



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

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PAN-DRUG RESİSTANT(PDR)
***ACINETOBACTER BAUMANNII* ENFEKSİYONLARI GELİŞİMİ**
İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

DR. Edip BAYRAK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2014



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

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PAN-DRUG RESİSTANT (PDR)
***ACINETOBACTER BAUMANNII* ENFEKSİYONLARI GELİŞİMİ**
İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

DR. Edip BAYRAK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2014

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Mehmet BAKIR

Üye: Prof. Dr. Nazif ELALDI

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Gökhan GÖZEL

Bu tez, 04.12.2012 tarih ve 93596471-773/58-219 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübeleri ile bizlerin yetişmesinde büyük emekleri olan Prof. Dr. Mehmet Bakır, Prof. Dr. İlyas Dökmetaş, Prof. Dr. Nazif Elaldı, Doç. Dr. Aynur Engin ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Gökhan Gözel'e,

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları servisinin araştırma görevlisi arkadaşlarım başta olmak üzere özverili ve anlayışlı çalışanları hemşireler, sekreter, biyolog ve diğer personele,

Çalışmalarımızda büyük katkısı olan Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşireleri ve Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Hayatımın her anında sevgi ve destekleri ile hep yanımda olan sevgili aileme, en içten teşekkürlerini sunarım.

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Pan-Drug Resistance (PDR) *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonları Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Dr.Edip BAYRAK

Tıpta Uzmanlık Tezi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

SİVAS 2014

Acinetobacter baumannii önemli nozokomiyal patojenlerden biridir. *Acinetobacter* enfeksiyonları hastanede kalış süresinin uzamasına, mortalite ve morbiditeye neden olur. Bu çalışmanın amacı PDR *A. baumannii* nedenli sağlık bakımı ilişkili (SBI) enfeksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirilmiş bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya PDR *A. baumannii* ile oluşan 49 ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi, 71 *A. baumannii* dışı etkenlerle oluşan ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi hastası alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hepsi yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar idi. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi(CDC) tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır. Birden fazla enfeksiyon epizodu gözlenen olgularda tek epizod çalışmaya alınmıştır. PDR *A. baumannii* enfeksiyonu saptanan olgularla saptanmayan olgular risk faktörleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Univariate analiz ile p değeri $\leq 0,1$ ve altında saptanan risk faktörleri bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için multivariate analiz uygulandı. Travma varlığı [Odds ratio (OR) 93.32, %95 Güvenlik aralığı(%95 CI) 2.8-3110.4], steroid kullanımı (OR 21.09 ,%95 CI 5.09-87.44) ve son 3 ay antibiyotik kullanımı (OR 26.97,%95 CI 3.82-190.4) bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

PDR *Acinetobacter* nedenli sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda çoğu risk faktörleri düzeltilebilir özelliktedir. Bu risk faktörlerinin kontrolü PDR.*A. baumannii* oranlarını düşürebilir. Hastanelerde PDR *Acinetobacter* enfeksiyonu tespit edilmesi durumunda rehberler eşliğinde kontrol önlemleri alınmalı, hastane personeli eğitilmeli ve uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilmelidir.

Anahtar kelimeler: PDR *Acinetobacter baumannii*, risk faktörleri, kontrol önlemleri

ABSTRACT

Defining the Risk Factors for the Evolution of Pan-Drug Resistance (PDR)

Acinetobacter baumannii Infections in Intensive Care Units

Dr.Edip BAYRAK

Master Thesis in Medicine

Department of Infectious Disease and Clinical Bacteriology

SİVAS 2014

Acinetobacter baumannii is one important nosocomial pathogenes. *Acinetobacter* infections causes long in hospital stay, mortality and morbidity. The aim of this study is to define the risk factors of PDR *A. baumannii* caused health care related infections(SBI).

In the study of Cumhuriyet University Hospital between 01.01.2012-31.12.2013 is a case-control study was performed retrospectively. 49 PDR *A. baumannii* caused ventilator associated pneumonia and bacteraemia, 71 other bacteria caused ventilator associated pneumonia and bacteraemia patients were involved in this study. All the patients in the this study were patients who followed in the Intensive Care Unit (ICU). Health care related infections are determined according to the diagnosis criteria of Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Single episode was chosen for this study in the cases of multiple infection episodes. The PDR *A. baumannii* infection observed cases and the cases irrelevant to PDR *A. baumannii* infections are compared in terms of risk factors.

Multivariate analysis was applied to univariate analysis, the p value 0,1 and below 0,1 observed risk factors for determening independent risk factors.The existence of trauma[Odds ratio (OR) 93.32, %95 Güvenlik aralığı(%95 CI) 2.8-3110.4], the usage of steroid (OR 21.09 ,%95 CI 5.09-87.44) and the usage of antibiotics in the last 3 months (OR 26.97,%95 CI 3.82-190.4) discovered as independent risk factors.

All risk factors for health care related PDR. *Acinetobacter* infections were modifiable. The control of these factors may decrease the ratio of PDR *A. baumannii*. In case of detection of PDR *A. baumannii* infection in hospitals, control measures should be applicated,hospital staff should be educated and inappropriate antibiotic use should be prohibited.

Key Words: PDR *Acinetobacter baumannii*, risk factors, control precautions.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. <i>Acinetobacter</i> Türleri ve Tarihçe	2
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Epidemiyoloji.....	5
2.5. <i>Acinetobacter</i> Nedenli Hastane İnfeksiyonları	7
2.5.1. Bakteriyemi	7
2.5.2. Menenjit	8
2.5.3. İdrar yolu infeksiyonu	8
2.5.4. Yumuşak doku infeksiyonları	9
2.5.5. Pnömoni ve Ventilasyon ilişkili pnömoni	9
2.5.6. Diğer infeksiyonlar.....	9
2.6. Ventilasyon ilişkili pnömoni	10
2.6.1. Mortalite–morbidite	10
2.6.2. Patogenez	11
2.6.3. Risk faktörleri.....	12
2.6.4. Tanı.....	13
2.7. Kan dolaşım infeksiyonları	14
2.7.1. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu.....	14
2.7.2. Polimikrobiyal kan dolaşım infeksiyonu.....	14
2.7.3. Gerçek kan dolaşım infeksiyonu	14
2.7.4. Primer kan dolaşım infeksiyonu.....	15
2.7.5. Sekonder kan dolaşım infeksiyonu	15
2.8. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Tedavisi	15
2.9. <i>Acinetobacter</i> Türlerinde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	17

3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmanın Amacı.....	21
3.2. Hasta popülasyonu	21
3.3. Tanımlar	22
3.4. Veri Toplama ve Mikrobiyolojik İnceleme.....	22
3.5. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKÇA	49

KISALTMALAR

VİP:	Ventilatör ilişkili pnömoni
PDR:	Pan-Drug Resistance
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ARDS:	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
CDC:	Centers for Disease Control and Prevation
MDR:	Multi Drug Resistance
XDR:	Extensive Drug Resistance
ESBL:	Extended-spectrum B-lactamase
SVH:	Sistemik vasküler hastalık
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
HT:	Hipertansiyon
CCI:	Charlson Comorbidity Index
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
NG:	Nazogastrik sonda
SVK:	Santral venöz kateter
TPN:	Total parenteral nütrisyon
ETE:	Endotrakeal entübasyon
AST:	Aspartat transaminaz
ALT:	Alanin transaminaz
CRP:	C reaktif protein
SOFA:	Sequential Organ Failure Assesment(Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi)
APACHE:	Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi)
ICU:	Intensive Care Unit
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi
MODS:	Multilp Organ Dysfunction Syndrome
DM:	Diabetes Mellitus
ÇİD:	Çoklu ilaç direnci
PBP:	Penisilin bağlayan protein
NDM:	New Delfi Metallo-beta-lactamase

MBL: Metallo-beta-lactamase
SBI: Sağlık bakımı ilişkili

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırılması.....	24
Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının cinsiyet açısından karşılaştırılması	25
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yatış tanısı açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının invaziv girişim açısından karşılaştırılması.....	29
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının son üç ay hastaneye yatışı ve son üç ay antibiyotik kullanımı,infeksiyon oluşum günü açısından karşılaştırılması.....	30
Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo8:PDR Acinetobacter baumannii VİP ve Kan Dolaşımı infeksiyonları gelişimi için bağımsız risk faktörleri(multivariate lojistik regresyon analizi)	32
Tablo 9: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	33

GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter cinsi bakteriler aerobik, hareketsiz, pigmentsiz, non-fermentatif ve *Moraxellaceae* familyasına ait olan gram negatif koko-basillerdir. Sağlıklı bireylerin genital sistem, alt gastrointestinal sistem ve üst solunum yollarında kolonize olsa da bağışıklık sistemi düşük ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku yahut cerrahi alan infeksiyonları gibi genel olarak ölümlü neticelenen ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. İkincil olarak menenjit, septisemi ve endokardite de yol açtığı bilinmektedir. *Acinetobacter*'in yol açtığı en sık hastane kaynaklı infeksiyon ise ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve bakteriyemidir (1).

Acinetobacter infeksiyonlarının gelişmesine yahut bakterinin bulaşmasına yol açan risk faktörleri diğer çoklu ilaç direncine sahip organizmalar ile benzerdir. Bu faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir (2):

i. Konak ile ilgili faktörler: Altta yatan bir hastalığın olması ve immün sistemin baskılanması, cerrahi işlem geçirmiş olmak, majör travma bulunması ve prematüre yeni doğanlar.

ii. Bakteriye maruz kalmayla ilgili faktörler: Yoğun bakım ünitesinde tedavi görmek, *Acinetobacter*'in endemik olarak hastanede bulunması ve kontamine tıbbi ekipmanlara maruz kalmak.

iii. Tedaviyle ilgili faktörler: Mekanik ventilasyon, intravasküler kateter, idrar kateteri ve drenaj tüpleri gibi vücuda kalıcı cihazların takılması ve uygulanan antimikrobiyal tedavi.

Bu çalışmamıza yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olan ve en sık görülen PDR *Acinetobacter* infeksiyonları olan ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonu gelişen tüm hastalar dahil edilmiştir. PDR *A. baumannii* ile oluşan infeksiyonlar ile diğer etkenlerle oluşan infeksiyonlar olmak üzere iki grup oluşturulmuş, PDR *A.baumannii* ile oluşan ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonu risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Acinetobacter* Türleri ve Tarihçe

Acinetobacter türleri ilk olarak 1911'de Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck tarafından, kalsiyum asetatlı bir besiyeri kullanılarak topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir (3). Daha sonraki yıllarda benzer mikroorganizma farklı bilim adamları tarafından 15'in üzerinde farklı cins ve tür olarak tanımlanmış olup bunlardan en yaygın olanları arasında *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola* ve *Mima polymorpha*, *Micrococcus calcoaceticus*, B5W, *Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii* sayılabilir (3).

Acinetobacter kelimesi Yunanca "akinetos" kelimesinden kökenlenmekte olup hareketsiz manasına gelmektedir. Brisou ve Prevot 1954'te, *Achromobacter* cinsindeki hareketsiz mikroorganizmaları hareketli mikroorganizmalardan ayırmak için *Acinetobacter* ismini cins isim olarak önermişlerdir. Fakat bu tanım 1968'de Baumann ve ark. yapmış olduğu çalışmaların ardından kabul görmüştür (3). Baumann ve ark. (4) tarafından 1968'de yapılan çalışmaya göre, daha önce tanımlanmış farklı türlerin tek bir cinsine ait olduğu ve daha ileri bir sınıflandırmanın fenotip özelliklerine göre mümkün olduğu ortaya konmuştur. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (USA) isimli kitabın 1974 yılı baskısında *Acinetobacter* cinsi içerisinde *Acinetobacter calcoaceticus* tek tür olarak tanımlanmış ve listelenmiştir(3). Bouvet ve Grimont (5) 1986 yılında deoksiribonükleik asit hibridizasyon yöntemi ile *Acinetobacter* cinsini 12 hibridizasyon grubuna ayırmışlardır. Bu çalışma neticesinde elde ettikleri 12 DNA grubundan 6'sını fenotip özelliklerine göre de gruplandırılmışlardır. DNA hibridizasyonu ve fenotipik testler neticesinde elde edilen *Acinetobacter* türleri; *A.calcoaceticus* (*Acinetobacter gen. sp. 1*), *A.baumannii* (*Acinetobacter gen. sp. 2*), *Acinetobacter haemolyticus* (*Acinetobacter gen. sp. 4*), *Acinetobacter junii* (*Acinetobacter gen. sp. 5*), *Acinetobacter johnsonii* (*Acinetobacter gen. sp. 7*), ve *Acinetobacter lwoffii* (*Acinetobacter gen. sp. 8*). Çalışmada *Acinetobacter gen. sp. 8* ile *Acinetobacter gen. sp. 9*'un fenotipik testler neticesinde ayrımı yapılamamıştır. Yapılan bir çalışmada 1988'de radyasyona dirençli bir *Acinetobacter* türü izole edilmiş ve uygulanan fenotipik ve genotipik testler neticesinde *Acinetobacter radioresistens* olarak adlandırılmıştır (6). Bouvet ve Jeanjean (7) 1989 yılında proteolitik *Acinetobacter*

genomik türlerinden oluşan ve 13-17 arasında numaralandırılan 5 DNA grubu tanımlamışlardır. Bu gelişmenin ardından Tjernberg ve Ursing (8) 13-15 olarak numaralandırılan 3 DNA grubu tanımlamışlar ve 12 numaralı DNA grubunun *A.radioresistens* ile aynı olduğunu göstermişlerdir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda Tjernberg ve Ursing tarafından tanımlanan DNA grubu 14 ile Bouvet ve Jeanjean tarafından tanımlanan DNA grubu 13'ün aynı olduğu saptanmıştır (9). Aynı zamanda tanımlanan *Acinetobacter* türlerinden *A.calcoaceticus*, *A.baumannii*, *Acinetobacter gen. sp. 3* ve *Acinetobacter gen. sp.13TU*' nun birbirlerine genetik olarak yakın olduğu ve fenotipik testlerle tür seviyesinde ayrılmasının zor olduğu belirtilmiş ve bu türler *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi olarak adlandırılmıştır (9). Nemec ve arkadaşları tarafından sırasıyla 2001 ve 2003 yıllarında klinik örneklerden *Acinetobacter ursingii*, *Acinetobacter schindleri* ve *Acinetobacter parvus* olmak üzere 3 yeni tür izole etmişlerdir(10,11). Bunların yanı sıra atık su arıtma tesislerinden izole edilen 7 yeni *Acinetobacter* (*A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. grimontii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A.tandoii* ve *A. gernerii*) türü bildirilmiştir(12). 2008'de orman toprağından izole edilen bir *Acinetobacter* türü (*A. soli*) ve 2009 yılında ise insan ve hayvan örneklerinden ve klinik örneklerden izole edilen iki yeni tür (*A.beijerinckii*, *A.gyllenbergii*) bildirilmiştir (13,14). DNA hibridizasyon grubu olarak numaralandırılan *Acinetobacter gen. sp. 10*, *Acinetobacter gen. sp. 11*, *A. calcoaceticuse-A. baumannii* kompleks içerisinde yer alan *Acinetobacter gen. sp 3* ve *Acinetobacter gen. sp 13TU* fenotipik olarak diğer *Acinetobacter*'den ayrımı yapılarak sırasıyla *A. berezinae*, *A. guillouiae*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* olarak isimlendirilmiştir (15,16). Nozokomiyal infeksiyonlarda en sık izole edilen tür *A.baumannii* olarak birçok çalışmada bildirilmektedir.

