



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN *ACINETOBACTER*  
SPP. ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE  
MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge AYDEMİR

DÜZCE-2016





**T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN *ACINETOBACTER*  
SPP. ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE  
MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bilge AYDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

TEZ DANIŞMANI

ANA BİLİM DALI BAŞKANI

## **ÖNSÖZ**

Asistanlık ve tez yazım sürecimde hiçbir zaman deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR ve Yard. Doç Dr. Nevin İNCE'ye; veri toplama aşamasında emekleri geçen Enfeksiyon Kontrol Hemşireleri Selvi YENER ve Ayşe DANIŞ'a; istatistik aşamasında büyük katkıları olan Yard. Doç. Dr. Mehmet Ali SUNGUR'a; dostluklarıyla hep yanımda olan arkadaşlarım Pelin ÇETİN, Defne KALAYCI, Elif ŞENOCAK TAŞCI, Hilal SARI, Özlem ÇETİNKAYA AYDIN, Seray Gizem GÜR ve Tuğçe ŞİMŞEK'e; son olarak da hayatımın her aşamasında tüm fedakârlıklarıyla yanımda olan, en büyük şansım annem ve babam Nazmiye AYDEMİR ve Osman AYDEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Bilge AYDEMİR**

## ÖZET

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde gelişen sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar irdelenmiş, asinetobakter enfeksiyonu için risk grupları belirlenmiştir. Amacımız artan mortaliteyi öngörebilmek; hastalık insidansının azaltılmasında, hastalık oluşumu sonrasında mümkün olan en kısa ve etkin tedavinin yapılabilmesini sağlamaya çalışmaktır.

Çalışmamız Haziran 2013-Ekim 2015 arası, retrospektif vaka kontrol çalışması olarak yapıldı. Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takipli, yatışı üzerinden 48 saat geçmiş, 18 yaşından büyük hastalardan vaka ve kontrol grubu oluşturuldu. Vaka grubu için *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu; kontrol grubu için ise *Acinetobacter* spp. dışı diğer Gram negatif bakteri enfeksiyonu olan hastalar alındı.

Gram negatif bakteri üremesi olan 210 enfeksiyon atağının 114'ü (%54) asinetobakter grubu, 96'sı (%45) ise kontrol grubuydu. Her iki grup için sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlardan en çok ventilatör ilişkili pnömoni 75 (%65,8) saptandı. Asinetobakter enfeksiyonu için Beyin Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatma ( $p=0,001$ ), transfüzyon ( $p=0,037$ ), operasyon ( $p=0,01$ ) entübasyon ( $p=0,02$ ), mekanik ventilasyon ( $p=0,04$ ), perkutan endoskopik gastrotomi ( $p=0,016$ ), santral venöz kateter ( $p=0,001$ ), arteriyel kateter ( $p=0,021$ ) risk faktörüydü. Mortaliteye etkili risk faktörü olarak da malignite bulundu ( $p=0,012$ ).

Hastaneye enfektif tabloda yatan, operasyon geçiren ve sık transfüzyon alan hastaların asinetobakter enfeksiyonları için riskli grup olduğu unutulmamalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde, altta yatan malignitesi olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olacağı akılda bulundurulmalıdır. Girişimsel işlemlerin sıkça yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde sıkı enfeksiyon kontrol ve izolasyon uygulamaları yapılmalıdır. İşlemin gerekliliğinin ve endikasyonunun sorgulanması, kısa zamanda sonlandırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Asinetobakter, mortalite, risk faktörü, Gram negatif enfeksiyonlar, yoğun bakım üniteleri

## ABSTRACT

We studied to the healthcare associated infections on intensive care units. We aimed to determinate the risk factors for the *acinetobacter* infections and to estimate of the mortality and the most effective therapy.

This retrospective case control study was done between June 2013 and October 2015. We included to study that the patients above 18 years old in the intensive care units and hospitalized over 48 hours. Our case group was the patients with *acinetobacter* infections; the control group was consisted from the patients with other Gram negative microorganisms. The groups had similar properties about age and gender.

