)	3,85 (2,21-6,70)	0,001
Üriner Sistem Enfeksiyonu	8 (% 5,5)	7 (% 4,8)	0,86 (0,30-2,46)	0,791
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	15 (% 10,3)	19 (% 13,1)	1,30 (0,63-2,68)	0,465
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	7 (% 4,8)	3 (% 2,1)	0,41 (0,10-1,64)	0,198

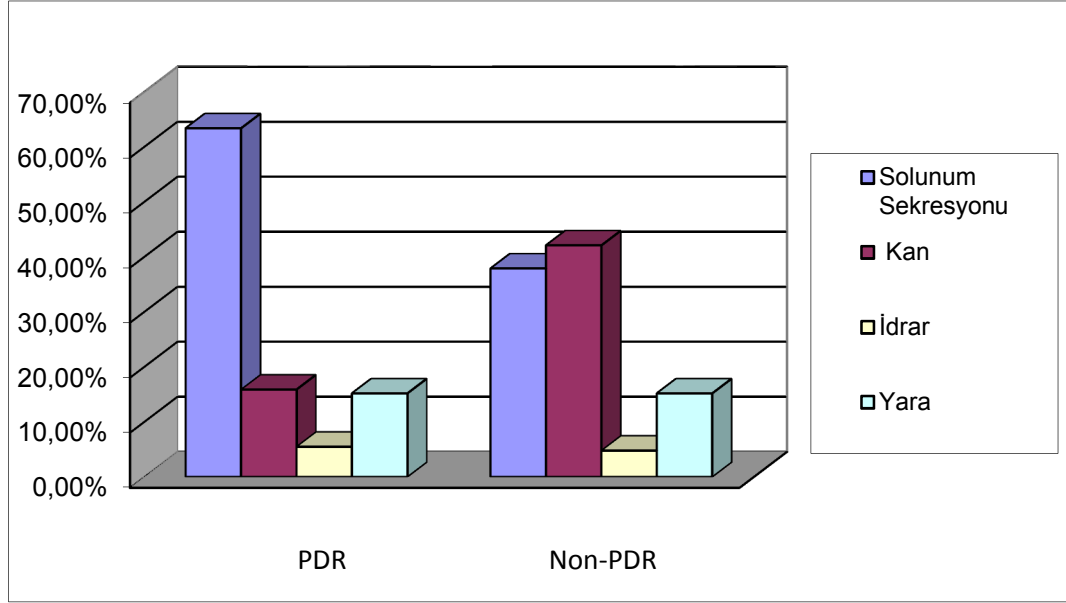
* $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Toplam grup incelendiğinde *A. baumannii* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda, 147 (%50,7) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 84 (%29) suş kan örneklerinden, 15 (%5,2) suş idrar örneklerinden, 44 (%15,2) suş yara örneklerinden izole edildi.

Non-PDR grupta 55 (%37,9) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 61 (%42,1) suş kan örneklerinden, 7 (%4,8) suş idrar örneklerinden, 22 (%15,2) suş yara örneklerinden izole edildi.

PDR olan grupta 92 (%63,4) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 23 (%15,9) suş kan örneklerinden, 8 (%5,5) suş idrar örneklerinden, 22 (%15,2) suş yara örneklerinden izole edildi. Solunum sekresyonu örnekleri ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,001$).

İzolasyon örneklerinin dağılımı Şekil-6' da verildi.



Şekil-6 İzolasyon örneklerinin dağılımı

İzolasyon örneklerinin dağılımı Tablo-VII' de verildi.

Tablo-VII İzolasyon bölgesi risk analizi

İzolasyon Bölgesi	PDR (%)	Non-PDR (%)	Odds Oranı (CI)	P değeri*
Solunum Sekresyonu	92 (% 63,4)	55 (% 37,9)	2,84 (1,76-4,57)	0,001
Kan	23 (% 15,9)	61 (% 42,1)	0,26 (0,14-0,45)	0,001
İdrar	8 (% 5,5)	7 (% 4,8)	1,15 (0,40-3,26)	0,791
Yara	22 (% 15,2)	22 (% 15,2)	1,00(0,52-1,90)	1,000

* $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Hastaların mortalite oranları incelendiğinde; PDR grupta %61,8 , non-PDR grupta %38,2 olarak belirlendi. Mortalite ile PDR arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu ($p=0,008$).

5.TARTIŞMA

Son yıllarda Gram negatif non-fermentatif bir bakteri olan *A. baumannii* ile oluşan SBI enfeksiyonlar gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonların, etkenlerin ve risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada *A. baumannii* ikinci sıklıkta yoğun bakım ünitesi enfeksiyonu etkeni olarak belirlenmiştir (104). Esen ve arkadaşları (105) tarafından yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli bir günlük nokta prevalans çalışmasında *A. baumannii* üçüncü sıklıkta enfeksiyona neden olan nozokomiyal ajan olarak saptanmıştır. Dizbay ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* olmuştur. Ülkemizde 2004-2010 yılları arasında *Acinetobacter* enfeksiyon oranlarının %5.8'den %76.6'ya yükseldiği saptanmıştır (107). *Acinetobacter* türlerinin baskın olarak bulunmasının nedeni, bu mikroorganizmanın özellikle yoğun bakım ünitelerinde cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmamasına bağlı olarak kontamine eller ve cihazlar aracılığıyla hastadan hastaya kolayca bulaştırılabilmesi ile açıklanabilir. *A. baumannii*'nin neden olduğu salgınlarda, özellikle el hijyeninin ve çevre temizliğinin arttırılmasını içeren ciddi enfeksiyon kontrol önlemlerinin salgının eradikasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (35).

Nozokomiyal *A. baumannii* enfeksiyonları her vücut bölgesinde görülebilir. Ancak en sık lokalizasyonu ve en önemli kolonizasyon yeri solunum yollarıdır. EPIC II çalışmasında; 13,796 erişkin hastanın % 64' ünün solunum kaynaklı enfeksiyon olduğu rapor edilmiştir (108). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada *A. baumannii*, ventilatör ile ilişkili pnömonilerde de % 29.2 oranı ile ilk sıralarda yer almaktadır (3). Ertürk ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada ventilatör ile ilişkili pnömonilerde en sık etkenin *Acinetobacter* olduğu tespit edilmiştir. Hastanemizde 01.07.2005–01.03.2012 tarihleri arasında *A. baumannii*'e bağlı nozokomiyal pnömoni görülme oranı ise % 21,8 saptanmıştır.