2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter cinsi bakteriler zorunlu aerob, Gram-negatif kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, genel olarak nitrat ve non-fermentatif özellikli basillerdir (3). Normal laboratuvar ortamında 20-30°C'de ürerler. *Acinetobacter* türlerinin bilhassa pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan doğrudan yaymalarda gram-pozitif kok görünümünde olabileceği hususunda klinik mikrobiyologlarında dikkatli olmalarının gerekliliği vurgulanmaktadır (3). Bu organizmalar düz, bazen mukoid, grimsi-beyaz koloniler oluştururlar. *Acinetobacter*

cinsine ait çoğu tür daha küçük ve opak koloniler oluştururken 24 saatlik inkübasyon sonrasında 1,3-3mm'lik koloniler oluşturması sebebiyle *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleks kolonileri *Enterobacteriaceae* familyasının üyelerine benzer. Fakat *Enterobacteriaceae* familyasından farklı olarak *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleks haricinde bazı *Acinetobacter* suşları *MacConkey* agarda üreme göstermez. *A.haemolyticus* ve diğer bazı türler *A.calcoaceticus-A.baumannii* komplekste görülmeyen bir özellik olarak koyun kanlı agarda hemoliz yaparlar (3).

2.3. Patogenez

Acinetobacter cinsine ait olan bakterilerin geçmiş yıllarda düşük virülans potansiyeline sahip olduğu düşünülmekteydi. Fakat güçlü yeni antimikrobiyal ajanların kullanılmaya başlanması ve hastanelerde, bilhassa da yoğun bakım ünitelerinde invaziv prosedürlere bağlı olarak dirençli toplum ve hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonlarının prevalansında artış görülmektedir. Toplum kökenli fulminan *Acinetobacter* pnömonisinin görülmesi bu organizmaların bazen yüksek patojeniteye sahip olabildiğini ve invaziv hastalığa yol açabileceğini göstermektedir (17).

Acinetobacter türleri genel olarak hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara yol açmaktadır. Asidik pH ve düşük ısılarda üreyebilme özelliklerinin yanı sıra bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritin insan açısından endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir. Potansiyel virülans etmenleri arasında aşağıdakiler sayılabilir (18,19):

- Suşların yüzeylerinin daha fazla hidrofilik olmasını sağlayan, fagositozdan koruyan ve L-ramnoz, D-glikoz, D-glukronik asit, D-mannozdan meydana gelen polisakkarit kapsül
- İnsan epitel hücrelerine adherensi güçlendiren fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit,
- Dokulardaki yağlara zarar verebilen ve nötrofiller üzerinde olumsuz etki gösterebilen enzimlerin üretimi,
- Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipit A'nın varlığı

Diğer gram-negatif bakterilerde olduğu gibi lipopolisakkarit, farelerde letal toksisiteye, tavşanlarda vücut ısısının yükselmesine ve *Limulus amoebocyte lysate*

testinin pozitif sonuç vermesine yol açar. İn vivo endotoksin üretimi *Acinetobacter* sepsisinin semptomlarından sorumludur. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli virulans etmenleri arasında yer almaktadır. Bazı *Acinetobacter* cinsi bakterilerin dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri saptanmıştır (18,19).

Yoğun bakım ünitesi ihtiyacındaki hastalar genel olarak bağışıklık sistemi bozuk ve tedavileri çok sayıda tıbbi girişime ve desteğe ihtiyaç duyan hastalardır. Her yapılan girişim infeksiyon riskini artırmaktadır. Konak savunmasının azalması ve patojenik yahut potansiyel patojenik bakteriler ile konağın kolonize olması hastane infeksiyonlarının oluşmasında en önemli unsurdur. Bu iki faktör bağımsız bir şekilde ortaya çıkabileceği gibi infeksiyon oluşması için ikisi de belli düzeyde olmalıdır (20). Hastane kökenli patojenler ile infeksiyonunun gelişebilmesi için öncelikli olarak konak kolonizasyonu gerekmektedir ki kolonizasyon mikroorganizmanın mukoza yahut epitele tutunması ve oraya yerleşerek çoğalması neticesinde oluşur.

2.4. Epidemiyoloji

Acinetobacter türlerinin çoğunlukla toprakta, suda ve kuru ortamlarda bulunması, hastane ortamından, yiyeceklerden ve hayvanlardan izole edilmesi, bu cinse ait üyelerin her yerde bulunabilen mikroorganizmalar olarak kabul edilmesini sağlamıştır. *Acinetobacter* türleri gram-negatif bakteriler olup insan cildinde doğal olarak bulunan tek grup olarak görülmektedir (21).

Almanya'da gerçekleştirilen bir çalışma neticesinde deri ve mukozal membranlarda *Acinetobacter* türlerinin taşıyıcılığının hastalarda (%75) ve kontrol grubunda (%42.5) yüksek olduğu saptanmıştır (21). Örnekleme, vücudun 9 farklı bölgesinden yapılmış olup ellerde %26, kasıkta %25, ayak parmak arasında %24, alında %23 ve kulakta %21 oranında *Acinetobacter* spp. izole edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda izole edilen türler ve yüzdeler aşağıdaki gibidir:

- *A. lwoffii* - %47
- *A. johnsonii* - %21
- *A. radioresistens* - % 12
- *Acinetobacter gen. sp.* 3 - %11

Klinik açıdan önemli olan *A. baumannii* ve *A.nosocomialis* türlerinin ender olarak kolonize olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmaya benzer bir başka çalışmada, sağlıklı gönüllülerde *Acinetobacter* spp. taşıyıcılığı %44 olarak bildirilmiştir. Çalışmada, bakterilerin en sık izole edildiği vücut bölgeleri ön kol %51, alın %47 ve ayak parmak arası %34 ve izole edilen türler *A. lwoffii* %61, *Acinetobacter gen. sp.* 15BJ %12,5 ve *A. radioresistens* %8 oranında saptanmıştır. *A.baumannii*-*A.calcoaceticus* kompleks ise yalnızca 1 sağlıklı gönüllüden tespit edilmiştir (22).

Dijkshoorn ve ark. (23) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada sağlıklı bireylerin dışkı örneklerinde Hollanda'da %24,6 Birleşik Krallık'ta ise %3 oranında *Acinetobacter* spp. taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Hollanda'da izole edilen türler ve yüzdelik oranları sırasıyla aşağıdaki gibidir:

- *A. johnsonii* - % 17.5
- *A. guillouiae* - % 4.0
- *A. junii* - % 1.6
- *A. ursingii* - % 1.6
- *A. baumannii* - % 0.8
- *A. lwoffii* - % 0.8
- *A. berezinae* - % 0.8
- *A. pittii* - % 0.8

Yukarıdaki türlerden *A.johnsonii* sindirim sisteminde baskın tür olarak görülürken klinik açıdan önem arz eden *A.baumannii* insan bağırsağında önemli bir yer teşkil etmez ve toplumsal bir rezervuar oluşturmaz (23).

Berlau ve ark. (22) yapmış oldukları çalışmada *Acinetobacter* türlerinin sebzelelerdeki dağılımını incelemişler ve 177 örnekten 30'unda pozitif sonuç elde etmişlerdir. Bu pozitif sonuçlarda *A.baumannii* %27 ve *A.guillouiae* %27 oranında baskın türler olduğu ve *A.calcoaceticus*-*A.baumannii* kompleks içerisinde bulunan *A.calcoaceticus*, *A.baumannii*, *A.pittii* ve *A.nosocomialis*'in izole edilen diğer türlere oranla siprofloksasin ve gentamisine daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda sebzelerin *A.baumannii* için rezervuar ortam sağladığı bildirilmiştir.

Bir veteriner hastanesinde geriye dönük olarak gerçekleştirilen moleküler tiplendirme çalışması neticesinde *A.baumannii*'nin kedi ve köpeklerde nozokomiyal infeksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir (24).

Fransa'da evsiz olan insanların vücut bitlerinde *Bartonella quintana* araştırması esnasında *A.baumannii* izole edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın devamında dünyanın farklı bölgelerinden 622 insan vücudu biti toplanmış ve bunlardan 130'unda *A.baumannii* izole edildiği bildirilmiştir (25).

Acinetobacter türleri oldukça geniş bir yayılım alanına sahip olup türlerin yayılım alanları aşağıdaki gibidir (3):

- *A.calcoaceticus*: Su, toprak ve sebzeler
- *A.pitti*: Su, toprak, sebzeler ve insan cildi
- *A.lwoffii*: İnsan cildi
- *A.nosocomialis*: İnsan cildi
- *A.johnsonii*: Su, toprak, insan cildi ve gaita
- *A.guillouiae*: Su, toprak, sebzeler ve insan sindirim sistemi
- *A.radioresistens*: İnsan cildi
- *A.baumannii*: Toplumda taşıyıcılık oranı düşüktür. Toprakta ve sebzelerde izole edilmiş olmasına karşın tipik bir çevresel organizma olarak görülmez.

2.5. Acinetobacter Nedenli Hastane İnfeksiyonları

A.baumannii bağışıklık sistemi düşük ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku yahut cerrahi alan infeksiyonları gibi genel olarak ölümle neticelenen ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. İkincil olarak menenjit, sepsis ve endokardite de yol açtığı bilinmektedir. *Acinetobacter*'in yol açtığı en sık hastane kaynaklı infeksiyon ise VİP ve bakteriyemidir (1).

2.5.1. Bakteriyemi

A.baumannii infeksiyonları diğer *Acinetobacter* türlerine oranla daha fazla görülmekte olup bunların çoğunluğu kan dolaşımı infeksiyonlarıdır. Hastane kökenli bakteriyemi, hastalarda ölüm riskinin yanı sıra yatış süresini uzatmakta ve buna bağlı olarak da tedavi maliyetini artırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastane kökenli bakteriyemi geliştiğinde hastaların 24 gün daha fazla hastanede kaldığı, bunun yanı sıra 40 bin dolar ek tedavi maliyeti ortaya çıktığı bildirilmiştir (26).

Hastane kökenli primer bakteriyemilerin yaklaşık %87'sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Kateter ilişkili bakteriyemi olgularında kateterin izolasyondan sonra 48-72 saat içerisinde çıkarılmasının, gram-negatif

bakterilerle gelişen tekrarlayan bakteriyemi olasılığını engellediği bildirilmiştir (28). Buna ilaveten bakteriyemilerin gelişiminde etkili olan risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar neticesinde mekanik ventilasyon uygulanmasının bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (29).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda *A.baumannii* bakteriyemisine bağlı olarak ortaya çıkan mortalite oranının %60-61 olduğu saptanmıştır. *A.baumannii* bakteriyemisi *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi ile kıyaslandığında düşük performans durumu, mekanik ventilasyon gibi invazif işlemler, karbapenem kullanımı ve mortalitenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (30).

A.ursungii'nin hastanede yatmakta olan hastalarda kan dolaşımı infeksiyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda HIV pozitif olan bir hastadan toplum kaynaklı *A.radioresistens* bakteriyemisi rapor edilmiştir (31).

2.5.2. Menenjit

Sporadik primer menenjit vakaları rapor edilmesine karşın *Acinetobacter* menenjitinin baskın formu sekonder menenjit olup genel olarak kafa travması yahut invaziv nöroşirurji girişimlerini takiben ortaya çıkmaktadır (32). Ventriküller ile dış ortam arasında sürekli bir ilişkinin varlığı, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistüllerinin olması, 5 günden daha uzun süre kalan ventriküler kateter varlığı gibi unsurlar önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (33). Diğer *Acinetobacter* türleri ile kıyaslandığında *A.lwoffii*'nin menenjit ile daha sıkı ilişki içerisinde olduğu bildirilmiştir (31).

Acinetobacter türlerinin yol açtığı menenjitlerde mortalite oranının %20-27 olduğu yapılan çalışmalar neticesinde tespit edilmiştir (34).

2.5.3. İdrar yolu infeksiyonu

Acinetobacter türleri genel olarak idrar yollarında infeksiyon oluşturmadan kolonize olmalarına karşın ender olarak invazyon yaparak infeksiyona da neden olabilmektedir. Son 20-25 yılda *Acinetobacter* kökenlerinin yol açtığı idrar yolu infeksiyonlarının görülme sıklığında ciddi artış kaydedilmiştir (35). Türkiye'de gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili idrar yolu infeksiyonlarında *Acinetobacter* kökenlerinin görülme oranının %7,5 olduğu bildirilmiştir (36).

2.5.4. Yumuşak doku infeksiyonları

Acinetobacter türleri venöz kateter ile ilişkili kateter giriş yeri infeksiyonuna yol açabilir. Aynı zamanda travmatik yara, yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon yahut infeksiyona da neden olabilirler (33). Irak ve Afganistan'daki çatışmalarda yaralanan Amerikan Askeri Birliklerinde çoklu ilaç dirençli *A.baumannii*'ye bağlı gelişen oldukça ciddi yara yeri infeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir. Burada sahra hastanesi çevresindeki toprakta *Acinetobacter* kolonizasyonunun kaynak olduğu düşünülmektedir (37).

2.5.5. Pnömoni ve Ventilasyon ilişkili pnömoni

Acinetobacter infeksiyonlarının en sık lokalizasyonu ve en önemli kolonizasyon yeri solunum yollarıdır (38). *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı çocuklarda toplumdan kazanılmış bronşiyolit ve trakeobronşitin sebebi olduğu rapor edilmiştir. Trakeobronşit immünkompromize erişkinlerde de görülebilir. Yetişkinlerde toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömonisi genellikle hasta savunmasının azaldığı (alkolizm, diabetes mellitus, renal yetmezlik, altta yatan pulmoner yetmezlik vb.) durumlarda görülür (39).

Hastane kökenli pnömoni, hastane infeksiyonları içerisinde ikinci, yoğun bakım infeksiyonları içerisinde ise birinci sıklıkta yer almaktadır (40). American Thoracic Society (ATC) ve American Society of Infectious Diseases (IDSA) tarafından kanıta dayandırılarak hazırlanmış rehberde hastane kökenli pnömoninin 1000 hastane yatışı başına 5-10 olguda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Mekanik ventilatör desteği alan hastalardaki sıklık ise 6-20 kat artmaktadır. Kolonize orofaringeal yahut gastrik içeriğin aspirasyonu trakeobronşiyal alana bakterilerin ulaşmasındaki en önemli yoldur (41).