We studied to patients with 210 Gram negative infection attack, 114 of them in *Acinetobacter* group and 96 of them in control group. The most frequent infection caused by *Acinetobacter* spp. is ventilation associated pneumonia as 75 (65.8%). The most risk factors that was determinate in our study as follows: under hospitalization in the neurosurgery intensive care unit ( $p=0.001$ ), under transfusion ( $p=0.037$ ), operation ( $p=0.01$ ), intubation ( $p=0.02$ ), mechanical ventilation ( $p=0.04$ ), PEG ( $p=0.016$ ), central venous peripheral catheter ( $p=0.001$ ), arterial catheter ( $p=0.021$ ), consecutively. In the *Acinetobacter* group, the only risk factor is found the effect to the mortality that were malignity ( $p=0.012$ ).

Who had hospitalized with infective status, had been operated and transfused have acinetobacter infection risk. The malignity will increase the mortality. In intensive care units infection control and isolation practises should be implemented attentively. The interventional procedures should be questioned about its necessity and the duration of patients hospitalized with infective status.

Keywords: Acinetobacter, mortality, risk factors, Gram negative infections, intensive care units

# İÇİNDEKİLER

Önsöz

Özet

İngilizce Özet (Abstract)

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Asinetobakter Cinsi Mikroorganizmaların Tarihçesi.....	3
2.2.Mikrobiyolojik Özellikler.....	4
2.3.Türlerin Tanımlanması.....	4
2.3.1.Fenotipik yöntemler.....	5
2.3.2.Genotipik yöntemler.....	5
2.3.2.1.DNA fragman temeline dayalı tanımlama Yöntemleri.....	5
2.3.2.2.DNA sekans temeline dayalı tanımlama Yöntemleri.....	5
2.3.2.3.Mass (Küme) spektrometri temeline dayalı yöntemler.....	6
2.4.Doğal Ortamlar ve Hastane Ortamı.....	6
2.5.Patogenez ve Virülans Faktörleri.....	7
2.5.1.Virülans Faktörleri.....	8
2.5.1.1.Hücre yüzey özellikleri.....	8
2.5.1.2.Litik/toksik bileşik üretimi.....	9
2.5.1.3.Adezyon ve biyofilm oluşturma.....	9
2.5.1.4.Demir kazanım mekanizmaları.....	11
2.5.1.5.“Quorum Sensing” mekanizması.....	12
2.6.Direnç Mekanizmaları.....	14
2.6.1.Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç.....	14

2.6.2.Aminoglikozid direnci.....	16
2.6.3.Kinolon direnci.....	16
2.6.4.Tetrasiklin ve türevlerine direnç.....	16
2.6.5.Peptit yapıli antibiyotiklere direnç.....	17
2.6.6.Trimetoprim-sülfametoksazol direnci.....	17
2.7.Asinetobakter Enfeksiyonları.....	18
2.7.1.Sağlık bakımı ilişkili pnömoni.....	18
2.7.2.Toplum kaynakli pnömoni.....	18
2.7.3.Kan dolaşım yolu enfeksiyonları.....	19
2.7.4.Kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu.....	20
2.7.5.Menenjit.....	21
2.7.6.Üriner sistem enfeksiyonları.....	21
2.7.7.Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.....	22
2.7.8.Diğer enfeksiyonlar.....	22
2.8.Tedavi.....	22
2.8.1.Sulbaktam.....	24
2.8.2.Karbapenemler.....	24
2.8.3.Polimiksinler.....	25
2.8.4.Tigesiklin.....	25
2.8.5.Rifampisin.....	26
2.8.6.Aminoglikozidler.....	26
2.8.7.Kombinasyon tedavisi.....	27
3. Gereç ve Yöntem.....	28
4. Bulgular.....	30
5. Tartışma.....	45
6. Sonuçlar.....	52
7. Kaynaklar.....	53
8. Ekler	



## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD:Amerika Birleşik Devletleri

ARDRA:Amplifiye 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi

AFLP:Amplified fragment length polimorphism

AK:Arteriyel kateter

APACHE II:Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CAE:Cerrahi alan enfeksiyonu

CDC:Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi

C: Citozin

ÇİD: Çok ilaca dirençli

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DTA:Derin trakeal aspirat

G:Guanin

İYE:İdrar yolu enfeksiyonu

KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı

MIC:Minimum inhibitor konsantrasyonu

MYSTIC:Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

NAHL:N-açıl homoserin lakton

NG:Nazogastrik

OMP: Other membran protein

ORF: Open reading frame

PBP:Penisilin bağlayıcı protein

PDR:Pan drug rezistan

PEG:Pekutan endoskopik gastrostomi

PVK:Periferik venöz kateter

SAPS II:Simplified Acute Physiology Score

SBİE:Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon

SVK:Santral venöz kateter

QS:Ouorum Sensing

VİP:Ventilatör ilişkili pnömoni

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

YBÜ:Yoğun bakım üniteleri

YDE:Yumuşak doku enfeksiyonu

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Önceki tanımıyla ‘hastane enfeksiyonları’ veya ‘nozokomiyal enfeksiyonlar’ şimdiki şekliyle ‘sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar (SBİE)’ olarak anılmaya başlanmıştır. SHİE sağlık kurumlarında sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen tüm enfeksiyonlardır. Başka bir ifadeyle SHİE; hastaneye veya sağlık hizmeti birimine (hemodiyaliz merkezleri, aile sağlığı merkezleri, ayaktan tanı tedavi merkezleri/poliklinikler, uzun süreli bakım evleri vd.) başvuru sırasında bulunmayan bir enfeksiyon etkenine ya da toksinlerine bağlı olarak ortaya çıkan lokal veya sistemik bir durumdur. Başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere dünyanın birçok ülkesinde, SBİE’nin azaltılması amacıyla; tanımlama, saptanma, izlenme ve önlenmesine yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Bu amaçla, ABD Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından 1970 yılında ABD’de Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi kurularak SBİE ile savaş başlatılmıştır. SBİE geliştiğinde, hastanede kalış süresinin uzaması, mortalite ve morbiditenin artması sorunları da beraberinde getirmektedir. Hastane hizmetlerindeki tüm gelişmelere rağmen tüm dünyada, hem gelişmiş hem de kaynakları fakir ülkelerde SBİE görülmeye devam etmekte ve morbiditesi artmaktadır.

Hastanede yatan hastalarda bir çok faktör enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Hastaların immünitesinin düşmesi, medikal prosedürlerde kazanılan çeşitlilik, invaziv işlemlere bağlı enfeksiyonun yeni rotalar kazanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz olduğu hastanelerde ilaca dirençli bakterilerin yayılması gibi faktörler etkilidir.

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) genellikle ağır hastaların yattığı, hasta yaşam desteği veya birçok invaziv işlemin uygulandığı, yabancı cismin kullanıldığı birimlerdir ve bunlara bağlı olarak YBÜ’lerde enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde gelişen SBİE’ler irdelenmiştir. YBÜ’lerde diğer yataklı tedavi birimlerine göre ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) beş kat, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu üç kat ve üriner sistem enfeksiyonu iki kat daha sık

görülmektedir. SBİE hastaların hayatını tehdit etmekte, hastanede yatış süresini uzatmakta, ekonomik kayıplara ve ölümlere yol açmaktadır. Bu nedenle dünyada ve ülkemizde önemini koruyan en önemli sağlık sorunlarından biridir. YBÜ'de 1990'lı yıllarda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) sık görülen ve sorunlu bir enfeksiyon etkeni iken 2000'li yıllardan itibaren Gram negatif bakteriler daha sık görülmeye başlanmıştır. Son yıllarda çok ilaca dirençli asinetobakterler YBÜ'de önemli enfeksiyon etkenlerinden biri haline gelmiştir.