A. baumannii, klinik örneklerde en sık karşılaşılan mikroorganizma olmakla birlikte, antibiyotik direnci günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda giderek artan PDR *Acinetobacter* suşları tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ağır hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. *A. baumannii*'nin etken olduğu PDR nozokomiyal enfeksiyonlarında artış saptanması, araştırmacıları *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda da risk faktörlerinin araştırılmasına yöneltmiştir. Risk faktörlerinin belirlenmesi, saptanan risk faktörlerine yönelik alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri ile *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlar sınırlandırılabilir (8).

A. baumannii ile gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda çeşitli risk faktörleri başta yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlarda olmak üzere, hastanelerde sıkça araştırılmıştır. Araştırılan risk faktörlerinde temel başlıklar yaş, cinsiyet, hastaneye yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış, komorbid hastalıklar, uygulanan invaziv işlemler ve verilen tedavilerdir (8-10,37,47,49).

Yapılan bir çalışmada *A. baumannii* ile ilişkili dirençli enfeksiyonlarda erkek cinsiyet fazlalığı saptanmış, ancak istatistiksel ilişki saptanmamıştır (37). Çalışmamızda benzer şekilde PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi erkek cinsiyette % 70,3 oranında saptandı, ancak PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Her iki grup karşılaştırıldığında PDR *A. baumannii* ilişkili enfeksiyonlar ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamaması cinsiyetin PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için belirleyici bir faktör olmadığını düşündürmüştür.

A. baumannii izole edilen 290 hastanın non-PDR gruptaki yaş ortalaması $59,1 \pm 19,1$ iken, PDR grupta $62,9 \pm 17,3$ yıldır ve çalışmamızda PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile yaş arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Ülkemizde yapılan dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde yaş ortalaması 58 saptanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (37,48). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılık dönemini 65

yaş ve üzeri olarak kabul etmektedir. Yaşlı hastalarda bir çok sağlık probleminin olmasının yanı sıra, humoral ve hücrel immüitedeki değışikliklere, organ ve doku disfonksiyonlarına ve altta yatan kronik hastalıklara bağılı olarak enfeksiyon hastalıklarının sıklığında ve şiddetinde de artış olmaktadır. Çalışmamıza alınan hasta gruplarının yaş ortalamasının birbirine yakın olması ve PDR gruptaki birçok hastanın yaş ortalamasına göre henüz yaşlılık döneminde olmayıp erişkin hasta grubunda olan hastalar olması nedeniyle bunun hastalarda PDR enfeksiyonlar ile non-PDR enfeksiyonlar arasında anlamlı farklılığa yol açmadığı düşünölmüştür.

Hastanede yatış süresinin uzunluğu *Acinetobacter* türlerinin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Hastaneye yatış sonrası 7-10 gün içinde hastaların hemen tamamı kolonize olur ve kolonizasyon oranı trakeada % 93,5, burun ve orofaenksde %41,9 ve mide içeriğinde %35,5' a ulaşır (4). Gastrointestinal sistem kolonizasyonu hastaların %71'inde ilk bir hafta içinde, %25'inde ilk 48 saat içinde olmaktadır. Kolonizasyon kritik hastalarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının kazanılmasında majör risk faktörüdür. Hastanede kalış süresinin uzunluğu; normal mikrobiyal floranın değışimi yanında, invazif girişimlerin ve antibiyotik ile temas sürelerinin artması gibi nedenlerle de risk oluşturmaktadır (8,110,111). PDR *A. baumannii* ile ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörleri incelendiğinde de hastanede kalış süresi önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (10,37,47,112). Çalışmamızda da olguların hastanede kalış süreleri incelendiğinde *A. baumannii* izolasyonuna kadar geçen süre non-PDR hasta grubunda ortalama 24,0±19,3 gün, PDR hasta grubunda 28,2±23,0 gündü ve PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı istatistiki ilişki saptandı (p=0,031). Olgularımızda hastanede yatış süresinin uzunluğu yukarıdaki literatür bilgileriyle uyumlu olarak en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmakta idi.

Yoğun bakım üniteleri birçok hastanede ancak %10'luk bir yatak kapasitesine sahip olmasına karşın, hastane ortamında gelişen enfeksiyonların en az %20' sinden sorumlu tutulmaktadır. Yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonların mortalite, morbidite ve maliyeti yüksektir. Yoğun bakım ünitelerinde

enfeksiyonların böylesine yaygın olup hastaların kötü prognoza sahip olmalarına neden olan çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; hastanenin diğer servislerinde yatarak tedavi görmekte olan hastalara oranla yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çoğunlukla kronik hastalıklarının varlığı ve ciddi fizyolojik sorunlara sahip olup konak savunma sisteminin bozulması, uygulanan invaziv girişimlerin sayısındaki artış ve tedavisi güç olan dirençli patojenlerin gün geçtikçe yoğun bakım ünitelerinde daha sık izole edilmesidir(4). *Acinetobacter* enfeksiyonların incelendiği çalışmalarda yoğun bakımda kalma önemli bir risk faktörü olmuştur (8,10,37,47). Non-PDR enfeksiyonların 21 (%14,5)'i dahili yoğun bakım ünitelerinde, 90 (%62,1)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 34 (%23,4)'ü yoğun bakım dışı alanda saptandı. PDR *A. baumannii* enfeksiyonların 46 (%31,7)'sı dahili yoğun bakım ünitelerinde, 68 (%46,9)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 31 (%21,4)'i yoğun bakım dışı alanda saptandı. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için dahili yoğun bakım ünitesine yatış çalışmamızda risk faktörü olarak saptandı (p=0,001). Bunun dahili yoğun bakım ünitelerinin hizmet verdiği hasta popülasyonunun genel durumu kötü, çok sayıda riskli durum taşıyan, malignite, immunsupresyon, KBY gibi altta yatan kronik hastalıkları bulunan, fazla sayıda invazif girişim yapılmış, uzun süreli hospitalizasyon gerektiren kronik bakım hastalarından oluşması ve sahip olduğu koşullar gibi lokal özelliklerden kaynaklandığını düşündük.

Çalışmamızda, PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile cerrahi girişim uygulanması arasındaki ilişkiye bakıldığında non-PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptaki hastaların 78 (%53,8)'ine, PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptakilerin 70 (%48,3)'ine cerrahi girişim uygulanmış olup, istatistiki ilişki saptanmadı. Benzer şekilde *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili faktörlerin incelendiği bir çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile cerrahi girişim uygulanması arasında istatistiki ilişki saptanmamıştır (8). Cerrahi girişimin türü, uzun ya da kısa süre hastanede yatış gerektirmesi, bu hastalardaki komorbid durumlar, antibiyotik kullanımına yol açan çeşitli enfeksiyonlar dirençli enfeksiyonlara da yol açabilir. Bu sayılan faktörlerin her iki grupta da benzer

olması nedeniyle cerrahi girişim bu çalışmada risk faktörü olarak saptanmamış olabilir.