2.5.6. Diğer infeksiyonlar

Acinetobacter türlerinin yol açtığı doğal kapak endokarditi genel olarak akut ve şiddetli bir hastalık olup mortalite oranı prostetik kapak endokarditine oranla daha yüksektir (39). *Acinetobacter* kökenleri sürekli olarak periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonite yol açabilmektedir (42). Sık görülen belirtileri karın ağrısı ve bulanık diyaliz sıvısıdır (43). *A.junii* ender olarak oküler infeksiyonların nedenidir ve çocuk hastalarda bakteriyemiye yol açabilir (31). Konjunktivit, endoftalmit,

kontamine yumuşak kontak lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve korneal delinme gibi göz infeksiyonları da rapor edilmiştir (44).

2.6. Ventilasyon ilişkili pnömoni

Hastane kökenli pnömoni, hastane infeksiyonları içerisinde ikinci, yoğun bakım infeksiyonları içerisinde ise birinci sıklıkta yer almaktadır (40). Hastaneye yatan hastalar içerisinde hastane kökenli pnömoni görülme oranı merkezlere göre farklılaşmakla birlikte genellikle %0,5-2 arasındadır. Dünya genelinde hastane kökenli infeksiyonlar içerisinde hastane kökenli pnömoni oranının %15 oranında olduğu bildirilmiş iken ülkemizde ise bu oran %11-30'dur. Bunun yanı sıra ülkemizdeki hastane kökenli pnömoniyle ilgili mortalite oranlarının ise %30-87 arasında olduğu bildirilmektedir (45).

ATC ve IDSA tarafından kanıta dayandırılarak hazırlanmış rehberde hastane kökenli pnömoninin 1000 hastane yatışı başına 5-10 olguda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Mekanik ventilatör desteği alan hastalardaki sıklık ise 6-20 kat artmaktadır. Kolonize orofaringeal yahut gastrik içeriğin aspirasyonu trakeobronşiyal alana bakterilerin ulaşmasındaki en önemli yoldur (41).

Acinetobacter'in yol açtığı ventilasyon ilişkili pnömonide mortalite oranının %43 olduğu bildirilmiştir (46). Son yıllarda ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda hastane kökenli pnömoninin hastaneye yatışın ortalama 18. gününde geliştiği, mortalite oranının da %45,2 olduğu tespit edilmiş olup en sık neden olan mikroorganizmaların ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Staphylococcus aureus* olduğu tespit edilmiştir (47).

2.6.1. Mortalite–morbidite

VİP yüksek mortaliteye sahip olan bir nozokomiyal infeksiyon olup yoğun bakım ünitelerinde önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen bazı çalışmalar incelendiğinde ventilasyon ilişkili pnömonide mortalite üzerinde etkili olan risk faktörlerinden bazıları aşağıdaki gibi sıralanabilir (48,49):

- Uzun süreli hastanede yatış
- Uzamış ventilasyon süresi
- Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalmak
- Altta yatan hastalığın ciddiyeti,

- Ağır sepsis ve septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu
- Yüksek APACHE II skoru
- İleri yaş (65 yaşüstü)
- Antibiyotik kullanımı
- Ampirik tedavi uygunsuzluğu
- Çoklu ilaca dirençli patojenlerle (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *S. maltophilia*, *S. aureus*, vb) infeksiyon
- Solunum yetmezliğinin ağırlaşması

Yapılan çalışmalar neticesinde ventilasyon ilişkili pnömonide kaba mortalite oranı %20-71, atfedilen mortalite oranı ise %27-33 olarak rapor edilmiştir (50,51,52).

2.6.2. Patogenez

Alt solunum yolu infeksiyonu ortaya çıkabilmesi için alt solunum yollarına yeterli düzeyde virülan mikroorganizma ulaşması ve konak savunmasının bozulması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde görülen ventilasyon ilişkili pnömoni; orofarinkse kolonize olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonu, inhalasyon ve hematojen yol (41) olmak üzere 3 şekilde gelişmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların yatışın ilk 48. saatinde hastanın normal üst solunum yolları, hastanedeki dirençli mikroorganizmalar ile kolonize olmaktadır ki bu kolonizasyonda hastaneye yatırılan hastaların yatırıldıkları birimin florası, solunum savunma mekanizmalarının yetersiz oluşu, uygulanan invaziv işlemler, birimde infeksiyon kontrol önlemlerinin eksikliği ve altta yatan hastalıklar etkilidir. Bu kolonize patojenler mikroaspirasyon ile hastanın alt solunum yollarına yerleşmektedir. Hastanın bilinç düzeyinde meydana gelen değişiklikler, sedasyon, solunum sistemine uygulanan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon, yutma işlev bozukluğu, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri ve cerrahi girişimler orofarenkste bu mikroorganizmaların aspirasyonunda etkili olan unsurlardan önemli olanlarıdır (41).

Hastaneye yatış ve endotrakeal tüp yerleştirilmesinden hemen sonra hastalarda tüp balonunun hemen kenarındaki mukozada hasarlanma ve mukosilyer aktivitede bozulma ortaya çıkmaktadır ki böylelikle tüp kenarından mikroaspirasyon olmaktadır. Entübasyon tüpü içerisinde biyofilm tabakası meydana getiren

mikroorganizmalar, aspirasyon esnasında yahut serum fizyolojik uygulama sırasında alt solunum yollarına gidebilmektedir. Aynı zamanda bu bakteriler distal hava yollarına bronkoskopi işlemleri ile de taşınabilmektedir (41).

2.6.3. Risk faktörleri

Ventilasyon ilişkili pnömonide risk faktörlerinin bilinmesi, risk faktörüne göre etkenin tahmin edilmesine, tedavinin planlanmasına ve dolayısıyla da enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine yardımcı olması açısından önem arz etmektedir. Bu risk faktörleri hastaya bağlı risk faktörleri, enfeksiyon kontrolüne bağlı risk faktörleri ve girişimlere bağlı risk faktörleri olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (52).

Hastaya bağlı risk faktörleri

- İleri yaş
- Hipoalbuminemi (Serum albümin < 2.2 g/dl)
- Organ yetmezliği
- Koma, bilinç kaybı
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) gibi önceden bilinen akciğer hastalığı varlığı

- Gastrik kolonizasyon ve gastrik pH
- Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS)
- Sinüzit
- Üst solunum yolları kolonizasyonu

Girişimlere bağlı risk faktörleri

- H₂ reseptör blokör ve antiasid kullanımı
- Kortikosteroid kullanımı
- Kan transfüzyonu
- Ventilator devrelerinin sık değişimi
- Uzun süreli mekanik ventilatöre bağlanma
- Hastanın düz pozisyonda yatırılması
- Reentübasyon
- Entübe hastaların yoğun bakım ünitesin (YBÜ)'den nakli
- Enteral beslenme
- Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

- İnvaziv girişimler

İnfeksiyon kontrolüne ilişkin risk faktörleri

- İnfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun yetersizliği
- Uygunsuz antibiyotik kullanımı

Entübasyon ve mekanik ventilasyon, ventilasyon ilişkili pnömoni riskini 6-21 kat artırmaktadır (53). Bu sebepten ötürü bu işlemleri olabildiğince kullanmamaya özen gösterilmeli, invaziv olmayan mekanik ventilasyon tercih edilmelidir. Ventilatör devrelerinde nemlenme ve su birikmesi bakteri kolonizasyonuna ve dolayısıyla da ventilasyon ilişkili pnömoniye neden olmaktadır. Çok sayıda prospektif randomize çalışmalar neticesinde ventilatör devresi değişim sıklığının ventilasyon ilişkili pnömoni insidansını etkilemediği bildirilmiştir fakat ventilatör devresi hastanın sekresyonları ile kontamine olabilir ki bu sekresyonların aspirasyonu da ventilasyon ilişkili pnömoniye neden olabilir. Aspirasyonların önlenmesi için hastaların yatak başlarının yükseltilmesi gerekir. Aynı zamanda özel olarak tasarlanmış endotrakeal tüp kullanılmasıyla subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonunun ventilasyon ilişkili pnömoni insidansını yaklaşık %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (54).

2.6.4. Tanı

Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bir hastada ventilasyon ilişkili pnömoni tanısının konulması zordur ve altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik olarak ventilasyon ilişkili pnömoni tanısı konulan hastaların yaklaşık %50'sinde ventilasyon ilişkili pnömoni görülmezken gerçekten ventilasyon ilişkili pnömonisi olan hastaların yaklaşık 1/3'üne de tanı konulamadığı görülmüştür (55). Tanı genellikle klinik olarak şüphelenme neticesinde konulmaktadır. Mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda yeni yahut ilerleyici bir radyolojik bulgu ile beraber yeni başlangıçlı ateş, pürülan balgam, lökositoz ve oksijenizasyonda bozulma dahil infeksiyonu düşündüren klinik bulgular ventilasyon ilişkili pnömoni tanısında önemlidir (46).

Tanıda günümüzde en sık "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) kriterleri kullanılmaktadır. Tanı olarak akciğer grafisinde yeni yahut ilerleyici infiltrasyon tespit edilen hastalarda semptom olarak aşağıda belirtilen kriterlerden iki

yahut daha fazlasının varlığı halinde ventilasyon ilişkili pnömoni tanısı konulmaktadır (56,57):

- Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)
- Lökositoz ($12\ 000/\mu\text{L}$) veya lökopeni ($4000/\mu\text{L}$)
- Pürülan sekresyon

Yeni bir akciğer infiltrasyonu olmaksızın ateş, lökositoz, pürülan balgam yahut trakeal aspirat materyalinde üreme olması durumunda ise hastane kökenli trakeobronşitten şüphelenilmelidir ki bu durum mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmış ve yoğun bakımda uzun süre kalan hastalarda sık görülmektedir (55).

2.7. Kan dolaşım infeksiyonları

2.7.1. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu

Hastanın hastaneye yatmasından 48-72 saat sonra alınan kan örneğinden klinik açıdan önemli olan bir mikroorganizmanın üretilmesidir. Aynı şekilde hastanın, hastaneden ayrıldıktan sonraki ilk 48-72 saat içerisinde kan örneklerinden bir etken soyutlanması da hastane kaynaklı (nozokomiyal) kan dolaşımı infeksiyonu olarak tanımlanır (58).

2.7.2. Polimikrobiyal kan dolaşım infeksiyonu

Bir epizoda birden çok mikroorganizmanın neden olması polimikrobiyal kan dolaşımı infeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (58).

2.7.3. Gerçek kan dolaşım infeksiyonu

Her pozitif kan kültürünün hastadan sorumlu hekim tarafından, gerçek infeksiyon etkeni mi yoksa kontaminasyon mu olduğu değerlendirilmelidir. Değerlendirmede hastanın hikayesi, vücut ısısı, bulgular, klinik seyir, kan kültürü sonuçları, vücudun diğer yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürlerinin sayısı dikkate alınır. Hastalarda semptomlar yahut klinik belirtilerin olmaması, beklenilmeyen kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Pozitif kan kültürü klinik açıdan önemli ise bu, gerçek kan dolaşımı infeksiyonu olarak adlandırılır (58).

2.7.4. Primer kan dolaşım infeksiyonu

Primer kan dolaşımı infeksiyonu laboratuvar sonuçlarına göre kanıtlanmış infeksiyonları içermektedir (58).

Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı infeksiyonu: Bu tanı için aşağıdaki kriterlerden birisi bulunmalıdır (58):

- Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması. Başka bir yerdeki infeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe rerse bu ‘‘sekonder kan dolaşım infeksiyonu’’ olarak kabul edilmelidir. İnvasküler katetere bağlı kan dolaşım infeksiyonu ise ‘‘primer kan dolaşım infeksiyonu’’ olarak ele alınır.

- Ateş, titreme veya hipotansiyondan birinin bulunması ve aşağıdakilerden birinin olması gerekir.

- Cilt flora yesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., koagülaz-negatif stafilokoklar yahut mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve bir başka bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması gerekir.

- Hastada invaskler bir cihaz varsa kültürde cilt flora yesi bir mikroorganizma üremesi ve doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması gerekir.

- Kanda patojene ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması gerekir.

2.7.5. Sekonder kan dolaşım infeksiyonu

Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmaların vücudun başka bir yerindeki infeksiyon odağı ile ilişkili olması durumu sekonder kan dolaşımı infeksiyonu olarak değerlendirilir. Laboratuvar olarak infeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı bakterinin izole edilmesi neticesinde tanı konur (58).

2.8. *Acinetobacter* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Direnç gelişimi *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde başarısızlığa neden olmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun ve gereksiz bir şekilde kullanılması dirençli infeksiyon sayısında artışa neden olmuştur. Bin dokuz yüz doksan’lı yıllardan itibaren dünya genelinde karbapenem dirençli izolatlar ortaya

çıkmaya başlamıştır (59). Multi drug resistance (MDR) gelişimi nedeniyle yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir.

Aminoglikozidler, *A.baumannii* infeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdendir. Joshi ve arkadaşları (60), yapmış oldukları çalışmada aminoglikozidler arasında en az dirence sahip olan ajanın amikasin olduğunu bildirmişlerdir. Fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel pnömoni modelinde amikasin-doksisiklin kombinasyonunun imipenem kadar etkili olduğu bulunmuştur (61).

Acinetobacter infeksiyonlarında en etkili ilaç grubu olarak bilinen karbapenemlerin kullanımı direnç gelişmesi sebebiyle kısıtlanmıştır. İmipenem ve meropenem haricinde doripenem gibi yeni karbapenem türevleri tedavide gündeme gelmiştir. Karbapenem-amikasin kombinasyonunun MDR *A.baumannii* infeksiyonlarının %38-46'sında etkili olduğu bildirilmiştir (62).

Beta-laktamaz inhibitörleri olan klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam, *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkiye sahip olup sulbaktamın etkisi diğer iki ajana oranla daha fazladır ve bu sebepten dolayı kombinasyon tedavisinde tercih edilmektedir. *Acinetobacter* pnömoni ve bakteriyemisinin tedavisinde ampicilin-sulbaktam etkinliğinin imipenem kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (64).

Polimiksinler 1970'li yıllarda yoğun bir şekilde kullanılmış, yan etkileri ve daha az toksik ajanların bulunmasıyla birlikte de önemlerini zamanla kaybetmişlerdir. Direnç gelişimine bağlı olarak yeni tedavi arayışları gündeme gelmiş ve kolistin, tigesiklin yeniden önem kazanmıştır. Song ve arkadaşları (64) yapmış oldukları çalışmalarında elde edilen bütün *Acinetobacter* izolatlarının kolistin ve tigesikline duyarlı olduğunu, tüm karbapenem dirençli izolatlar için kolistin bakterisidal, tigesiklinin ise bakteriyostatik olduğunu tespit etmişlerdir. İmipenem-sulbaktam kombinasyonunun MDR *A.baumannii*'ye karşı sinerjistik etkiye sahip olduğu ve zamana bağlı olarak bakteriyostatik yahut bakterisidal etkinliğinin olduğu bildirilmiştir.

Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarıyla 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 (65,66, 67).

Beş yüz altmış *A.baumannii* izolatının antibiyogramları ve almış oldukları tedaviler incelendiğinde en geniş kapsamlı tedavilerin kolistin içeren tedaviler olduğu (%100), kolistin içermeyen tedaviler arasında ise en kapsamlı tedavi seçeneğinin sefoperazon-sulbaktam ve netilmisin kombinasyonu olduğu görülmüştür. Tedavi kapsamının imipenem,sefaperazon-sulbaktam ve netilmisin üçlü kombinasyonu ile %65'e çıktığı tespit edilmiştir (68).

Özellikle MDR olmasından dolayı *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisi oldukça zordur ve uygun olmayan tedavi oranları da yüksektir. İnfeksiyon tedavisinde empirik tedavinin kültür sonuçlarına göre uygun olmadığının tespit edilmesi halinde mortalite oranı artmaktadır (69,70). Uygun olmayan empirik tedaviden sonra kültür sonucuna göre uygun tedaviye geçilmesi bile olumsuz sonucu değiştirmemektedir (70). Dauner ve ark. (71) tarafından gerçekleştirilen kesitsel çalışmada empirik tedavinin hastaların %61,2'sinde, tedavinin ise hastaların %58,9'unda uygun olduğu tespit edilmiştir.

2.9. *Acinetobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

A.baumannii izolatlarında beta-laktam direnci diğer türlere göre daha fazla görülmektedir. Kromozomal sefalosporinaz AmpC'nin (ADC) fazla ekspresyonu, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençle ilgili en sık mekanizmadır. Bazı *A. baumannii* klinik izolatlarının sefalosporinlere dirence neden olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz "extended-spectrum B-lactamase" (ESBL) taşıdığı rapor edilmiş ve ESBL'nin farklı sınıfları gösterilmiştir. D sınıfına ait bir B-laktamaz olan OXA-37 sefotaksime ve seftazidime karşı aktivite gösterir (72). Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç; beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişin engellenmesi,beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması, ve penisilin bağlayan proteinler (PBP) de oluşan değişiklikler sonucunda üç farklı yolla meydana gelmektedir (72).

Karbapenemaz üretimi karbapenem direncinin ana mekanizmasıdır. Karbapenemazların üç sınıfa (A,B,D) ait olduğu bildirilmiştir (71). Sınıf A karbapenemazlar arasında son zamanlarda Porto Riko'da 10 *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks izolatlarında 4 çeşit gen (blaKPC-2,-3,-4,-10) bildirilmiştir

(73). Bugüne kadar sadece IMP, VIM, SIM ve *A. baumannii*' de yeni bulunan New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM) olarak metallo-b-laktamaz (MBL)'ın çeşitli grupları tanımlanmıştır. Ve NDM dışında bu enzimleri kodlayan genler tipik olarak sınıf 1 integronlar içerisinde tanımlanmıştır (72). İmipenem direnci 1985 yılında ilk olarak İskoçya'da bildirilmiş ve bu karbapenem hidrolize edici aktiviteye sahip OXA tip enzim direnciymiş. Plazmid tarafından kodlanan bu direnç geni OXA-23 olarak isimlendirilmiş. Özellikle metallobetalaktamazlar ve OXA tip serin oksasilinazlar karbapenem direncini oluşturular.

Aynı zamanda porin modifikasyonu veya kaybı veya penisilin bağlayıcı proteinler (PBP)' lerin modifikasyonu gibi diğer mekanizmalarla da karbapene direncini bildiren çalışmalar vardır (74). Aynı zamanda blaOXA-23 geni ve armA'yı da içeren bir *A. baumannii* izolatında blaNDM-1 geni 2010 yılında Hindistan'da bir YBÜ'de ilk defa gösterilmiştir (72). Kaase ve ark. (75) 2011' de Mısır'dan bir *A. baumannii* izolatında NDM-2'yi tanımlamışlardır. İlk NDM varyantı olan NDM-1'den tek bir aminoasit ayırımı ile farklı olduğu gösterilmiştir (75). Sınıf D karbapenemazlar en sık *A. baumannii*' de bulunmuşlardır. Beş filogenetik alt grubu günümüzde (72). Ayrıca bazı dış membran proteinlerinin ekspresyonunda azalmayla ilgili olarak karbapenem alımında bir azalmanın da karbapenem direncinde rol aldığı gösterilmiştir. Effluks pompalarının aşırı ekspresyonu ve PBP' lerin afinitesinde değişimler gibi diğer potansiyel karbapenem direnç mekanizmaları hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır (72).

Aminoglikozidlere dirençte en sık direnç mekanizmasının aminoglikozid modifiye eden enzimlerin rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Effluks pompalarının (AdeABC) aşırı ekspresyonu gibi bir başka mekanizma da aminoglikozidlere dirençte bildirilmiştir (72). Aminoglikozidler 30S ribozomlara irreversible olarak bağlanıp protein sentezini engelleyerek bakteri ölümüne neden olurlar (76). Aminoglikozidlere direnç üç yolla oluşmaktadır:

- 1- Ribozomal hedeflerde mutasyonlara bağlı değişiklik gerçekleşmesi (76)
- 2- Hücre içine girişinin azalması ve/veya dışarı pompalanması (76)
- 3- Enzimlerle modifiye edilmesi (76,77).

Rifampine direnç mekanizmalarından biri çoğu antibiyotik direncinde olduğu gibi effluks pompalarının aşırı ekspresyonudur. Ancak en sık mekanizmanın RNA polimerazın B-alt ünitesini kodlayan rpoB genindeki mutasyonlar olduğu

bildirilmiştir (72). *Mycobacterium tuberculosis* ve *S. aureus* infeksiyonları tedavisinde yaptığımız gibi *A. baumannii* infeksiyonu tedavisinde monoterapi olarak kullanılınca kolayca oluşan rifampin direnci nedeniyle, rifampinin tek başına kullanımı yerine diğer antimikrobiyal ajanlarla kombine edilerek kullanılması direnci önleyebilir (72).

Kinolonlar bakteri hücreindeki DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inaktive ederek etkilerini gösterirler. DNA giraz bakteri DNA'sında süpersarmallar oluşturan ve *gyrA* ve *gyrB* genlerince kodlanan A ve B alt birimlerinden meydana gelir. Topoizomeraz IV ise *parC* ve *parE* genlerince kodlanan iki alt birimden meydana gelir ve DNA replikasyonunda görev alır. DNA giraz enziminin alt birimindeki değişikliklerle direnç gelişimi en önemli nedendir. Ayrıca dış membran geçirgenliğinin azalması veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile direnç gelişimi de diğer nedenler olarak sayılabilir (78).

Tetrasiklinler protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Stoplazmik zardaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması ve ribozomal RNA'daki mutasyonlar ve ribozomun sitozolik proteinlerle korunması gibi iki farklı yolla tetrasiklinlere karşı direnç gelişimi meydana gelmektedir..(78)

Tigesiklin de tetrasiklinler gibi bakteri ribozomlarının 30S alt ünitlerine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma yani sitozolik proteinlerle ribozomların korunması ve effluks mekanizmaya karşı dirençli olması tigesiklinin en önemli yanlarından biridir (79). AdeABC effluks pompasının aşırı ekspresyonunun tigesiklin direncinde önemli olduğu gösterilmiştir.(72).

Polimiksin B ve polimiksin E ilk olarak 1947'de tanımlanmıştır. Polimiksinler polipeptid yapıda antibiyotiklerdir. Kimyasal olarak beş farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) yapıları mevcuttur. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) tercih edilmiş olup en sık kullanılan kolistindir (80). Kolistin direncindeki olası mekanizma *A. baumannii*'nin lipopolisakkaritindeki modifikasyon olarak düşünülmektedir (81,82). Adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla gram-negatif bakterilerde kolistine direnç geliştiği bilinmektedir. Bu iki mekanizmadan mutasyon kalıtsal, düşük düzeyli ve antibiyotiğin sürekli varlığına bağlıyken, adaptasyon bunun tam tersi olarak bilinmektedir. Polimiksin ve kolistin E arasında çapraz direnç bulunmaktadır (83). Bakteri hücre membranı kolistinin hedefi

olup etkisini hücre membranı üzerinden gerçekleştirir. Kolistinin etki mekanizması konsantrasyona bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Son yıllarda çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* gibi gram-negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli suşların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kolistin diğer antibiyotiklerle kombine edilerek başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (80).

Bazı yazarlara göre 'Pan' terimi birçok dilde her şey, hepsi veya tüm kelimeleri ile aynı anlamlarda kullanılmaktadır. Bundan dolayı 'extreme' teriminin pan terimi ile aynı anlamda kullanılmaması gerektiği görüşüne varılmış ve direnç tanımlamalarına 'extensive drug resistance (XDR)' diye yeni bir terim ilave edilmiştir. PDR terimi mevcut tüm antibiyotiklere direnç ve XDR terimi bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç şeklinde tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamalarla ilgili olarak çok çeşitli varyasyonlar da bulunmakta olup bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur (84).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de dirençli *Acinetobacter* infeksiyonları büyük sorun oluşturmaktadır. Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının risk faktörleri ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak son yıllarda artan antimikrobiyal direnç nedeniyle PDR *Acinetobacter* infeksiyonları ile daha çok karşılaşılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada *A. baumannii* infeksiyonlarına ilişkin risk faktörlerinin araştırıldığı daha önceki çalışmalardaki temel başlıklar çerçevesinde hastanemizde yoğun bakımda yatan hastalarda PDR *Acinetobacter* infeksiyonlarının risk faktörlerini ve mortalite oranlarını değerlendirdik.

Bu çalışmamıza yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olan, mortalitesi yüksek ve en sık görülen PDR *Acinetobacter* infeksiyonları VİP ve kan dolaşımı infeksiyonu gelişen tüm hastalar dahil edildi ve PDR *A.baumannii* infeksiyonu gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya PDR *A.baumannii* suşları alındı. Kolistin, tigesiklin ve aminoglikozitler hariç tüm antibiyotiklere dirençli olan *Acinetobacter*ler PDR olarak kabul edildi. (65)

Çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması şeklinde planlandı. Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 01/01/2012-31/12/2013 tarihleri arasında yatarak tedavi gören; hastaneye yattıktan 48 saat sonra PDR *A.baumannii* nedeni sağlık bakımı ilişkili (SBİ) infeksiyon tanımlanan hastalar vaka, PDR *A. baumannii* dışı bakterilerle oluşan infeksiyonlar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Hasta popülasyonu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1150 yatak kapasitesi ile tüm branşlarda hizmet veren üçüncü basamak sağlık kuruluşudur. Anestezi YBÜ' de 25 yatak kapasitesi ile yoğun bakım hizmeti verilmektedir. Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalar İnfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından aktif sürveyans yöntemi ile izlenmektedir. Günlük sürveyans, hastalar yoğun bakım ünitesinden taburcu edilene veya ölüm 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 hastalıklar, risk faktörleri, geçirdiği operasyonlar, yapılan girişimler, aldığı hastane infeksiyonları tanıları, kullanılan antibiyotikler, üreyen etkenler ve antibiyotiklere duyarlılıkları yer almaktadır.

3.3. Tanımlar

Çalışmamızda; hastane kaynaklı infeksiyon tanımları CDC kriterlerine göre yapıldı (56).

Çalışma süresi içerisinde hastanede yatan ve hastane infeksiyonu (VİP ve kan dolaşımı infeksiyonu) gelişen hastalardan infeksiyon etkeni olarak PDR *Acinetobacter* infeksiyonu saptanan olgular vaka grubu, PDR *Acinetobacter* dışı bakterilerle oluşan infeksiyonlar kontrol grubu olarak alındı.

3.4. Veri Toplama ve Mikrobiyolojik İnceleme

Hastaların Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden, hastane otomasyon sisteminden ve hasta arşiv dosyalarından dosyaları incelendi. Buna göre 01/01/2012-31/12/2013 tarihleri arasında anestezi YBÜ' de yatan, alt solunum yolu örneklerinde (derin trakeal aspirat ve endotrakeal aspirat) ve kan kültürlerinde *A.baumannii* ve dışındaki bakterilerle oluşan VİP ve kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bir infeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından vizitlerle hastalar takip edildi. Çalışmaya 18 yaş üzerindeki yetişkin hastalar dahil edildi. Her hastadaki *A. baumannii* ve dışı bakterilerle oluşan sağlık bakımı ile ilişkili ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonu değerlendirilmeye alındı. Birden fazla infeksiyon epizodu gözlenen olgularda tek epizod çalışmaya alındı.

Hasta bilgileri daha önceki literatürler taranarak elde edilen forma kaydedildi. Formda hasta adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, izlendiği tarih, yattığı servis, son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, glasgov skoru, APACHE 2 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) skoru, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru ve CCI (Charlson Comorbidity Index) skoru, altta yatan hastalıklar, uygulanan invazif girişimler, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı, infeksiyonun geliştiği gün, gelişen infeksiyon bölgesi ve üreme bölgesi, laboratuvar değerleri, radyolojik görüntüleme, başlanan tedavi, mortalite ve antibiyotik duyarlılık durumu yer almaktaydı.