Yoğun bakım ünitelerine ya da reanimasyon ünitelerine alınan hastalarda, son yıllarda asinetobaktere bağlı SBİE'lerde önemli artış söz konusudur. Asinetobakter türleri *Moraxellaceae* ailesi içinde bulunan kısa, tombul, daha çok kokkoid formda, zorunlu aerob, nonfermentatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif ve hareketsiz Gram negatif çomaklardır. Asinetobakter türleri toprakta ve suda bulunur. Vücudun koltuk altı, kasıklar ve parmak araları gibi nemli bölgelerinin florasında yer alır. Bazen sağlıklı kişilerin oral kavitesinde ve solunum yollarında da bulunur. Hastane çevresinde kalıcı özellik göstermeleri, hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmeleri, kolonize hasta etrafındaki respiratör, hasta yatağı, hasta masası ve havanın kontaminasyonu önemli bir sorundur. Hastanın taburculuğundan 13 gün sonra bile çevre kontaminasyonunun saptanması nedeniyle kontrol altına alınması son derece güçtür. Asinetobakter sağlıklı kişilerde enfeksiyon tablosu oluşturmadan sadece kolonize olabilmektedir. Bağışıklık sistemi düşük olan ve YBÜ'de takipli hastalarda ise sık akciğer, sonrasında üriner sistem, kan dolaşım yolu, kateter, yumuşak doku veya cerrahi alan enfeksiyonları gibi genellikle ölümlü sonuçlanan enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İkincil olarak menenjit, sepsis ve endokardite de neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda asinetobakter enfeksiyonu olan hastalarla diğer Gram negatif bakteri enfeksiyonu olan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmadaki amacımız, asinetobakter enfeksiyonu için risk gruplarını belirlemek, artan mortaliteyi öngörebilmek; gerek hastalık insidansının azaltılması gerekse hastalık tanısını erken koyup ampirik tedaviyi erken başlamak; gerekse hastalık oluşumu sonrasında mümkün olan en kısa, en etkin tedavinin yapılabilmesini sağlamaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Asinetobakter Cinsi Mikroorganizmaların Tarihçesi

Asinetobakter ilk defa 1911 yılında Alman mikrobiyolog Martinus Willem Beijerinck tarafından tanımlanmış ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmıştır. Günümüze kadar *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Cytophaga*, *Diplococcus*, *Bacterium*, *Herellea*, *Lingelsheimio*, *Mima*, *Micrococcus*, *Moraxella* ve *Neisseria* aralarında olmak üzere en az 15 farklı isimle anılmıştır. Taksonomik çalışmalar sonucu asinetobakter cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır.

Yıllarca tabiatta saprofitik kalan, düşük patojeniteye sahip bir mikroorganizma olarak görülmüş ve 1970'li yıllara, klinik örneklerden elde edilene kadar göz ardı edilmiştir. DNA hibridizasyon çalışmalarına göre 33 genomik tür tanımlanmıştır. Bunlardan 22 genomik türe isimleri verilirken diğer genomik türler isimlendirilmemiştir. İsimlendirilenler arasında *A.baumannii* ve non-*A.baumannii* türleri olarak bilinen *A.haemolyticus*, *A.junii*, *A.johnsonii* ve *A.lwoffii* yer almaktadır. Yakın zamanda *A.ursingii* ve *A.schindleri* adında iki yeni klinik tür daha tanımlanmıştır. Klinik laboratuvarlarda zor ayrılabilen genomik türler 1, 2, 3 ve 13TU *A.Calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi adı altında incelenmektedir. *A.baumannii*, *A.calcoaceticus* ve *A.lwoffii*, klinik literatürde en sık rapor edilen asinetobakter türleridir. 2004 yılında Centers for Disease Control (CDC) *A.baumannii*'nin tüm asinetobakter enfeksiyonlarının %80'ninden sorumlu olduğunu açıklamıştır (1).