Komorbid hastalıklar hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde kalış süresini uzatır, invaziv girişim ve işlem sıklığını artırır. Çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir. Ayrıca nozokomiyal enfeksiyon oranında artış ve artan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ihtiyacı ile *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk oluştururlar. Sheng ve arkadaşlarının (37) çalışmalarında hastaların %92,3'ünde altta yatan hastalık saptanmış ve %28 ile kardiyak hastalık, %28 ile DM en sık rastlanan altta yatan hastalıklar olmuş, ancak altta yatan hastalıklar ile anlamlı istatistiki ilişki saptanamamıştır. Deris ve arkadaşlarının (9) çalışmalarında altta yatan hastalıklar incelendiğinde benzer şekilde anlamlı istatistiki ilişki saptanamamıştır. *A. baumannii* ile ilişkili enfeksiyonlara sahip hastaların incelendiği bu çalışmalarda altta yatan hastalıklar çok çeşitli olarak tespit edilmiş ve altta yatan hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır. Ülkemizde yapılan *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sağkalımın araştırıldığı bir çalışmada altta yatan hastalıklar incelendiğinde hematolojik malignite ve DM istatistiki olarak anlamlı bulunmuş ve bu hastalarda mortalitenin arttığı saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak altta yatan hastalıklardan DM, PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda %22,8 oranında komorbid durum olarak üçüncü sırada yer almış, non-PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda ise %20 oranında saptanmış ama her iki grup arasında istatistiki fark saptanamamıştır. Renal hastalık ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında ise anlamlı istatistiki ilişki bulunmutur ($p=0,003$). Bunun olası sebepleri renal hastalığı olan hastaların çoğunluğunda kronik böbrek yetmezliğinin bulunması, hastanede yatış sürelerinin uzun olması ve immün düşkün olmalarının PDR *Acinetobacter* enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmasıdır. Aynı zamanda PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sık görüldüğü dahili yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların çoğunluğunu kronik renal yetmezlikli hastaların oluşturması ve hastane diyaliz merkezinde yoğun hasta popülasyonu bulunması bize özel olası sebepler arasında sayılabilir.

Acinetobacter enfeksiyonlarında mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişmesi için ilk basamak mikroorganizmanın solunum sistemine kolonizasyonudur. Altta yatan ciddi risk faktörleri bulunan hastaların %75'inde etken mikroorganizmalarla ilk 48 saat içinde kolonizasyon gerçekleşmektedir (4). Joseph ve arkadaşları (113) VİP gelişen olgularda daha önce elde edilen endotrakeal aspirat kültürlerinin VİP gelişiminde pozitif prediktif değerini *A. baumannii* için %83 bulmuşlardır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişmesi için ikinci basamak ise bozulan doğal savunma mekanizmalarıdır. Endotrakeal tüp normal kontakta mukosilyer aktiviteyi azaltmakta, epitelde hasar oluşturmakta ve mukus akımını bozmaktadır (114). Uygulanan mekanik ventilasyonun süresi ise bakteriyemi gelişiminde oldukça önemlidir (115). Daha önce yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyonun dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır (37,116). Çalışmamızda, uygulanan invazif girişimler incelendiğinde, mekanik ventilasyon uygulaması PDR grupta %95,2 oranında saptandı ve her iki grup karşılaştırıldığında PDR riski açısından literatürle uyumlu olarak anlamlı istatistiki ilişki bulundu ($p=0,001$).

Nozokomiyal pnömoniler yoğun bakım ünitelerinde en sık belirlenen nozokomiyal enfeksiyonlardır. Yapılan çalışmalarda dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında en sık enfeksiyon tipini nozokomiyal pnömoniler oluşturmaktadır (117). Hastaların çoğunluğunu yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların oluşturduğu çalışmamızda da PDR *A. baumannii* ilişkili enfeksiyonlar ile enfeksiyon türü arasındaki ilişki incelendiğinde PDR grupta 92 (%63,4) hastada nozokomiyal pnömoni saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). *A. Baumannii* ventilatör ekipmanları ile endotrakeal tüpü yoğun bir şekilde kolonize edebilmesi ile antibiyotik kullanılan yoğun bakım hastalarında solunum yolları enfeksiyonlarının önemli bir etkeni haline gelmiştir. Personel elleri ile de taşınabilen *Acinetobacter* türleri yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyon türü olan nazokomiyal pnömonilerin de önde gelen sebeplerinden olmuştur. Buna bağlı olarak da nazokomiyal pnömoni PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır.

A. baumannii endotrakeal tüp ve trakeostomisi olan hastaların solunum materyallerinden, idrar, kan ve cerrahi alan enfeksiyonu olan hastaların dren ve cerrahi yaralarından alınan eksuda kültürlerinden izole edilebilir. Çalışmamızda PDR *A. baumannii* ilişkili enfeksiyonlar ile izolasyon örneği ilişkisi incelendiğinde PDR olan grupta dirençli suşların en sık izole edildiği örnekler 92 (%63,4) hastada solunum sekresyonu örnekleri olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için nozokomiyal pnömoni oranlarının yüksek olduğu çalışmamızda etken olarak *A. baumannii*'nin gösterildiği solunum sekresyonu örnekleri de bununla uyumlu olarak yüksek saptanmıştır.

Stres ülserinin önlenmesine yönelik mide koruyucu ilaçlar profilaktik olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla H₂ reseptör blokörü, proton pompa inhibitörleri, antiasit ve sükralfattan biri ya da birkaçı tercih edilebilmektedir. Bu ilaçlar mide pH'sını arttırırken, ayrıca gastrik bakteriyel kolonizasyonunda arttırır. Nazokomiyal pnömoni gelişimi ve diğer enfeksiyonlar için stres ülser profilaksinin risk faktörü olup olmadığını araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların sonuçları değişkendir. Son yapılan çalışmalarda mide koruyucu ilaç alımının nozokomiyal enfeksiyonlarda risk faktörü olduğu gösterilememiştir (112). Diğer yandan yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlarda stres ülser profilaksisi European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) çalışmasında risk faktörü olarak bulunmuştur (105). Çalışmamızda ise PDR *A. baumannii* ilişkili enfeksiyonlar ile, stres ülseri profilaksisi uygulanması arasındaki ilişki incelendiğinde, PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için stres ülseri profilaksisi vermenin risk faktörü oluşturmadığı saptanmıştır. Bu durum hastanemizde mide koruyucu ilaçların stres ülseri profilaksisinde tüm hasta gruplarında çok yaygın olarak kullanımıyla ilişkili olabilir.