PDR *Acinetobacter* infeksiyonu saptanan olgular ile *Acinetobacter* dışı bakterilerle oluşan infeksiyonlar risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Alt solunum yolu örnekleri 1/10 sulandırılarak 0.01 ml çapında steril özelerle Columbia agar %5 sheep-blood (Salubris) ve Eosin Methylen Blue (EMB) agar (Salubris) besiyerlerine ekilerek 35.5-37.5 C derecede 24-48 saat inkübe edilmiştir. Columbia agar ve EMB agar besi yerlerinde >10 üzeri 6 üreyen koloniler anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı kabul edilen örnekler üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde ve ‘Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)’ önerileri doğrultusunda Phoenix NMIC ID/82 panellerine (Mc Farland 0.5) alınarak, BD Phoenix 100(BD Diagnostic Instrument Systems USA) sistemiyle tanımlama yapılmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9120 otomatize sistem (BD Diagnostic Instrument Systems USA) ile çalışılmış.5 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere kontrol pasajı yapılmıştır.Üreme sinyali veren örnekler Columbia agar %5 sheep-blood (Salubris) ve Eosin Methylen Blue (EMB) agar (Salubris) besiyerlerine ekilerek 35.5-37.5 C derecede 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreme gerçekleşen örnekler üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde ve ‘Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)’ önerileri doğrultusunda Phoenix NMIC ID/82 panellerine (Mc Farland 0.5) alınarak, BD Phoenix 100(BD Diagnostic Instrument Systems USA) sistemiyle tanımlama yapılmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. Bu tanımlamalarla rapor edilen veriler Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi Sürveyans Sistemi bünyesindeki kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, khi-kare testi, Fisher kesin khi-kare testiyle ilgili varsayımların yerine getirilemediği durumlarda khi-kare exact testlerinden Monto Carlo yöntemiyle khi-kare değeri hesaplandı.Risk faktörlerini belirlemek amacıyla multivariate lojistik regresyon analizi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Yoğun bakım ünitesi hastalarında *Acinetobacter* infeksiyonu risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla 01-01-2012 ve 31-12-2013 tarihleri arasında anestezi yoğun bakımda nozokomiyal olan VİP ve kan dolaşımı infeksiyonu olan 113 hasta çalışmaya dahil edildi ve çalışma neticesinde elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $69,8 \pm SD 15,0$ yıl olarak saptandı. Yüz bir hasta toplam yatış süresi içerisinde kaybedildi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların yaş ortalaması $67.5 \pm SD 16.7$ yıl iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların yaş ortalaması $71.1 \pm SD 13.9$ yıl şeklinde olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 14'ü (%33.3) 65 yaş ve altında iken 28'i (%66.7) ise 65 yaş üzeridir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 22'si (%31) 65 yaş ve altında iken 49'u (%69) ise 65 yaş üzerindedir. Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma neticesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$). Bu veriler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR <i>A. Baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Yaş,Ortalama(yıl) \pm S.D.	$67.5 \pm 16,7$	$71.1 \pm 13,9$	$69.8 \pm 15,0$	0.222
Yaş ≤ 65 > 65	14(33.3) 28(66.7)	22(31) 49(69)	36(31.9) 77(68,1)	0.796

Çalışmaya dahil edilen 68 (%60.2) hasta erkek, 45 (%39.8) hasta kadın idi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 26'sı (%61.9) erkek, 16'sı (%38.1) ise kadın iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 42'si (%59.2) erkek, 29'u (%40.8) ise kadın olup cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR <i>A. baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Cinsiyet				
Erkek	26(61.9)	42(59.2)	68(60.2)	0.773
Kadın	16(38.1)	29(40.8)	45(39.8)	

Olguların yatış tanıları en sık olarak infeksiyon ve solunum yetmezliği olarak saptandı. Travma, Sistemik vasküler hastalık (SVH), Akut böbrek hasarı (ABH), Cerrahi, İmmüsupresif tedavi daha az sıklıkla saptanan diğer tanıları idi. PDR A. *baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 22'sinin (%52.4) yatış tanısı solunum yetmezliği, 8'inin (%19) infeksiyon, 4'ünün (%9.5) travma, 4'ünün (%9.5) SVH, 1'inin (%2.4) ABH, 1'inin (%2.4) immüsupresif tedavi, 1'inin (%2.4) cerrahi iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 32'sinin (%45.1) solunum yetmezliği, 16'sının (%22.5) infeksiyon, 5'inin (%7) travma, 2'sinin (%2.8) SVH, 2'sinin (%2.8) ABH, 1'inin (%1.4) immüsupresif tedavi, 1'inin (%2.4) cerrahidir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde yatış tanısına göre gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu veriler tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yatış tanısı açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR A. <i>baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyem N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Yatış tanı				
Solunum yetmezliği	22(52.4)	32(45.1)	54(47.8)	0.446
İnfeksiyon	8(19)	16(22.5)	24(21.2)	
Travma	4(9.5)	5(7)	9(8)	
SVH	4(9.5)	2(2.8)	6(5.3)	
ABH	1(2.4)	2(2.8)	3(2.7)	
İmmüsupresif tedavi	1(2.4)	1(1.4)	2(1.8)	
Cerrahi	1(2.4)	4(5.6)	5(4.4)	
Diğer	1(2.4)	9(12.7)	10(8.8)	

Kısaltmalar:SHV, Sistemik vasküler hastalık; ABY, Akut böbrek hasarı

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 99'unda mortalite ve morbiditeyi etkileyebilecek en az bir altta yatan hastalık tespit edildi. En sık saptanan hastalıklar Diabetes mellitus (DM), KOAH, Hipertansiyon (HT) idi. PDR A. *baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 22'sinin (%50) DM hastalığına sahip olduğu diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 19'u (%26.8) DM'li olduğu, PDR A. *baumannii* grubunda istatistiksel anlamlı olarak DM sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.013$). Benzer şekilde travma açısından her iki grup değerlendirildiğinde PDR A. *baumannii* etken olduğu grupta travma sıklığının

istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.011$). Diğer komorbid hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 52'sinde(%46) CCI oranı $4 \leq$, 61 hastada(%54) CCI oranı $4 >$ olarak tespit edildi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 14'ünün (%33.3) CCI skoru ≤ 4 iken 28'inin (%66.7) ise 4'ün üzerindedir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 38'inin (%53.5) CCI skoru 4 ve daha düşük iken 33'ünün (%46.5) ise 4'ün üzerindedir. PDR *A. baumannii* grubunda istatistiksel anlamlı olarak CCI skorunun 4'den büyük olması risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p=0.037$).

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 49'unda (%43.4) APACHE 2 skoru $25 \leq$, 64 hastada(%56.6) >25 den büyük olarak tespit edildi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 15'inin (%35.7) APACHE 2 skoru ≤ 25 iken 27'sinin (%64.3) ise 25'in üzerindedir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 34'ünün (%47.9) APACHE 2 skoru 25 ve daha düşük iken 37'sinin (%52.1) ise 25'in üzerindedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde APACHE skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 35'inde (%31) immunsupresyon oluşturacak dozda steroid kullanımı tespit edildi ve 78 hastada (%69) steroid kullanımı tespit edilmedi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 26'sında (%61.9) steroid kullanımı bulunmakta iken 16'sında (%38.1) ise steroid kullanımı yoktur. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 9'unun (%12.7) steroid kullandığı, 62'sinin ise (%87.3) kullanmadığı görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde her iki grup değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* etken olduğu grupta steroid kullanımı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Uzamış nötropeni toplam 3 (%2.7) hastada tespit edildi, bu üç hastada diğer etkenlerle oluşan infeksiyon grubunda idi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubu ile diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubu arasında uzamış nötropeni açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu veriler tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR A. <i>baumannii</i> VİP ve bakteriyemi	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi	Tüm hastalar	P değeri
	N:42(%)	N:71(%)	N:113(%)	
Komorbid hastalıklar				
Diabetes mellitus	21(50)	19(26.8)	40(35.4)	0.013
KOAH	29(69)	39(54.9)	68(60.2)	0.138
Malignite	4(9.5)	4(5.6)	8(7.1)	0.467
KBH	3(7.1)	2(2.8)	5(4.4)	0.359
SVH	6(14.3)	11(15.5)	17(15)	0.862
HT	26(61.9)	46(64.8)	72(63.7)	0.758
Travma	5(1.9)	1(1.4)	6(5.3)	0.026
CCI				
≤4	14(33.3)	38(53.5)	52(46)	0.037
>4	28(66.7)	33(46.5)	61(54)	
Apache				
≤25	15(35.7)	34(47.9)	49(43.4)	0.207
>25	27(64.3)	37(52.1)	64(56.6)	
Steroid kullanımı				
Evet	26(61.9)	9(12.7)	35(31)	0.001
Hayır	16(38.1)	62(87.3)	78(69)	
Uzamış nötropeni	-	3(4.2)	3(2,7)	0.293

Kısaltmalar: KOAH, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KBH, Kronik böbrek hasarı; HT, Hipertansiyon; CCI, Charlson Comorbidity Score; APACHE, Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation.

İnfeksiyon saptanmadan önce çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda mekanik ventilasyon, santral venöz kateter ve foley sonda girişimi mevcut idi. Diğer sık uygulanan invazif girişimler nazogastrik sonda, endotrakeal entübasyon ve hemodiyaliz idi. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubu ile diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubu arasında invaziv girişim açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu veriler tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının invaziv girişim açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR A. <i>baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
İnvazif girişim				
Mekanik ventilasyon	42(100)	71(100)	113(100)	
SVK	42(100)	71(100)	113(100)	
Foley sonda	42(100)	71(100)	113(100)	
NG	37(88.1)	65(91.5)	102(90.3)	0.549
ETE	20(47.6)	46(64.8)	66(58.4)	0.074
Trakeostomi	22(52.4)	24(33.8)	46(40.7)	0.052
Hemodiyaliz	10(23.8)	11(15.5)	21(18.6)	0.272
Cerrahi	6(14.3)	7(9.9)	13(11.5)	0.476
TPN verilmesi	5(11.9)	10(4.1)	15(13.3)	0.741

Kısaltmalar:SVK, Santral venöz kateter; NG, Nazogastrik sonda; ETE, Endotrakeal entübasyon; TPN, Total parenteral nutrisyon.

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 49’unda(%43.4) son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü mevcutken, 64 hastada (%56.6) son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü yoktu. PDR *A.baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 27’sinde(64.3) son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü bulunurken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda 22 hastanın(%31) son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü bulunurken son 3 ay hastaneye yatış açısından her iki grup değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* etken olduğu grupta son 3 ay hastaneye yatış sıklığının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.001$).

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 81’inde (%71.7) infeksiyon ilk 30 gün içinde oluşmuşken, 32 hastada (%28.3) infeksiyon 30 günden sonra oluşmuştur. PDR *A.baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 15’inde (%45.2) infeksiyon 30 günden sonra oluşmuşken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda 13 (%18.3) hastada infeksiyon 30 günden sonra oluşmuştur. İnfeksiyonun oluş günü açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PDR *A.baumannii*

infeksiyonlarının 30 günden sonra oluşma sıklığının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0.004).

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların 71'inde (%62.8) son 3 ay içinde antibiyotik kullanım hikayesi mevcuttu. PDR *A.baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 39'unun (%92.9) son 3 ay içinde antibiyotik kullanım hikayesi varken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda 32 hastada(%45.1) son 3 ay içinde antibiyotik kullanım hikayesi tespit edilmiş olup , PDR *A. baumannii* grubunda istatistiksel anlamlı olarak son 3 ay antibiyotik kullanımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). En sık kullanılan antibiyotikler ampisilin-sulbaktam 45 hastada (%39.8) , piperasilin-tazobaktam 29 hastada (%25.7), 2. ve 3. kuşak sefalosporinler 27 (%23.9) hastada tespit edildi. PDR *A.baumannii* grubunda istatistiksel anlamlı olarak ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, 2.ve3.kuşak sefalosporinlerin daha fazla kullanıldığı görüldü. Bu veriler tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının son üç ay hastaneye yatışı ve son üç ay antibiyotik kullanımı, infeksiyon oluşum günü açısından karşılaştırılması

Değişkenler	PDR <i>A. baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Son üç ay hastaneye yatış				
Evet	27(64.3)	22(31)	49(43.4)	0.001
Hayır	15(35.7)	49(60)	64(56.6)	
İnfeksiyon yatışın kaçınıcı günü				
≤30 gün	23(54.8)	58(81.7)	81(71.7)	0.004
>30 gün	19(45.2)	13(18.3)	32(28.3)	
Son 3 ay antibiyotik kullanımı	39(92.9)	32(45.1)	71(62.8)	0.001
Kullanılan antibiyotik				
Ampisilin sulbaktam	28(66.7)	17(23.9)	45(39.8)	0.001
2.ve 3.kuşak sefalosporinler	17(40.5)	10(14.1)	27(23.9)	0.001
Aminoglikozidler	3(7.1)	3(4.2)	6(5.3)	0.669
Kinolonlar	9(21.4)	2(2.8)	11(9.7)	0.002
Piperasilin tazobaktam	23(54.8)	6(8.5)	29(25.7)	0.001
Karbapenem	13(31)	4(5.6)	17(15)	0.001
Glikopeptid	10(23.8)	2(2.8)	12(10.6)	0.001
Linezolid	2(4.8)	-	2(1.8)	0.136
Kolistin	-	-	-	-
Metronidazol	3(7.1)	1(1.4)	4(3.5)	0.144

PDR *A. baumannii* infeksiyonları gelişimi için risk faktörleri nin Univariate analiz ile elde edilen sonuçları tablo 7’de toplu olarak verilmiştir. Univariate analiz sonuçları sonucunda PDR *A.baumannii* grubunda DM, travma, CCI>4 olması, steroid kullanımı, son 3 ay hastanede yatış öyküsü ve son 3 ay antibiyotik kullanımı(ampisilin-sulbaktam, 2. ve 3. kuşak sefalosporin, kinolon, piperasilin–tazobaktam, karbapenem, glikopeptid) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	PDR <i>A. baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Yaş				
≤65	14(33.3)	22(31)	36(31.9)	0,796
>65	28(66.7)	49(69)	77(68.1)	
Cinsiyet				
Erkek	26(61.9)	42(59.2)	68(60.2)	0,773
Kadın	16(38.1)	29(40.8)	45(39.8)	
Yatış tanı				
Solunum yetmezliği	22(52.4)	32(45.1)	54(47.8)	0,446
İnfeksiyon	8(19)	16(22.5)	24(21.2)	
Travma	4(9.5)	5(7)	9(8)	
SVH	4(9.5)	2(2.8)	6(5.3)	
ABY	1(2.4)	2(2.8)	3(2.7)	
İmmüsupresif tedavi	1(2.4)	1(1.4)	2(1.8)	
Cerrahi	1(2.4)	4(5.6)	5(4.4)	
Diğer	1(2.4)	9(12.7)	10(8.8)	
Komorbid hastalıklar				
Diabetes mellitus	21(50)	19(26.8)	40(35.4)	0,013
KOAH	29(69)	39(54.9)	68(60.2)	0,138
Malignite	4(9.5)	4(5.6)	8(7.1)	0,467
KBY	3(7.1)	2(2.8)	5(4.4)	0,359
SVH	6(14.3)	11(15.5)	17(15)	0,862
HT	26(61.9)	46(64.8)	72(63.7)	0,758
Travma	5(11.9)	1(1.4)	6(5.3)	0,026
CCI				
≤4	14(33.3)	38(53.5)	52(46)	0,037
>4	28(66.7)	33(46.5)	61(54)	
Apache				
≤25	15(35.7)	34(47.9)	49(43.4)	0,207
>25	27(64.3)	37(52.1)	64(56.6)	
Steroid kullanımı				
Evet	26(61.9)	9(12.7)	35(31)	0,001
Hayır	16(38.1)	62(87.3)	78(69)	
Uzamış nötropeni	-	3(4.2)	3(2.7)	0,293

Tablo 7: Devam

İnvazif girişim				
Mekanik ventilasyon	42(100)	71(100)	113(100)	
SVK	42(100)	71(100)	113(100)	
Foley sonda	42(100)	71(100)	113(100)	
NG	37(88.1)	65(91.5)	102(90.3)	0.549
ETE	20(47.6)	46(64.8)	66(58.4)	0.074
Trakeostomi	22(52.4)	24(33.8)	46(40.7)	0.052
Hemodiyaliz	10(23.8)	11(15.5)	21(18.6)	0.272
Cerrahi	6(14.3)	7(9.9)	13(11.5)	0.476
TPN verilmesi	5(11.9)	10(4.1)	15(13.3)	0.741
Son üç ay hastaneye yatış				
Evet	27(64.3)	22(31)	49(43.4)	0.001
Hayır	15(35.7)	49(60)	64(56.6)	
İnfeksiyon yatışın kaçınıcı günü				
≤30 gün	23(54.8)	58(81.7)	58(81.7)	0.004
>30 gün	19(45.2)	13(18.3)	13(18.3)	
Son 3 ay antibiyotik kullanımı	39(92.9)	32(45.1)	71(62.8)	0.001

Univariate analiz ile p değeri 0.1 ve altında saptanan risk faktörleri bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için multivariate analiz uygulandı. PDR *Acinetobacter baumannii* VİP ve kan dolaşımı infeksiyonları gelişimi için bağımsız risk faktörlerine ilişkin elde edilen değerler aşağıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre travma (OR=93.32, p=0.011), steroid kullanımı (OR=21.09, p<0.001) ve son 3 ay antibiyotik kullanımı'nın (OR=26.97, p=0.001) olması PDR *A.baumannii* VİP ve kan dolaşımı infeksiyon gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Tablo8:PDR *A. baumannii* VİP ve Kan Dolaşımı infeksiyonları gelişimi için bağımsız risk faktörleri(multivariate lojistik regresyon analizi)

Değişken	Coefficient	SE	P değeri	Odds ratio	%95 CI
Travma	4.54	1.79	0.011	93.32	(2.8-3110.4)
Steroid kullanımı	3.05	0.73	<0.0001	21.09	(5.09-87.44)
Son 3 ay antibiyotik kullanımı	3.29	0.99	0.001	26.97	(3.82-190.4)
Constant	-14.22	4.48	0.002	0.000	

Kısaltmalar:SE,standart error;CI,güvenlik aralığı.