*A. baumannii* yakın tarihe kadar nadir rastlanan bir etken iken, günümüzdeki bu artışın sebebi hala tartışılmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının büyük payı olduğu düşünülmekte, bunun yanı sıra savaş, göç ve doğal afetlerin de göz ardı edilemez rolü olduğu üzerinde durulmaktadır. Örneğin; afet sonrası aktif hizmet veren hastanelerden birisi olan GATA Haydarpaşa Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmada; *A.baumannii* deprem öncesi hastaların %7,3'ünde izole edilirken, deprem sonrası %31,2'sinde izole edildiğinden bahsedilmekte ve 1999 Marmara depreminin rolünün üzerinde durulmaktadır (2).

Sonuç olarak 1970 yıllarında yaygın kullanılan antibiyotiklerle tedavi edilebilen bu bakteriler bugün özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara neden olan sağlık bakımı ilişkili patojenler arasında başköşeyi almış bulunmaktadır.

## 2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Asinetobakter cinsi bakteriler zorunlu aerob, hızlı çoğalma fazında basil, durağan fazda kokobasil görünümünde, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat negatif ve non-fermentatif özellikte bakterilerdir. DNA'sı %39 ile %47 oranında G+C içerir. Karbon ve enerji kaynaklarındaki çeşitlilik *Acinetobacter* spp.'lerin rutin besiyerlerinde çoğalması ve doğada yaygın bulunmasına izin verir. Normal laboratuvar ortamında 20–30 °C'de ürer. Kanlı agardaki kolonileri 37 °C'de 18-24 saat sonunda 1×1,5 ile 1,5×2,5 µm boyutlarında düzgün, opak, pigmentsiz ve *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine göre daha küçüktür. MacConkey agarda renksiz veya hafif pembemsi koloniler oluşturmaktadır.

Asinetobakter türlerinin özellikle pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt yaymalarda Gram pozitif kok görünümünde olabileceği konusunda klinik mikrobiyologların dikkatli olmaları gerekmektedir. Gram boyamada *Neisseria*, *Kingella* ve *Moraxella* türü bakterilerle karıştırılan *A.baumannii*, oksidaz reaksiyonu negatifliği ve nitratları redükte etmemesi özelliğiyle bu bakterilerden ayrılabilir. Nitratı indirgeyememesi ve anaerobik ortamda çoğalamaması nedeni ile enterobakterlerden ayrılır. Endol negatif, katalaz pozitif olan asinetobakter hemoliz özellikleri, glukozun 44°C'de asidifikasyonu, karbon kaynaklarının farklılığı ile de diğer bakterilerden ayrılır.

## 2.3.Türlerin Tanımlanması

### 2.3.1.Fenotipik yöntemler

DNA-DNA hibridizasyon yöntemi, ilk kez 1986 yılında Bouvet ve Grimont tarafından kullanılmıştır. Asinetobakter genusu içinde 12 genomik tür tanımlamıştır. Bouvet ve Grimont'un fenotipik identifikasyon sistemi standart yöntem olarak kabul görmektedir. Ancak günümüz standart mikrobiyoloji laboratuvarları için zahmetli ve zor işlemlerdir. Basit fenotipik testler, asinetobakter türlerini ayırt etmede güvenilir değildir. Asinetobakter türlerinin tanımlanmasında kullanılan manüel ve yarı otomatik ticari testlerden API 20NE, VITEK 2, Phoenix ve MicroScan WalkAway ile elde edilen sonuçlar problemlidir. Bu ticari kitlerle *A.baumannii*, asinetobakter genomik tür 13TU ve asinetobakter genomik tür 3, *A.baumannii* olarak isimlendirilir (3).