A. baumannii direnç gelişimi açısından ciddiyle takip edilmelidir. Geniş spektrumlu antimikrobialların uzun süreli kullanımı normal florayı ortadan kaldırmakta ve *Acinetobacter* gibi dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna

neden olmaktadır. Profilaktik veya tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı özellikle çoğul dirençli suşlarla gelişen *A. baumannii* enfeksiyonları için risk faktörü olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda non-PDR grupta 42 (%29) hastada, PDR grupta 69 (%47,6) hastada karbapenem kullanımı saptandı. PDR enfeksiyonlar ile önceden antibiyotik kullanımı ilişkisi incelendiğinde karbapenem kullanımı ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,001$). *Acinetobacter*lerde direnç gelişimiyle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalardan Kim ve arkadaşları (118) tarafından yapılan bir çalışmada sefalosporin ve karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında risk faktörü olarak bulunmuştur. Aydemir ve arkadaşları (117) tarafından yapılan dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının mortalitesini etkileyen risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada karbapenem kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamız bu çalışmalara benzer şekilde karbapenem kullanımının *Acinetobacter* enfeksiyonu olan hastalarda PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Önceden uzun süre karbapenem kullanımı, metallo-beta-laktamaz enzim üretimini indükleyerek karbapenem direncine neden olmaktadır (47). Dirençli *A.baumannii* izolatlarının çevrede ve yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi ve hastane içindeki birimlerde yayılımı ile PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu ve salgınları görülebilmektedir. Salgınların kaynağını bulmak amacıyla moleküler teknikler kullanılarak yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, direnç gelişiminin hem mevcut suşlarda ilaç direnci kazanma, hem de çapraz enfeksiyonla dirençli suşların alınması şeklinde olduğu rapor edilmiştir (11,20,37).

Bu çalışmada vakalardan izole edilen PDR olgular; kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere dirençli oldukları için tedavide bu grup antibiyotikler dışındaki diğer antibiyotiklerin tek başına kullanılması uygun değildir. Kolistin ve tigesiklin PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir en etkili antibiyotiklerdir. Bu enfeksiyonların tedavisinde ciddi mortalite ve morbiditesi nedeniyle kombinasyon tedavileri de önerilmektedir. Yapılan invitro çalışmada karbapenem/sulbactam, kolistin/rifampisin, kolistin/tigesiklin ve tigesiklin/rifampisin kombinasyonlarının artmış etkinlik

gösterdiği saptanmıştır (119,120). Klinik çalışmalarda kolistinin; karbapenem, aminoglikozid, kinolon içeren antibiyotiklerden biri veya daha fazlası ile kombinasyonları ile ya da kolistin, tigesiklin ve karbapenemin birlikte kombinasyonu ile başarıyla tedavi edilmiş olgular bildirilmiştir (99,121). Son yıllarda yapılan bir invitro çalışmada ise kolistinin teikoplanin ile kombinasyonu ile ciddi sinerji sağlanabildiği gösterilmiş ve tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (122).

PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarının önlenmesinde doğru ve etkili antibiyoterapi uygulamaları yanında etkili enfeksiyon kontrol tedbirleri de alınması gereklidir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin belirlenmesi, her hastanenin kendi tedbirlerini sıkı bir şekilde yürütmesi *A. baumannii* enfeksiyonlarını ve artan direnci önleyebilir. *A. baumannii*'nin neden olduğu salgınlarda, özellikle el hijyeninin ve çevre temizliğinin artırılmasını içeren ciddi enfeksiyon kontrol önlemlerinin salgının eradikasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (6,30,123,124).

Enfeksiyon ilişkili mortalite enfeksiyonun planlanan standart tedavi süresi içinde gerçekleşen mortalite olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda her iki grubun enfeksiyon ilişkili mortalitesi karşılaştırıldığında; mortalite oranları PDR grupta %61,8 , non-PDR grupta %38,2 olarak belirlendi. Mortalite ile PDR *A. baumannii* ilişkili enfeksiyonlar arasında istatistiki ilişki bulundu ($p=0,008$). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonlarındaki mortalite oranı %56,8 bulunmuştur (116). Chang ve arkadaşlarının (47) yaptığı bir çalışmada karbapenem kullanımı ve altta yatan hastalıklar mortaliteyi arttıran önemli risk faktörleri iken, Kim ve arkadaşlarının (125) yaptığı bir çalışmada da renal yetmezlik mortaliteyle ilişkili tek bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer şekilde önceden karbapenem kullanan hastalarda artan karbapenem direncine bağlı tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasının ve PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan hastaların çoğunluğunun yoğun bakımda

uzun süredir yatan, kronik renal hastalığı olan ve mekanik ventilatör uygulanan hastalar olmasının mortaliteyi arttırdığı düşünüldü.

Sonuç olarak, PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları mortalitesi yüksek olan önemli nazokomiyal enfeksiyonlardır. Karbapenem kullanımı, PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları için önemli risk faktörüdür. Bu nedenle tüm hastane birimlerinde olduğu gibi özellikle yoğun bakım ünitelerinde endikasyonsuz ve uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınmak gereklidir. Bu çalışmaya göre ayrıca hastanede kalış süresinin uzunluğu, dahili yoğun bakımda yatış öyküsü, hastaların renal komorbid hastalıklarının olması ve nozokomiyal pnömoni tanısı almış olması da diğer risk faktörleridir. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarını azaltmak amacıyla yaptığımız çalışmada bu risk faktörlerini taşıyan hastaların yakın takibi ve hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksiksiz uygulanması, iyi bir hastane enfeksiyonu sürveyans programı ile verilerin geri bildirim, hem PDR *Acinetobacter* enfeksiyonları insidansını azaltabilir hem de artan antimikrobiyal direnci sınırlandırabilir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ile *A.baumannii* ve diğer sorunlu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyon oranlarını azaltmak için öncelikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere çapraz bulaş engellenebilir. Bu amaçla sık aralıklarla sağlık personeli eğitilmeli, hastalar arasında ortak kullanılan malzemeler azaltılmalıdır. El hijyenine ve eldiven kullanımına gereken özen gösterilmelidir. Her hastanenin antibiyotik politikası ve kontrol önlemleri hastaneden hastaneye değiştiği için kendi hastanemizin sürveyans sonuçlarına göre antibiyotik kullanım politikaları belirlenmeli, temas önlemlerine önem verilmeli ve personel eğitimi belirli aralıklarla tekrar edilmelidir.