Tablo 9: Çalışma ve kontrol grubu hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	PDR A. <i>baumannii</i> VİP ve bakteriyemi N:42(%)	Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi N:71(%)	Tüm hastalar N:113(%)	P değeri
Lökositoz (>12.000)	24(57.1)	35(49.3)	59(52.2)	0.420
Anemi (Hbg<12)	39(92.9)	69(97.2)	108(95.6)	0.280
Trombositopeni (>150.000)	16(38.1)	31(43.7)	47(41.6)	0.562
Üremi (>20)	9(12.4)	12(16.9)	21(18.6)	0.550
>1,2 kreatin	31(73.8)	51(71.8)	82(72.6)	0.820
AST yüksekliği (>40)	23(54.8)	43(60.6)	66(58.4)	0.545
ALT yüksekliği (>40)	34(81)	47(66.2)	81(71.7)	0.092
CRP yüksekliği(>9)	42(100)	70(98.6)	102(99.9)	1.000
Prokalsitonin yüksekliği (>0.05)	38(90.5)	69(97.2)	107(94.7)	0.193
Sedim yüksekliği (>20)	39(92.89)	70(98.6)	109(96.5)	0.144
HCO ₃ (<20)	12(28.6)	16(22.5)	28(24.8)	0.473
PaO ₂ /FiO ₂ (<200)	12(28.6)	19(26.8)	31(27.4)	0.835
Ph grup 1 (<7.35)	17(40.5)	41(57.7)	58(51.3)	
Ph grup 2 (7.35-7.45)	18(42.9)	25(35.5)	43(38.1)	0.120
Ph grup 3 (7.45)	7(16.7)	5(7)	12(10.6)	
Uygun tedavi başlama zamanı				
≤3 gün	18(42.9)	60(84.5)	78(69)	0.001
>3 gün	24(57.1)	11(15.5)	35(31)	
Mortalite 14 gün	23(54.8)	37(52.1)	60(53.1)	0.785
Mortalite 28 gün	34(81)	49(60)	83(73.5)	0.165
Mortalite hastane	40(95.2)	61(85.9)	101(89.4)	0.145
İnfeksiyonun kaçınıcı günü ex				
≤3 gün	2(5.1)	8(12.9)	10(9.9)	
4-14 gün	21(53.8)	28(45.2)	49(48.9)	0.399
>14 gün	16(41)	26(41.9)	42(41.6)	
Glasgow skoru				
≤3	19(45.2)	32(45.1)	51(45.1)	0.986
>3	23(54.8)	39(54.9)	62(54.9)	
SOFA skoru				
≤6	11(26.2)	26(36.6)	37(32.7)	0.254
>6	31(73.8)	45(63.4)	76(67.3)	
Ağır sepsis	18(42.9)	31(43.7)	49(43.4)	0.934
Septik şok	16(38.1)	20(28.2)	36(31.9)	0.274
MODS	10(23.8)	11(15.5)	21(18.6)	0.272

Kısıltmalar:SOFA, Sequential Organ Failure Assesment; HCO₃,Bikarbonat; CRP,C reaktif protein; ALT,Alanin transaminaz; ALT,Aspartat amino transferaz; Hbg,Hemoglobin.

İki grup arasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması neticesinde tablo 9’da görülen sonuçlar elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde *PDR A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda 24 olguda (%57.1) lökositozda bozulma tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 35 olguda (%49.3) tespit edilmiş olup gruplar arasında belirtilen kriter açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 39 hastada (%92.9) anemi bulunmakta iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 69 hastada (%97.2) anemi tespit edilmiş olup anemi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 16 hastada (%38.1) trombositopeni tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 31 hastada (%43.7) tespit edilmiş olup trombositopeni açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 9 hastada (%12.4) üremi tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 12 hastada (%16.9) tespit edilmiş olup üremi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 31 hastada (%73.8) kan kreatin değeri 1,2’den büyük saptanmış, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 51 hastada (%71.8) tespit edilmiş olup kreatin değerinin 1,2’den büyük olmasına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 23 hastada (%54.8) Aspartat amino transfera (AST) yüksekliği tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 43 hastada (%60.6) tespit edilmiş olup AST yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda 34 hastada (%81) Alanin transferaz (ALT) yüksekliği tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 47 hastada (%66.2) tespit edilmiş olup ALT yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR A. baumannii VİP ve bakteriyemi grubunda tüm hastalarda C reaktif protein (CRP) yüksekliği görülmüşken, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi

grubunda ise 70 hastada (%98.6) tespit edilmiş olup CRP yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda 38 hastada (%90.5) prokalsitonin yüksekliği tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 69 hastada (%97.2) tespit edilmiş olup prokalsitonin yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda 39 hastada (%92.8) sedim yüksekliği tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 70 hastada (%98.6) tespit edilmiş olup sedim yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubundabikarbonat (HCO_3) değeri ≤ 20 olan 12 hasta (%28.6) tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 16 hasta (%22.5) tespit edilmiş olup HCO_3 düşüklüğü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değeri ≤ 200 olan 12 hasta (%28.6) tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 19 hasta (%26.8) tespit edilmiş olup $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ düşüklüğü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda 17 hastada (%40.5) kan gazı Ph'sı 7,35 altında, 18 hastada (%42.9) 7,35-7,45 arasında, 7 hastada (%16.7) 7,45 üstünde tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 41 hastada (%57.7) kan gazı Ph'sı 7,35 altında, 25 hastada (%35.5) 7,35-7,45 arasında, 5 hastada (%7) 7.45 üzerinde tespit edilmiş olup kan gazı Ph'ları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastalardan 18'i (%42.9) uygun tedaviye 3 gün veya daha önce başlamış, 24'ü ise (%57.1) 3 günden sonra başlamıştır. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 60'ı (%84.5) uygun tedaviye 3 günden önce veya 3 gün içerisinde başlamış iken 11'i ise (%15.5) 3 günden sonra başlamıştır. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde uygun tedaviye başlama zamanına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

On dört günlük mortalite oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 23'ünde (%54.8), diğer etkenlerle VİP ve

bakteriyemi grubunda ise hastaların 37'sinde (%52.1) ilk 14 günde ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Yirmi sekiz günlük mortalite oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 34'ünde (%81), diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 49'unda (%60) ilk 28 günde ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Hastane mortalitesi oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 40'ında (%95.2), diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 61'inde (%85.9) ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 2'sinde (%5.1) enfeksiyonun 3. gününde yahut daha erken ölüm olayı gerçekleşmiş iken 21'inde (%53.8) 4-14. gününde, hastaların 16'sında da (%41) 14 günden sonra ölüm olayı gerçekleşmiştir. Buna karşılık diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 8'inde (%85.9) enfeksiyonun 3. gününde yahut daha erken, 28'inde (%45.2) 4-14. gününde, 26'sında da (%41.9) 14 günden sonra ölüm olayı gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 19'unun (%45.2) Glasgow skoru ≤ 3 , 23'ünün (%54.8) ise >3 şeklinde iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 32'sinin (%45.1) Glasgow skoru 3 veya daha düşük, 39'unun ise (%54.9) Glasgow skoru 3'ün üzerindedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde Glasgow skoruna göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 11'inin (%26.2) SOFA skoru ≤ 6 , 31'inin (%73.8) ise >6 şeklinde iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 26'sının (%36.6) SOFA skoru 6 veya daha düşük, 45'inin ise (%63.4) 6'nın üzerindedir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde SOFA skoruna göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 18'inde (%42.9) ağır sepsis görülmüş, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların

31'inde (%43.7) görülmüş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 16'sında (%38.1) septik şok görülmüş, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 20'sinde (%28.2) görülmüş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 10'unda (%23.8) Multipl Organ Disfunction Syndrome (MODS) bulunmakta iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 11'inde (%15.5) bulunmakta olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

A. baumannii hastanede yatan hastalarda kolonize olarak ciddi infeksiyonlara, septik şoka ve ölümlere yol açan fırsatçı bir mikroorganizmadır. Bu bakteriler özellikle bakteriyemi ve pnömoni gibi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda önemli infeksiyonlara neden olmaktadır (85).

A. baumannii suşları ülkemizde ve dünyada bir kaç sene öncesine kadar bir çok antibiyotiğe karşı duyarlı durumdaydı. Günümüzde bir çok merkezde *A. baumannii* suşlarının kolistin dışındaki karbapenem, sefalosporin, aminoglikozid, kinolon grubu gibi diğer antibiyotiklere karşı çok yüksek oranda direnç olduğu bildirilmektedir (85). ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonları hastanelerde daha çok salgınlar şeklinde görülmektedir. Bunun iki önemli nedeni dış ortam koşullarına dayanıklılık ve hastanelerde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmeleridir. Son yayınlardan elde edilen verilere göre salgınların %59'u YBÜ'de görülmüştür (87).

Çalışmamızda PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların yaş ortalaması 67.5 ± 16.7 yıl iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların yaş ortalaması 71.1 ± 13.9 yıl şeklinde olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 14'ü (%33.3) 65 yaş ve altında iken 28'i (%66.7) ise 65 yaş üzeridir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 22'si (%31) 65 yaş ve altında iken 49'u (%69) ise 65 yaş üzerindedir. Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma neticesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda çalışmamıza benzer yaş ortalaması saptanmış, dirençli suşların seçilmesi ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmemiştir (52,88). Bizim çalışmamızda her iki grupta yaş ortalaması yüksek, bu nedenle yaşın anlamlı bir risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 26'si(%61.9) erkek, 16'si(%38.1) ise kadın iken, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 42'si(%59.2) erkek, 29'u(%40.8) ise kadın olup cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada *A. baumannii* ile ilişkili dirençli infeksiyonlarda erkek cinsiyet fazlalığı saptanmasına rağmen istatistiksel ilişki saptanmamıştır (88).

İnvazif girişim ve tedaviler risk faktörü açısından incelendiğinde, yapılan çalışmalarda entübasyon, mekanik ventilasyon ve parenteral beslenmenin hastane infeksiyonlarını anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatış, kronik akciğer hastalığı, ileri yaş, immünsupresif tedavi, cerrahi, antibiyotik kullanımı, endotrakeal tüp ve gastrik tüp gibi invazif alet varlığı, solunum ekipmanının tipi ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü, komorbid hastalık varlığı *Acinetobacter* ile alt solunum yollarının kolonizasyonunu ya da pnömoni riskini artıran faktörler olarak tanımlanmıştır (89,52,90-93). Cisneros ve ark. (94) intraarteryel ve intravenoz kateter, uriner kateter, nazogastrik tüp, total parenteral nutrisyon ve mekanik ventilasyon ile imipenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonu arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir. Baran ve ark. (95) ise total parenteral nutrisyon, endotrakeal tüp, santral venoz kateter, uriner kateter, cerrahi dren, arteryel kateter ve nazogastrik tüp varlığının imipenem direnciyle ilişkili olduğunu saptamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubu ile diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubu arasında invaziv girişim açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ne kadar çok invaziv girişim yapılırsa hastanın savunma bariyerleri yıkılarak, *Acinetobacter* suşları gibi hastanede sıklıkla infeksiyonlara neden olan etkenlerle SBİ infeksiyonların oluşması doğaldır. Bizim çalışmamızda invazif girişimler açısından anlamlı farklılık çıkmamasına her iki hasta grubunun aynı invazif işlemlere benzer oranda maruz kalması etken olabilir.

Kortikosteroid ve diğer immünsupresif ajanların konak savunmasını bozarak infeksiyona zemin hazırladıkları bilinmekte olup yapılan bazı çalışmalarla da bu görüş desteklenmiştir (96,97). Ancak ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir nokta prevalansı çalışmasında steroid kullanımı, yoğun bakımda edinilmiş infeksiyon için risk faktörü olarak bulunmamıştır (98). Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 26'sında (%61.9) steroid kullanımı bulunmakta iken 16'sında(%38.1) ise steroid kullanımı yoktur. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 9'unun (%12.7) steroid kullandığı, 62'sinin(%87.3) kullanmadığı görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde steroid kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize yoğun bakım hastalarında PDR *A.baumannii* infeksiyonu gelişiminde steroid kullanımının bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Steroid kullanımının hastanede yatan hastalarda SBİ infeksiyonların gelişimini

arttırmakla birlikte dirençli suşların seçilmesi içinde bir risk faktörü olduğunu çalışmamız göstermektedir.

Komorbid hastalıklar hastanede ve YBÜ' de kalış süresini uzatır, invaziv girişim ve işlem sıklığını artırır. Çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Aynı zamanda nozokomiyal infeksiyon oranında artış ve artan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ihtiyacı ile *A.baumannii* infeksiyonu gelişimi için risk oluştururlar. Sheng ve ark. (88) yapmış oldukları çalışmada hastaların %92.3'ünde altta yatan hastalık tespit etmişler ve bu hastalıklar arasında %28'lik oran ile kardiyak hastalık ve DM en fazla görülen hastalık olmuş ancak altta yatan hastalıklar ile anlamlı istatistiksel ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Deris ve ark. (99) DM ile *A. baumannii* suşlarında imipenem direnci gelişimi arasında benzer şekilde anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır. *A. baumannii* ile ilişkili infeksiyonlara 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. Hastaların yatış tanısının hastane kökenli infeksiyon gelişimine etkisini inceleyen Agarwal ve ark. (100) toplum kökenli infeksiyon tanısı ile yoğun bakıma yatışın hastane kökenli infeksiyon gelişimini artırdığını saptamışlardır. Ancak hastaların primer yatış tanıları ile VİP gelişmesi arasında bir ilişki saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (97). Çalışmamızda PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 22'sinin (%52.4) DM hastalığına sahip olduğu, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 19'unda (%26.8) DM bulunmakta olduğu görülmüş olup gruplar arasında DM durumuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar bize YBÜ hastalarında PDR *A.baumannii* infeksiyonu gelişiminde DM' nin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda komorbid hastalıklarda travma açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Travmanın komorbid hastalıklarda PDR *A.baumannii* gelişimini anlamlı ölçüde artırdığı ve bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Diğer komorbid hastalıklar açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 22'sinin (%52.4) yatış tanısının solunum yetmezliği, 8'inin (%19) infeksiyon, 4'ünün (%9.5) travma, 4'ünün (%9.5) SVH, 1'inin (%2.4) ABH, 1'inin (%2.4) immünsupresif tedavi, 1'inin (%2.4) cerrahi operasyon olduğu görülürken, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise

hastaların yatış tanılarının 32'sinin (%45.1) solunum yetmezliği, 16'sının (%22.5) enfeksiyon, 5'inin (%7) travma, 2'sinin (%2.8) SVH, 2'sinin (%2.8) ABH, 1'inin (%1.4) immünespresif tedavi, 1'inin ise (%2.4) cerrahi operasyon olduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde yatış tanısına göre gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

CCI skoru altta yatan hastalıklara ve yaşa göre puanlama verilip hesaplanan bir skorlama olup daha çok mortalite üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 14'ünün (% 33.3) CCI skoru ≤ 4 iken, 28'inin (%66.7) ise 4'ün üzerindedir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 38'inin (% 53.5) CCI skoru 4 ve daha düşük iken, 33'ünün (%46.5) ise 4'ün üzerindedir. CCI skoru PDR *A. baumannii* enfeksiyonlarında daha yüksek tespit edilmiştir. Bunun nedeni altta yatan hastalıklar açısından bu hastaların sık sık hastaneye yatıp çıkmaları, sık antibiyotik kullanmaları olabilir.

Acinetobacter türlerinin yol açtığı hastane kökenli enfeksiyon gelişimi risk faktörlerine yönelik yapılan geçmiş çalışmalarda, çok değişkenli analizler neticesinde erkek cinsiyet, ileri yaş (101,102,103), hastane ve yoğun bakım ünitesinde uzamış yatış süresi (104), hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış hikayesi, enteral beslenme (105) gibi unsurların yanı sıra yüksek APACHE-II skoru (102) da bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. APACHE-II skorlama sistemi YBÜ' de hastalık şiddetini ölçmek için kullanılan bir skorlama sistemi olup yüksek APACHE-II skorunun VİP gelişmesi için risk faktörü olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (97,106). Bununla birlikte Meriç ve ark. (107) yapmış oldukları çalışmada APACHE-II skorunun hastane kökenli enfeksiyon için risk faktörü olmadığını, mortalite için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A.baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda yer alan hastaların 15'inin (% 35.7) APACHE-II skoru 25 ve altında iken, 27'sinin (%64.3) ise 25'in üzerindedir. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 34'ünün(% 47.9) APACHE-II skoru 25 ve daha düşük, 37'sinde (%52.1) ise 25'in üzerinde tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasında APACHE-II skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır. APACHE-II skoru yapılan bir çok çalışmada mortalite ilişkili bulunan bir risk faktörüdür. APACHE-II skorunun mevcut bir enfeksiyonda dirençli suş seçiminin üzerine etkisinin olmaması,

literatürde belirtildiği gibi APACHE-II skorunun dirençli suşların seçilmesinden çok mortalite belirteci olmasından kaynaklanmaktadır.

Uzamış nütropeni (>7 gün), *Acinetobacter* bakteriyemisi için bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (28,59). Yapmış olduğumuz çalışmada ise PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubu ile diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubu arasında uzamış nütropeni açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyonun dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiştir (88,108). Mekanik ventilasyon tüm hastane infeksiyonları açısından önemli bir risk faktörü olduğundan yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubu ile diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubu arasında invaziv girişim açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Daha önceden antibiyotik kullanımı, çok ilaca dirençli gram negatif infeksiyonlar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (95). Yapılan çalışmalarda özellikle karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozit antibiyotik gruplarının sık kullanılmasının *Acinetobacter* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (3). Yapılan bir meta analiz çalışmasında 20 vaka-kontrollü çalışma değerlendirilmiş olup çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin, kolonizasyonu/infeksiyonuna en sık neden olan faktörün 20 çalışmanın 11'inde önceki antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir (84). Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda 39 hastada (%92.9) son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı tespit edilmişken, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda 32 hastada (%45.1) son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı tespit edilmiş olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde son 3 ay antibiyotik kullanımı PDR *A. baumannii* oluşumu için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ampicilin sulbaktam, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, kinolon, piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve glikopeptid kullanımı PDR *A. baumannii* oluşumu için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmada da literatüre benzer şekilde özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile dirençli suş seçimi gösterilmiştir.

Son 3 ay hastaneye yatış hikayesi açısından her iki grup karşılaştırıldığında , PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 27 'sinde (%64.3) son 3 ay hastaneye yatış hikayesi gözlenmiş olup diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda 22 hastada (%31) görülmüştür. Univariate analiz ile elde edilen sonuçlara

neticesinde son 3 ay hastaneye yatış öyküsünün PDR *A.baumannii* grubunda daha fazla olduğu görülmüş olup risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada çoklu ilaç dirençli patojenler için son 3 ay hastanede yatış önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (109).

Enfeksiyonun oluşumunda hastaneye yatış gününün karşılaştırıldığı istatistiksel analizde PDR *A.baumannii* enfeksiyonu olan 23 hastada (%54.8) enfeksiyon ilk 30 günde oluşmuşken diğer grupta 58 hastada (%81.7) ilk 30 günde oluştuğu tespit edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında PDR *A.baumannii* enfeksiyonu gelişimi 30 günden sonra daha fazla görülmüştür. Baran ve ark. (95) yaptığı çalışmada hastanede kalınan sureyi imipenem direnci ile ilişkili risk faktörü olarak tanımlamıştır. Nozokomiyal antibiyotik dirençli patojenlerin ortaya çıkışı hastanede kalınan her gün için artmaktadır. Hastanede yatış süresinin uzamasıyla kontamine olan zeminlerle ve ekipmanlarla temas da uzamaktadır. PDR *A. baumannii* ile ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörleri incelendiğinde de hastanede kalış süresi önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (95).

Yapmış olduğumuz çalışmada iki grup arasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması neticesinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 39'unda (%92.9) anemi bulunmakta iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 69'unda (%97.2) anemi tespit edilmiş olup bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Yine PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 16'sında (%38.1) trombositopeni tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise olguların 31'inde (%43.7) trombositopeni tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olguların 9'unda (%12.4) çalışma grubu için üremi tespit edilmiş iken kontrol grubunun 12'sinde (%16.9) üremi tespit edilmiş olup bu açıdan da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 31'inde (%73.8) kreatin değeri 1.2'den büyük saptanmış, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise bu oran 51 (%71.8) hasta olarak tespit edilmiştir. Kreatin değeri oranlarına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 39'unda (% 92.9) sedim yüksekliği tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 70'inde (98.6) sedimantasyon yüksekliği tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda

olguların tamamında CRP yüksekliği görülmüş, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunun ise 70'inde (%96.4) CRP yüksekliği tespit edilmiştir. Bu kriter açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 38'inde (%90.5) prokalsitonin yüksekliği tespit edilirken, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunun ise 69'unda (%97.2) yükseklik tespit edilmiştir. ALT ve AST yüksekliği açısından çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 24'ünde (%57.1) lökositoz tespit edilmiş iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise olguların 35'inde (%49.3)'ünde lökositoz tespit edilmiş olup gruplar arasında belirtilen kriter açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Chang ve ark. (89) *A. baumannii*'ye bağlı 541 VİP'li hastada CRP>120 mg/dl, CURB-65>2 (confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure, ≥65 yaş) olmasının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu tespit etmişler ve mortalite oranını % 45.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde Camkiran ve ark. (110) yaptıkları bir yoğun bakım çalışmasında lökositoz açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bildirmemişlerdir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz laboratuvar bulguları çoğu infeksiyonlar için benzer şekilde seyretmektedir. Bu nedenden dolayı elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirdiğimiz gruplar arasında benzerlik göstermektedir.

PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda olguların 18'inde (% 42.9) uygun tedaviye 3 gün veya daha önce başlanmış, 24'ünde (% 57.1) ise 3 günden sonra başlanmıştır. Diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 60'ında (%84.5) uygun tedaviye 3 günden önce veya 3 gün içerisinde başlanmış iken, 11'inde (%15.5) 3 günden sonra başlanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde uygun tedaviye başlama zamanına göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. *A.baumannii* suşları özellikle son yıllarda birçok antimikrobiyal ajana karşı dirençli hale gelmiştir. Bu durum *Acinetobacter* infeksiyonlarına karşı sınırlı sayıda antimikrobiyal ajan kalmasına neden olmuştur (111). Bu nedenle bu infeksiyonlara karşı düzenlenen ampirik tedaviler yeterince başarılı olamamaktadır. Bizim çalışmamız sonucunda da görüldüğü üzere *A.baumannii* infeksiyonlarında uygun ampirik tedavi uygulamaları diğer gruba göre daha düşük düzeyde gerçekleşmiştir.

Hastane infeksiyonları, mortalite ve morbidite oranlarını artıran, tedavi maliyetlerini yükselterek ekonomik kayıplara neden olan önemli sağlık sorunlarıdır (112). *Acinetobacter* türleri mortalitesi ve morbiditesi giderek artan infeksiyonlara yol açabilmektedir. Uzun süreli bakım merkezlerinde, özellikle de ventilatöre bağlı hastaların bakımının yapıldığı merkezlerde bulunan hastalarda risk yüksektir (113). Mortalite, infeksiyon bölgesine ve prognostik faktörlere bağlıdır. En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastalarda gelişen pnömonilerde görülmektedir. Hastane kökenli *Acinetobacter* pnömonisi için kaba mortalite oranının ventilatör ilişkili olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52). *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı mortalite oranı %17-46 arasında bildirilmiştir (39). On dört günlük mortalite oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 23'ünde (%54.8), diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 37'sinde (%52.1) ilk 14 günde ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Yirmi sekiz günlük mortalite oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 34'ünde (%81), diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 49'unda (%60) ilk 28 günde ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastane mortalitesi oranları değerlendirildiğinde PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 40'ında (%95.2), diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 61'inde (%85.9) ölüm gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bu sonuçlara paralel olarak PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 2'sinde (%5.1) infeksiyonun 3. gününde yahut daha erken mortalite olayı gerçekleşmiş iken 21'inde (%53.8) 4-14. gününde, 16'sında (%41) 14 günden sonra mortalite olayı gerçekleşmiştir. Buna karşılık diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 8'inde (%12.9)'unda infeksiyonun 3. gününde yahut daha erken, 28'inde (%45.2) 4-14. gününde, 26'sında (%41.9) 14 günden sonra mortalite olayı gerçekleşmiş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta oluşan infeksiyonlar YBÜ' de görülen ciddi mortalite ile seyreden infeksiyonlardır. PDR *A. baumannii* oluşan grupta ampirik tedavi uygunsuzluğu anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte mortalite oranları

benzerdir, bu durum her iki gruptaki infeksiyonların ciddi infeksiyonlar olmasından kaynaklanmaktadır.

Goldhil ve ark. (114) yapmış oldukları çalışmada ileri yaş, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzunluğu, Glasgow Koma Skalası skorunun 8'in altında olmasının mortalite açısından yüksek risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 19'unun (%45.2) Glasgow skoru ≤ 3 , 23'ünün (%54.8) ise >3 şeklinde iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 32'sinin (%45.1) Glasgow skoru 3 veya daha düşük, 39'unun ise (%54.9) Glasgow skoru 3'ün üzerindedir. Çalışmamızda Glasgow skoruna göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre çeşitli hastalıkların ciddiyetini belirlemek için kullanılan bir skora sistemidir. SOFA skoru çok sayıda hastada yoğun bakım prognozunu değerlendirmek için uzun zamandan beri kullanılmaktadır (115). Minimum SOFA skoru 0 iken maksimum SOFA skoru 24'tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar. Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 11'ini (%26.2) SOFA skoru ≤ 6 , 31'inin (%73.8) ise >6 şeklinde iken diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların 26'sının (%36.6) SOFA skoru 6 veya daha düşük, 45'inin ise (%63.4) 6'nın üzerinde olduğu tespit edilmiş olup SOFA skoru açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların %42.9'unda, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların %43.7'sinde ağır sepsis görülmüş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine bu sonuca paralel olarak PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların %38.1'inde, diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise hastaların %28.2'sinde septik şok görülmüş olup belirtilen kriter açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PDR *A. baumannii* VİP ve bakteriyemi grubunda hastaların 10'unda(%23.8),diğer etkenlerle VİP ve bakteriyemi grubunda ise 11'inde(%15.5) MODS bulunmakta olup belirtilen kriter açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ağır sepsis,septik şok ve MODS PDR *A.baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olmaktan ziyade mortalitenin tahmin edilmesinde bir gösterge olabileceği daha önce yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (116).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yoğun bakım olanaklarının artması ve buna paralel olarak daha ağır hastaların takibi, hastaların konak savunmasının bozulması, girişimsel işlemler ve izlemler, çoklu antibiyotiklere maruziyet ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon gibi unsurlar yoğun bakım ünitelerinde hastane kökenli infeksiyonların artmasındaki temel risk faktörleridir. *Acinetobacter* yakın geçmişe kadar infeksiyona göre kolonizasyon kapasitesi en fazla olan düşük virülanslı bir mikroorganizma olarak düşünülmektedir. Ancak günümüzde *A.baumannii* başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli infeksiyonlar dünya genelinde hızlı bir artış göstermiştir. *Acinetobacter*'in antimikrobiyallere karşı çoklu direnç kazanma potansiyeli, dış ortamda birçok yüzeyde canlı kalabilme kabiliyeti, hastane infeksiyonları açısından önemini daha da artırmaktadır.