SONUÇ

- 1- PDR gruptaki 145 hastanın 102 (% 70,3)'si erkek, 43 (% 29,7)'ü kadındı. PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiki ilişki saptanmadı.
- 2- Non-PDR gruptaki hastaların yaş ortalaması 59,1±19,1, PDR gruptaki hastaların yaş ortalaması 62,9±17,3 olarak saptandı. PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile yaş arasında istatistiki ilişki saptanmadı.
- 3- Hastanede kalış süreleri incelendiğinde *A. baumannii* izolasyonuna kadar geçen süre toplam hasta grubunda ortalama 26,1±21,4 gündü (Non-PDR grupta ortalama 24,0±19,3 ve PDR grupta 28,2±23,0 gün). Hastanede kalış süresi ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki saptandı (p=0,031).
- 4- *A. baumannii*'nin etken olduğu SBİ enfeksiyonların ünitelere göre dağılımı incelendiğinde, 67 (%23,1)'si dahili yoğun bakım ünitelerinde, 158 (%54,5)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 65 (%22,4)'i yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. Kontrol grubundaki non-PDR enfeksiyonların 21 (%14,5)'i dahili yoğun bakım ünitelerinde, 90 (%62,1)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 34 (%23,4)'ü yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. PDR *A. baumannii* vaka grubundaki enfeksiyonların 46 (%31,7)'si dahili yoğun bakım ünitelerinde, 68 (%46,9)'i cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 31 (%21,4)'i yoğun bakım dışı alanda meydana geldi. Dahili yoğun bakım ünitelerinde yatış ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu (p=0,001).
- 5- Non-PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptaki hastaların 78 (%53,8)'ine, PDR *A. baumannii* enfeksiyonu olan gruptakilerin ise 70 (%48,3)'ünde cerrahi girişim saptandı. PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi ile cerrahi girişim uygulanması arasında anlamlı istatistiki ilişki saptanmadı.

6- Altta yatan hastalıklar incelendiğinde tüm hastaların 62 (%21,4)'sinde diabetes mellitus (DM), 55 (%19)'inde hipertansiyon (HT), 83 (%28,6)'ünde nörolojik , 37 (%12,8)'sinde renal, 79 (%27,2)'unda respiratuar, 44 (%15,2)'ünde kardiyovasküler sistem hastalığı, 30 (%10,3)'unda malignite, 59 (%20,3)'unda travma saptandı. Non-PDR grupta hastaların 29 (%20)'unda DM, 38 (%26,2)'inde HT, 45 (%31)'inde nörolojik, 10 (%6,9)'unda renal, 36 (%24,8)'sında respiratuar, 26 (%17,9)'sında kardiyovasküler sistem hastalığı, 16 (%11)'sında malignite, 31 (%21,4)'inde travma saptandı. En sık eşlik eden hastalık nörolojik hastalık (%31) oldu. PDR grubunda ise; hastaların 33 (%22,8)'ünde DM, 17 (%11,7)'sinde HT, 38 (%26,2)'inde nörolojik hastalık, 27 (%18,6)'sinde renal hastalık, 43 (%29,7)'ünde respiratuar hastalık, 18 (%12,4)'inde kardiyovasküler sistem hastalığı, 14 (%9,7)'ünde malignite, 28 (%19,3)'inde travma saptandı. Eşlik eden hastalıklardan renal hastalık ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu (p=0,003).

7- Non-PDR grupta %64,1, PDR grupta %53,8 oranında kan transfüzyonu uygulaması saptandı. H₂ reseptör blokleri kullanımı non-PDR grupta %91,7, PDR grupta %96,6 oranında bulundu.

8- Hastalar uygulanan medikal girişimler açısından değerlendirildiğinde; tüm grupta santral venöz kateter uygulaması 215 (%74,1) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 268 (%92,4) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 244 (%84,1) hastada, trakeostomi 93 (%32,1) hastada, nazogastrik kateterizasyon 106 (%36,6) hastada, kolostomi uygulanması 20 (%6,9) hastada, hemodiyaliz uygulanması 15 (%5,2) hastada, toraks tüpü uygulanması 26 (%9) hastada ve drenaj katateri uygulanması 35 (%1,1) hastada yapıldı. Non-PDR grupta santral venöz kateter uygulaması 109 (%5,2) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 136 (%93,8) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 106 (%73,1) hastada, trakeostomi uygulanması 52 (%35,9) hastada, nazogastrik kateterizasyon 68 (%46,9) hastada, kolostomi uygulanması 10 (%6,9) hastada, hemodiyaliz uygulanması 6 (%4,1) hastada, toraks tüpü uygulanması 16 (%11) hastada ve drenaj katateri uygulanması 28 (%19,3) hastada yapıldı. PDR grupta santral venöz

kateter uygulaması 106 (%73,1) hastada, üriner sistem kateterizasyonu 132 (%91) hastada, mekanik ventilasyon uygulaması 138 (%95,2) hastada, trakeostomi uygulaması 41 (%28,3) hastada, nazogastrik kateterizasyon 38 (%26,2) hastada, kolostomi uygulanması 10 (%6,9) hastada, hemodializ uygulaması 9 (%6,2) hastada, toraks tüpü uygulanması 10 (%6,9) hastada ve drenaj katateri uygulanması 7 (%4,8) hastada yapıldı. Mekanik ventilasyon uygulaması ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu (p=0,001).

9- Hastaların önceden antibiyotik kullanımı incelendiğinde ise non-PDR grupta 42 (%29) hastada, PDR olan grupta 69 (%47,6) hastada karbapenem kullanımı saptandı. PDR enfeksiyonlar ile önceden antibiyotik kullanımı ilişkisi incelendiğinde karbapenem kullanımı ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0,001).

10- 290 hastada enfeksiyon tipleri incelendiğinde; toplam grupta 147 (%50,7) hastada nozokomiyal pnömoni, 84 (%29) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 15 (%5,2) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 34 (%11,7) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 10 (%3,4) hastada yumuşak doku enfeksiyonu tanımlandı. Non-PDR grup incelendiğinde; 55 (%37,9) hastada nozokomiyal pnömoni, 61 (%42,1) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 7 (%4,8) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 19 (%13,1) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 3 (%2,1) hastada yumuşak doku enfeksiyonu saptandı. PDR olan grup incelendiğinde; 92 (%63,4) hastada nozokomiyal pnömoni, 23 (%15,9) hastada nozokomiyal kan dolaşım yolu enfeksiyonu, 8 (%5,5) hastada üriner sistem enfeksiyonu, 15 (%10,3) hastada cerrahi alan enfeksiyonu, 7 (%4,8) hastada yumuşak doku enfeksiyonu saptandı. Nozokomiyal pnömoni ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0,001).