Acinetobacter türleri herhangi bir bölgede hastane infeksiyonu olarak karşımıza çıkabilirken başlıca solunum yolu infeksiyonu, idrar yolu infeksiyonu ve yara infeksiyonuna yol açarlar. Çok sayıda sağlık kuruluşunda *A.baumannii*'ye bağlı hastane kökenli pnömoni olgularında önemli bir artış söz konusudur. Birçok çalışmada YBÜ' de yatan hastalarda VİP ve bakteriyemi en sık *A. baumannii* ilişkili infeksiyonlar olarak tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada paralel olarak en fazla hastane kökenli infeksiyon tipi VİP ve bakteriyemi olarak tespit edilmiştir.

PDR *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu VİP ve bakteriyemi infeksiyonları gelişimi için risk faktörlerini araştırdığımız bu çalışmada; DM, travma, CCI skorunun 4'ün üzerinde olması, steroid kullanımı, son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü, uzamış yatış süresi (> 30 gün), son 3 ayda antibiyotik kullanımı univariate analiz ile risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Son 3 aydaki ampisilin-sulbaktam, 2. ve 3. Kuşak sefalosporin, kinolonlar, piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve glikopeptid kullanımının univariate analiz ile risk faktörleri olarak saptanmıştır. Travma, steroid kullanımı ve son 3 ay antibiyotik kullanımı çalışmamızda bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında YBÜ gibi birçok altta yatan hastalığı bulunan ve birden fazla invazif girişimin uygulandığı servislerde VİP ve bakteriyemi sıklıkla görülmektedir. Bu durum özellikle bu servislerde infeksiyon kontrol prosedürlerinin sıkı bir şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir. Özellikle bu ünitelerde çalışan personele infeksiyon kontrol eğitimlerinin

sürekliğinin sağlanması, hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası teması ve üniteler arası bakteri geçişini azaltması açısından önem arz eden bir durum olduğunu düşünmekteyiz. Birden fazla altta yatan hastalığı ve invazif girişim uygulaması olan bu hastalarda akılcı antibiyotik kullanımının ne kadar önemli olduğu bir kez daha ortaya konmuştur. Yoğun iş gücü, emek ve maliyet gerektirse de detaylı sürveyans çalışmaları ve verilerin doğru bir şekilde değerlendirilip hastane personeline düzenli olarak geri bildirimini akılcı antibiyotik kullanımı üzerine etkili olacağı yadsınamaz bir gerçektir. Bu ünitelerdeki hastalarda infeksiyon tanısı olabildiğince kanıta dayalı olmalı, ampirik tedavide seçilecek antibiyotikler ünitenin sürveyans verileride göz önünde bulundurularak olabildiğince geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviden kaçınılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Dal Ş.E. Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Nozokomiyal Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter* İnfeksiyonlarındaki Risk Faktörlerinin Belirlenmesi Ve İzolatların Genotiplendirilmesi, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya, 2013.
2. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*, 33(7):939-946, 2001.
3. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 21(3):538-582, 2008.
4. Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. A study of the *Moraxella* group II. Oxidative-negative Species (Genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol*, 95(5):1520–1541, 1968.
5. Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol*, 36(2): 228-240, 1986.
6. Nishimura Y, Ino T, Iizuka H. *Acinetobacter radioresistens* sp. nov. isolated from cotton and soil. *Int J Syst Bacteriol*, 38(2): 209-211, 1988.
7. Bouvet PJ, Jeanjean S. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. *Res Microbiol*, 140(4-5):291-299, 1989.
8. Tjernberg I, Ursing J. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS*, 97(7):595-605, 1989.
9. Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*, 29(2):277-282, 1991.
10. Nemeč A, De Baere T, Tjernberg I, Vaneechoutte M, van der Reijden TJ, Dijkshoorn L. *Acinetobacter ursingii* sp. nov. and *Acinetobacter schindleri* sp. nov. isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*, 51(Pt 5):1891-1899, 2001.

11. Nemeč A, Dijkshoorn L, Cleenwerck I, De Baere T, Janssens D, Van Der Reijden TJ, Jezek P, Vanechoutte M. *Acinetobacter parvus* sp. nov., a small-colony-forming species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*, 53(Pt 5):1563-1567, 2003.
12. Carr EL, Kampfer P, Patel BK, Gurtler V, Seviour RJ. Seven novel species of *Acinetobacter* isolated from activated sludge. *Int J Syst Evol Microbiol*, 53(Pt 4):953-963, 2003.
13. Kim D, Baik KS, Kim MS, Park SC, Kim SS, Rhee MS, Kwak YS, Seong CN. *Acinetobacter soli* sp. nov., isolated from forest soil. *J Microbiol*, 46(4):396-401, 2008.
14. Nemeč A, Musilek M, Maixnerova M, De Baere T, van der Reijden TJ, Vanechoutte M, Dijkshoorn L. *Acinetobacter beijerinckii* sp. nov. and *Acinetobacter gyllenbergii* sp. nov., haemolytic organisms isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol*, 59(Pt 1):118-124, 2009.
15. Nemeč A, Musilek M, Sedo O, De Baere T, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Zdrahal Z, Vanechoutte M, Dijkshoorn L. *Acinetobacter bereziniae* sp. nov. and *Acinetobacter guillouiae* sp. nov., to accommodate *Acinetobacter* genomic species 10 and 11, respectively. *Int J Syst Evol Microbiol*, 60(Pt 4):896-903, 2010.
16. Nemeč A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, Vanechoutte M, Brisse S, Dijkshoorn L. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol*, 162(4):393-404, 2011.
17. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IZ, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ*, 26:101-112, 2011.
18. Bahar İH, Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2195-2201, 2008.

19. Aşık G. Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Bul*, 45:371-380, 2011.
20. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*, 361(9374): 2068-77, 2003.
21. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* Species on Human Skin: Comparison of Phenotypic and Genotypic Identification Methods. *J Clin Microbiol*, 35(11):2819-2825, 1997.
22. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18(3):179-183, 1999.
23. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernardts AT, Nemeč A, Towner KJ. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect*, 11(4):329-332, 2005.
24. Francey T, Gaschen F, Nicolet J, Burnens AP. The role of *Acinetobacter baumannii* as a nosocomial pathogen for dogs and cats in an intensive care unit. *J Vet Intern Med*, 14(2):177-183, 2000.
25. La Scola B, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* in human body louse. *Emerg Infect Dis*, 10(9):1671-1673, 2004.
26. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis*. Sep 31 Suppl 4:S139-43, 2000.
27. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21(8):510-5, 2000.
28. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(8):646-9, 2004.
29. Öztürk F, Gündeş S, Işık C. Nozokomiyal Bakteriyemili Hastalarda Risk Faktörleri, Etioloji ve İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*, (42):17-27, 2008.

30. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect*, 64(3):282-7, 2006.
31. Visca P, Petrucca A, De Mori P, Festa A, Boumis E, Antinori A, et al. Community acquired *Acinetobacter radioresistens* bacteremia in an HIV-positive patient. *Emerg Infect Dis*, 7(6):1032-5, 2001.
32. Petersen K, Cannegieter SC, van der Reijden TJ, van Strijen B, You DM, Babel BS, et al. Diversity and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection at a military medical center. *J Clin Microbiol*, 49(1):159-66, 2011.
33. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*, 9(2):148-65, 1996.
34. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol*, 43(9): 4916-7, 2005.
35. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 41(6):848-54, 2005.
36. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikian OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksali I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*, 65(3):251-7, 2007.
37. Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK, et al. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(6):720-2, 2007.
38. Hartzel DJ, Kim SA, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* pneumonia: A Review. *Med Gen Med*, 9:4-11, 2007.
39. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia:Churchill Livingstone, Elsevier, 2881-2885, 2010.

40. Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care 4: Nosocomial pneumonia. *Thorax*, 57(4):366-71, 2002.
41. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 388-416, 2005.
42. Lye WC, Lee EJ, Ang KK. Acinetobacter peritonitis in patients on CAPD: characteristics and outcome. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 7:176-9. 1991.
43. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA, Jr. Acinetobacter peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Southern Med J*, 84(5):607-10,1991.
44. Schabereiter-Gurtner C, Maca S, Rolleke S, Nigl K, Lukas J, Hirschl A, et al. 16S rDNA-based identification of bacteria from conjunctival swabs by PCR and DGGE fingerprinting. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 42(6):1164-71, 2001.
45. Ece T, Arman D, Akalın H, Alataş F, Biberoglu K, Çakar N, ve ark. Toraks derneği erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg* 2002;3(4):1-13.
46. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest*, 103:547-553, 1993.
47. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınc O, Ellidokuz H, İtil O, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Derg*, 55(2):153-9, 2007.
48. Yetkin A. Nosokomial pnömoni. *Turkish J Intensive Care Med*, 1:20-30, 2010.
49. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care*, 15:R155, 2011.
50. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in US hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med*, 70: 947-959, 1981.

51. Chastre J, Fagon JY. Pneumonia in the ventilator–dependent patient. In: Tobin MJ (ed). *Principles and Practice of Mechanical Ventilation* (1st ed) New York:Mc Graw-Hill, 857-890, 1994.
52. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*, 15: 96-101, 2011.
53. Alp E, Güven M, Yıldız O, et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 3:17, 2004.
54. Doyle A, Fletcher A, Carter J, et al. The incidence of ventilator-associated pneumonia using the PneuX System with or without elective endotracheal tube exchange: A pilot study. *BMC Res Notes*, 4:92, 2011.
55. Klompas M. Does this patient have ventilator associated pneumonia? *JAMA* ,297:1583-1593, 2007.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR*, 46(RR-1): 1-79, 1997.
57. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:867-903, 2002.
58. 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*, 36(5):309-32, 2008.
59. Wareham DW, Bean DJ, Khanna P et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27:607–612, 2008.
60. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *J Infect Chemother*, 9:187–190, 2003.
61. Rodriguez-Hernandez MJ, Pachon J, Pichardo C et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 45, 493–501. epitope in the capsid. *J Clin Invest*, 115: 1281–1289, 2000.

62. Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O et al. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis*, 33: 818–821, 2001.
63. Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp. infections. *Exp. Opin. Pharmacother*, 4:1289–1296, 2003.
64. Song JY, Kee SY, Hwang IS et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 60: 317–32, 2007.
65. Paterson DL, Doi Y. A Step Closer to Extreme Drug Resistance (XDR) in Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis*, 45:1179-81, 2007.
66. Paterson DL, Lipman J. Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: The XDR problem. *Crit Care Med*, 35:1789-1791, 2007.
67. 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*, 46:1121-1122, 2008.
68. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Role of Combination Antibigram in Empirical Treatment of Infection Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Contr Hosp Epid*, vol. 29, no. 7, 2008.
69. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical Findings. *Intensive Care Med*, 31:649–655, 2005.
70. Erbay A, Idil A, Gozel MG, Mumcuoglu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*, 34(6):575-9, 2009.
71. Dauner DG, May JR, Steele JC. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27:1021–1024, 2008.
72. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert Opin Pharmacother*, 13(16):2319-36, 2012.

73. Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, Santana JL, Otero DM, Leon CF, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(3):1354-7, 2010.
74. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*39(2):105-14, 2012.
75. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L, et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother*, 66(6):1260-2, 2011.
76. Shi WF, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*. *Chin Med J*, 118(2):141-5,2005.
77. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect*, 8(11):687-93, 2002.
78. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 52(3):477-80, 2003.
79. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother*, 56 (3) : 470-80, 2005.
80. Akalın H. Kolistin. *Ankem Derg*21(Ek 2):26-8, 2007.
81. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA,et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(10):3471-84, 2007.
82. Van Looveren M, Goossens H, Group AS. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 10(8):684-704, 2004.
83. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 40(9):1333-41, 2005.
84. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*64(1):7-15, 2006.

85. Winn J, Stephen A, William J, Elmer K, Gary P, Schreckenberger P. Gail Woods Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Washington. Altıncı baskı, Lippincott Williams & Wilkins, 353-355, 2006.
86. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ, Uluca Ü. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *J Clin Exp Invest*, 4 (3): 318-321, 2013.
87. Azap Ö. MDR-*Acinetobacter* infeksiyonlarında epidemiyolojik anlamda güncel durum. *Ankem Derg*, 26(Ek 2):283-286, 2012.
88. 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*, 14:764-769, 2010.
89. 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*, 110:564-571, 2011.
90. 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*, 80:170-179, 2012.
91. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in Medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*, 148:1161-8, 1988.
92. Dahmash NS, Arora SC, Fayed DF, et al. Infections in critically ill patients: Experience in MICU at a major teaching hospital. *Infect*, 22: 264-70, 1994.
93. Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, et al. Prevalance of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med*, 28: 1316-21, 2000.
94. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, et al. Risk factors for the acquisition of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nation wide study. *Clin Microbiol Infect*, 11: 874-879, 2005.
95. Baran G, Erbay A, Bodur H, et al. Risk factors for nosocomial imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*, 12: 16-21, 2008.

96. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ. Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*, 129(6):433-40, 1998.
97. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, et al. Incidence and risk factors for ventilator associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care*48(7):681-8, 2003.
98. 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*, 36(2):144-8, 2004.
99. 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*, 313-315, 2011.
100. Agarwal R, Gupta D, Pay P, et al. Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a respiratory intensive care unit in North India. *J Infect*, 53(2):98-105, 2006.
101. Siau H, Yuen KY, Ho PL, Wong SS, Woo PC. *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. *Clin Infect Dis*, 28(1):26-30, 1999.
102. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis*, 18(4):306-13, 2005.
103. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*, 42(5):692-9, 2006.
104. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(3):293-8, 2007.
105. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*, 38(2):127-36, 2005.
106. Gusmao ME, Dourado I, Faccione RL. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of Brazilian University Hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. *Am J Infect Control*, 32(4):209-14, 2004.

107. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis*, 58(5):297-302, 2005.
108. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis*, 42(10):741-746, 2010.
109. Chen SY, Wu GH, Chang SC, Hsueh PR, Chiang WC, Lee CC, Ma MH, Hung CC, Chen YC, Su CP, Tsai KC, Chen TH, Chen SC, Chen WJ: Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections. *Ann Emerg Med*, 51(5):639–646, 2008.
110. Camkiran A, Kundakçı A, Araz C, Pirat A, Zeyneloğlu P, Arslan H, Arslan G. Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* İnfeksiyonunun Ön Belirleyicileri: Retrospektif Bir Analiz. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 9: 53-8, 2011.
111. Çelik C, Gözel MG, Dayı F, Bakıcı MZ, Elaldı N, Gültürk E. Increasing antimicrobial resistance in nosocomial pathogens; multidrug-resistant extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* *J Microbiol Infect Dis*, 4 (1): 7-12, 2014.
112. Taşova Y. Etkenler Nasıl Değişti? Elimizde Ne Kaldı? *Ankem Derg*, 23:25-36, 2009.
113. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 358:1271-1281, 2008.
114. Uçgun İ, Metintaş M, Moral M ve ark. Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Derg*, 4:151-60, 2003.
115. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically illpatients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*, 34:255-261, 2001.
116. Kuo LC, Yu CJ, Lee LN, et al. Clinical features of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc*,; 102(9): 601-6, 2003.