11- Toplam grup incelendiğinde *A. baumannii* nedenli sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda, 147 (%50,7) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 84 (%29) suş kan örneklerinden, 15 (%5,2) suş idrar örneklerinden, 44 (%15,2) suş yara

örneklerinden izole edildi. Non-PDR grupta 55 (%37,9) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 61 (%42,1) suş kan örneklerinden, 7 (%4,8) suş idrar örneklerinden, 22 (%15,2) suş yara örneklerinden izole edildi. PDR olan grupta 92 (%63,4) suş solunum sekresyonu örneklerinden, 23 (%15,9) suş kan örneklerinden, 8 (%5,5) suş idrar örneklerinden, 22 (%15,2) suş yara örneklerinden izole edildi. Solunum sekresyonu örnekleri ile PDR *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,001$).

12- Hastaların mortalite oranları incelendiğinde; PDR grupta %61,8 , non-PDR grupta %38,2 olarak belirlendi. Mortalite ile PDR arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu ($p= 0,008$).

13- Çalışmamızda *A. baumannii* enfeksiyonlarında saptadığımız risk faktörlerinin çoğu enfeksiyon kontrol önlemleriyle düzeltilebilir risk faktörleridir. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonlarını azaltmak amacıyla saptadığımız bu risk faktörlerini taşıyan hastaların yakın takibi ve risk faktörlerine yönelik alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri hem PDR *A. baumannii* enfeksiyonları, hem de artan antimikrobiyal direnci sınırlandırabilir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: *A. baumannii*, önemli nozokomiyal bir patojendir. *Acinetobacter* enfeksiyonları hastanede kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortaliteye neden olur. Bu çalışmanın amacı, PDR *Acinetobacter* nedenli SBİ enfeksiyonlar için risk faktörlerinin ve mortalite üzerine olan etkinin tanımlanmasıdır.

Metot: Çalışma (retrospektif vaka-kontrol) Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.07.2005-01.03.2012 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır. *A. Baumannii* nedenli SBİ enfeksiyon tanımlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Birden fazla enfeksiyon epizodu gözlenen olgularda tek epizod çalışmaya alınmıştır. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular ile non-PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanan olgular risk faktörleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Dahili yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (odds oranı[OR]:2,74, 95% konfidans intervali [CI]: 1,53–4,89, p=0,001), hastanede kalış süresi PDR grupta ortalama 28,2±23,0 (p=0,031), renal hastalık (OR:3,08 CI:1,43–6,64 p=0,003), mekanik ventilasyon (OR:7,25 CI:3,12-16,85 p=0,001), önceden karbapenem kullanma öyküsü (OR:2,22 CI:1,37–3,61 p=0,001), nozokomiyal pnömoni varlığı, (OR:2,84 CI:1,76–4,57 p=0,001), solunum sekresyon örneği (OR:2,84, CI:1,76–4,57, p;0,001), bağımsız risk faktörü olmuştur. Mortalite oranı PDR grupta % 61,8, non-PDR grupta % 38,2, olarak belirlenmiştir (p=0,008).

Sonuç: Dahili yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, hastanede kalış süresi, renal hastalık, mekanik ventilasyon karbapenem kullanım öyküsü, nozokomiyal pnömoni varlığı, solunum sekresyon örneği PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörüdür. PDR *A. Baumannii* nedenli sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda çoğu riskler faktörleri düzeltilebilir özelliktedir. PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu mortalite üzerine etkilidir.

ABSTRACT
RISK FACTORS FOR NOSOCOMIAL PAN DRUG RESISTANT
ACINETOBACTER BAUMANNII INFECTIONS

Aim: *A .baumannii* is an important nosocomial pathogen. *Acinetobacter* infections causes long in hospital stay, morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the risk factors and effect on mortality for nosocomial infections of PDR *A .baumannii*.

Methods: A study (retrospective case-control) was performed at Afyon Kocatepe University Medical School, from 1st July 2005 to 1st March 2012. Nosocomial infections were defined according to Center for Disease Control (CDC) criteria. The patients with nosocomial *A .baumannii* infection were included in the study. First isolation of *A .baumannii* was considered. Patients with PDR *A .baumannii* nosocomial infections were compared to those with non-PDR *A .baumannii* nosocomial infections.

Results: Medical intensive care unit stay (odds ratio[OR]:2,74, 95% confidence interval [CI]: 1,53–4,89, p=0,001), duration hospital stay in PDR group 28,2±23,0 (p=0,031), renal disease (OR:3,08 CI:1,43–6,64 p=0,003), mechanical ventilation (OR:7,25 CI:3,12-16,85 p=0,001), previous use of carbapenem (OR:2,22 CI:1,37–3,61 p=0,001), diagnosis of nosocomial pneumonia (OR:2,84 CI:1,76–4,57 p=0,001), samples of respiratory secretion (OR:2,84, CI:1,76–4,57, p;0,001) were independently associated with PDR *Acinetobacter* infections. Mortality rate in PDR *A .baumannii* group was 61,8 %, and 38,2 % in non-PDR *A .baumannii* group.

Conclusion: Medical intensive care unit stay, duration hospital stay, renal disease, mechanical ventilation, previous use of carbapenem, diagnosis of nosocomial pneumonia, samples of respiratory secretion were independently associated with PDR *Acinetobacter* infections. All risk factors for PDR *Acinetobacter* infections were modifiable. PDR *Acinetobacter* infections was associated with mortality.

KAYNAKLAR

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309-332.
2. Taşova Y. Etkenler Nasıl Değişti? Elimizde Ne Kaldı? *Ankem Derg* 2009; 23:25-36.
3. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan AÖ, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) *J Hosp Infect* 2007; 65: 251-257.
4. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010:2881-2885.
5. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J of Antimicrob Agents* 2008; 32:106-119.
6. Chan PC, Huang LM, Lin HC, Chang LY, Chen ML, Lu C. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:423-429.
7. Kazak E. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Sulbaktamın Yeri. *Flora* 2010; 15:13-22.
8. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect* 2009; 73:143-150.
9. Deris ZZ, Shafei MN, Harun A. Risk factors and outcomes of imipenem-resistant *Acinetobacter* bloodstream infection in north-eastern Malaysia. *Asian Pacific J Trop Biomed* 2011; 313-315

10. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akıncı E, Balaban N, Çevik MA. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Int J Infect Dis. 2008; 12:16-21.
11. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12:826-836.
12. Kuşcu F, Ozturk D:B, Tutuncu E.E, Uslu M, Gurbuz Y, Gulen G, Şencan İ. Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test Yöntemiyle Araştırılması. Klimik Derg 2009; 22:48-51.
13. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibakteriyel direnç. Ankem Derg 2011; 25:35-41.
14. Paterson DL, Doi Y. A Step Closer to Extreme Drug Resistance (XDR) in Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis 2007; 45:1179-81.
15. Paterson DL, Lipman J. Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: The XDR problem. Crit Care Med 2007; 35:1789-1791.
16. Edmond MB, Wenzel RP. Nosocomial infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010; 3669-3672.
17. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IZ, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. Microbes Environ 2011; 26:101-112.
18. Seifert H, Dijkshoom L. Overview of the Microbial Characteristics Taxonomy, and Epidemiology of *Acinetobacter*. In: Bendinelli M, Friedman H, eds. *Acinetobacter* Biology and Pathogenesis. 2008:19-46.
19. Bahar İH, Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008;2195-2201.

20. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21:538–582.
21. Beşirbellioğlu B. Dirençli Gram-Negatif Bakteri Sorunu. Yogun Bakım Derg 2010; 9:173-181.
22. Bergogne-Berezin E. and Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. Clin Microbiol Rew. 1996; 148-165.
23. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, Reijden T, Strijen B, Stefanik, Heersma H, Dijkshoorn L. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2005; 43:4328-4335.
24. Durmaz R, Otlu B, Çalışkan A, Gürsoy N. *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, ve *Klebsiella* Türlerinin Moleküler Tipelendirilmesinde Kullanılabilecek Kısa Süreli ‘Pulsed-field Gel ‘ Elektroforez (PFGE) Protokolü. Ankem Derg 2007; 21:113-117.
25. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 2005; 11:868–873.
26. Aşık G. Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*. Microbiol Bul 2011; 45:371-380.
27. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, MacDonald U, Schultz LW, Umland TC, Campagnari AA. The K1 Capsular Polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* Strain 307-0294 Is a Major Virulence Factor. Infect Immun 2010; 78:3993–4000.
28. Thom KA, Hsiao WW, Harris AD, Stine OC, Rasko DA, Johnson JK. Patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains. Am J Infect Control 2010; 38:751-753.
29. Javad A., Seifert H., Snelling AM., Heritage J., Hawkwy PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol 1998; 36:1938-1941.
30. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, Thom KA, Snyder GM, Day HR, Perencevich EN, Frequent multidrug-resistant

Acinetobacter baumannii contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. Infection Control Hosp Epidemiol 2010; 31:716–721.

31. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006; 43:43–48.

32. Joseph NM, Sistla SS, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Role of intensive care unit environment and health-care workers in transmission of ventilator-associated pneumonia. J Infect Dev Ctries 2010; 4:282-291.

33. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, Soetens O, De Regt J, Lacor P, Pierard D, Lauwers S. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. J Hosp Infect 2007; 67:374-380.

34. Forgia CL, Franke J, Hacek DM, Thomson RB, Robicsek A, Peterson LR. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. Am J Infect Control 2010; 38:259-263.

35. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. A multifaceted intervention to reduce multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3- year study. Clin Infect Dis 2008; 47:760-767.

36. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. Ankem Derg 2009; 23:127-132.

37. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko Wen-Chien, Chen YS, Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Int J Infect Dis 2010; 14:764-769.

38. Gür D, Korten V, Ünal S, Deshpande LM, Castanheira M. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23

- and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program sites. J Med Microbiol 2008; 57:1529–1532.
39. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill 2008;13:1-11.
40. Dağı HT, Arslan U, Tuncer İ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. Ankem Derg 2011; 25:22-26.
41. Yan Z-Q, Shen D-X, Cao J-R, Chen R, Wei X, Liu L-P, Xu X-L. Susceptibility patterns and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains from three military hospitals in China. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:269-273.
42. Consales G, Gramigni E, Zamidei L, Bettocchi D, Gaudio A-R. A Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in intensive care unit: Antimicrobial and organizational strategies. J Crit Care 2011; 26:453-459.
43. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program(2006-09). J Antimicrob Chemother 2011; 66:2070-2074.
44. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008; 358:1271-1281.
45. Hartzel DJ, Kim SA, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* pneumonia: A Review. Med Gen Med. 2007; 9:4-11.
46. Kokkonouzis I, Christou I, Athanasopoulos I, Saridis N, Skoufaras V. Multiple lung abscesses due to *Acinetobacter* infection: a case report. CaseS J 2009; 2:9347.
47. Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Formos Med Assoc 2011; 110:564-571.

48. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:96-101.
49. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter bacteraemia*. *Euro J Int Med* 2009; 20:540-544.
50. Khan FY, Abukhattab M, Baager K. Nosocomial postneurosurgical *Acinetobacter baumannii* meningitis: a retrospective study of six cases admitted to Hamad General Hospital, Qatar. *J Hosp Infect* 2012; 80:170-179.
51. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: Report of 25 Cases and Review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:843-849.
52. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson D. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:245–255.
53. Katsikas AC, Dorafshar AH, Aycock JK, David MZ, Weber SG, Frank KM. Two cases of necrotizing fasciitis due to *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:258–263.
54. Guerrero D, Perez F, Conger NG, Solomkin JS, Adams MD, Rather PN, Bonomo RA. *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect* 2010; 11:49-57.
55. Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K. *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. *Clin Infect Dis* 2008;15;47:444-449.
56. Schafer JJ, Mangino JE. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis from Iraq. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:512-514.
57. Friedman O, Jassal SV, Bargman JM. *Acinetobacter* peritoneal dialysis peritonitis: description and relation to the SPICE family of organisms. *Perit Dial Int* 2008; 28:195-197.

58. Tuon FF, Penteado-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital. *Braz J Infect* 2010; 14:437-440.
59. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Kocatepe Tıp Derg* 2004; 5:17-21.
60. Apisarnthanarak A, Buppunharun W, Tiengrim S, Sawanpanyalert P, Aswapokee N. An overview of antimicrobial susceptibility patterns for gram-negative bacteria from the National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand (NARST) program from 2000 to 2005. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:91-94.
61. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:827-832.
62. Falagas ME, Koletsis PK, Blizoitis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55:1619-1629.
63. Al Jarousha AM, EL Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouga IA. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009; 13:623-628.
64. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011; 52:879-891.
65. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1121-1122.
66. Çiftçi İ, Aşık G. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg* 2011; 25:196-207.

67. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:219-226.
68. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres, *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:537-542.
69. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:351-353.
70. Figueiredo S, Poirel L, Papa A, Koulourida V. Overexpression of the naturally occurring blaOXA-51 gene in *Acinetobacter baumannii* mediated by novel insertion sequence ISAbA. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4045-4047.
71. Rodriguez-Martinez JM, Nordmann P, Ronco E, Poireli L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3484-4
72. Huang ZM, Mao PH, Chen Y, Wu J. Study on the molecular epidemiology of SHV type beta-lactamase-encoding genes of multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25:425-427.
73. Naas T, Coignard B, Carbonne A et al. French Nosocomial Infection Early Warning Investigation and Surveillance Network. VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1214-1222.
74. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2265-2269.

75. Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y. Nosocomial transmission of CTX-M-2 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3978-3984.
76. Lee K, Kim CK, Hong SG et al. Characteristics of clinical isolates of *Acinetobacter* genomospecies 10 carrying two different metallo-beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:259-263.
77. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:35-40.
78. Fu Y, Zhou J, Zhou H, Yang Q, Wei Z, Yu Yunsong, Li Lanjuan. Wide dissemination of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal complex 22 in multiple cities of China. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:644–650.
79. Yang HY, Lee HJ, Suh JT, Lee KM. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter* producing OXA-23 laktamaz in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med J* 2009; 50:764–770.
80. Siroy A, Molle V, Lemaître-Guillier C et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4876-4883.
81. Covne S, Courvalin P, Pe'richon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:947-953.
82. Chau SL, Chu YW, Houang ET. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4054-4055.
83. Akalın H. Kolistin. *Ankem Derg* 2007; 21:26-28.
84. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaïou DK. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat* 2010; 13:132-138.

85. Perez F, Hujer AM, Hujer MK, Decker KB, Rather NP, Bonomo AR. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3471-3484.
86. Aygencel G, Dizbay M, Çiftçi A, Türkoğlu M. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia: a case report from Turkey. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 9:164-167.
87. Yau W, Owen RJ, Poudyal A, Bell JM, Turnidge JD, Yu HH, Nation RL, Jian Li. Colistin heteroresistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Infect* 2009; 58:138-144.
88. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. *Ankem Derg* 2007; 21:29-33.
89. Navon Venezia, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:772-774.
90. Taneja N, Singh G, Singh M, Sharma M. Emergence of tigecycline & colistin resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with complicated urinary tract infections in north India. *Indian J Med Res* 2011; 133:681-684.
91. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılığının E-Test Yöntemiyle Araştırılması. *Ankem Derg* 2011; 25:79-83.
92. Thapa B, Tribuddharat C, Rugdeekha S, Techachaiwiwat W, Srifuengfung S, Dhiraputra C. Rifampin resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. *Nepal Med Coll J* 2009; 11:232-237.
93. Houang ET, Chu YW, Lo WS, Cheng AF. Epidemiology of rifampin ADP-ribosyltransferase (arr-2) and metallo-beta-lactamase (blaIMP-4) gene cassettes in class 1 integrons in *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures in 1997 to 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1382-1390.
94. Elisha BG, Steyn LM. Identification of an *Acinetobacter baumannii* gene region with sequence and organizational similarity to Tn2670, *Plasmid* 1991; 25:96-104.

95. Akalın H. Çoklu İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı ve İlaç politikaları. *Ankem Derg* 2007; 21:186-191.
96. Çakır N. Karbapenemler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008; 307-321.
97. Parlak M. Tetrasiklinler. İn. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008; 441-460.
98. Gazi H, Tünger Ö, Vural F, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:11-14.
99. Rahal JJ: Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006; 43:95-99.
100. Arroyo LA, Mateos I, Gonzalez V, Aznar J. In vitro activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1295-1296.
101. Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F, Nicolosi VM, Nicolosi D, Carattoli A, Fadda G, Nicoletti G, Stefani S. In vitro activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:4.
102. Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, Oztürk B, Haykır A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int J Infect Dis* 2010; 14:224-226.
103. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309-332.
104. Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar H.İ. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk

faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. *Flora* 2000; 5:229-237.

105. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:144-148.

106. Dizbay M, Altunçekiç A, Kanat DÖ, Sezer BE, Baş S, Özer F, Arman D. Anestezi-Reanimasyon ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyonlar: İki Yıllık Değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2007; 4:252-257.

107. Inan A, Ozgultekin A, Akcay SS, Engin DÖ, Turan G, Ceran N, Dincer E, Aksaray S, Göktas P, Erdem I. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul(2004-2010). *Jpn J Infect Dis* 2012; 65:146-151.

108. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study. *JAMA* 2009; 302:2323-2329.

109. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2012; 26:1-9.

110. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yüce N, Karalı Z, Gül Y , Çakır D, Gedikoğlu S. Çocuklarda *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Klinik Sonuçları: Beş Yıllık Çalışma. *J Pediatr Inf* 2010; 4:15-20.

111. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients—risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65:204–211.

112. Ozer B, Tatman-Otkun M, Memis D, Otkun M. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital in Turkey. *Cent Euro J Med* 2010; 2:203-208.

113. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *Int J Infect Dis* 2010; 14:723-729.
114. Pattansheyty RB, Gaude GS. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Indian J Crit Care Med* 2010; 14:70-76.
115. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, Lim JE, Lee SK, Lee SH, Lee KJ, Kang YA, Kim SK, Chang J, Kim YS. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2010; 10:228.
116. Dızbay M, Tunccan OG, Sezer BBE, Hızel K. Nozokomiyal imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors. *Scandinavian J of Infect Dis* 2010; 42:741-746.
117. Aydemir H, Celebi G, Piskin N, Öztoprak N, Keskin AS, Aktas E, Sumbuloğlu V, Akduman D. Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. *J Infect Dis* 2012; 65:66-71.
118. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci* 2012; 27:471-475.
119. Song YJ, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, Cheong HJ. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:317-322.
120. Lim TP, Tan TY, Lee W, Sasikala S, Tan TT, Hsu LY, Kwa AL. In-vitro activity of polymyxin B, rifampicin, tigecycline alone and in combination against

carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Singapore. PLoS One 2011;21:6.

121. Stroup JS, Mitchell K, Hitzeman D. Novel treatment approach to combat an infection with *Acinetobacter*. Bayl Univ Med Cent 2010; 23:29-30.

122. Wareham DW, Gordon NJ, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1047-1051.

123. Ebenezer K, James ES, Michael JS, Kang G, Verghese VP. Ventilator-associated *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Indian Pediatr 2011; 48:964-966.

124. Enoch DA, Summers C, Brown NM, Moore L, Gillham MI, Burstein RM, Thaxter R, Enoch LM, Matta B, Sule O. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. J Hospital Infect 2008; 70:109-118.

125. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, Park SC, Chung KS, Park BH, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Risk Factors for occurrence and 30-Day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. J Korean Med Sci 2012; 27:939-947.