### 2.3.2.Genotipik yöntemler

#### 2.3.2.1. DNA fragman temeline dayalı tanımlama yöntemleri

Bunlar ribotiplendirme, amplifiye 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi (ARDRA), tRNA halka parmak izi (fingerprint), AFLP ile yüksek rezolüsyonlu parmak izi (fingerprint) analizi yöntemlerini içermektedir. Bugün için ARDRA (PCR-RFLP) ve AFLP en çok kullanılan doğrulama testleridir. AFLP analizinde tüm genom hedef yapı iken; ARDRA'da 16S rDNA, recA ve 16-23S rDNA hedef yapıdır (3).

### 2.3.2.2.DNA sekans temeline dayalı tanımlama yöntemleri

Yaygın olarak kullanılan bu yöntemde 16S rDNA benzerlik değerinin %97 olması amaçlanır. Bu eşiğin altındaki türler aynı ya da farklı olabilir. Bunlar için ayrıca DNA-DNA hibridizasyonu yapılmalıdır (3).

### 2.3.2.3.Mass (Küme) spektrometri temeline dayalı yöntemler

PCR/ESI-MS sisteminde bakterinin altı farklı geni kullanılarak her bir izolat amplifiye edilir, daha sonra saflaştırılır. Dört saatten daha kısa zamanda sonuç vermesi önemli bir avantajdır. MALDI-TOF MS de bir saatten daha kısa sonuç verebilen diğer bir yöntemdir (3).

## 2.4.Doğal Ortamlar ve Hastane Ortamı

Asinetobakter türleri doğada, toprakta, suda ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan örneklerinden *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra ikinci en sık izole edilen nonfermenter grububakteridir. Nemli ve kuru ortamda yaşayabilir, gıdalarda ve sağlıklı insan cildinde bulunabilir. Sağlıklı erişkinlerin %8 – 25'inin normal cilt florasında bulunur. Özellikle koltuk altı, kasık, parmak arası gibi nemli bölgelere yerleşirken nadiren ağız boşluğu ve solunum yollarında da bulunabilmektedir. *A.baumani* türlerinin %31 nem oranında 20 güne kadar varlıklarını sürdürebildikleri gösterilmiştir (4).

Asinetobakter türleri kuru ortamlarda ise morfolojik değişime uğrar. Hücre duvarı ve nükleik asitleri daha kalın, daha çok negatif yüklü hale gelir. Hastane mobilya ve ekipmanları da asinetobakter türleri için ikincil rezervuar olabilir. Salgınlardainfüzyon pompaları, higroskopik bandajlar, vakum ekipmanları, duş başlıkları, musluklar, resüsitasyon ekipmanları, masa, komudin, ventilatör, yastık, minder, paslanmaz çelik sedye, nemlendirici, yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter, distile su, idrar torbası gibi birçok ekipmanın çevresel kontaminasyonu tespit edilmiştir.



Asinetobakter türlerinin sağlıklı bireylerde patojen olmadığı, düşük kişilerde enfeksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnsanlardan en sık izole edilen tür *A. baumannii* (asimilasyon testleri ile 19 biyotip, 34 serovar)'dir. Bu mikroorganizmanın, antimikrobiyal çoğul direnç kazanma yeteneği, dış ortamda birçok yüzeyde canlı kalma kapasitesi, SBİE açısından önemini artırmaktadır. Hastanede yatmakta olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda, kolonizasyonunun düşük bireylerde ve salgın dönemlerinde gözleendiği tespit edilmiştir. Kolonizasyon daha çok deride olmaktadır. Sindirim ve solunum sisteminde de, özel durumlarda hakim bölge olmak üzere kolonizasyon gözlenebilir. Kolonizasyonun kaynağı daha çok hastane çevresi veya diğer hastalardır.

Epidemiyolojik bir çalışmada, hastanede yatan bireylerde %75 oranında, hastanede yatmayan bireylerde ise %43'lere kadar varan oranda asinetobakter kolonizasyonu tespit edilmiştir (5). Aynı çalışmada en sık izole edilen türler *A. lwoffii* (%58), *A. johnsoni* (%20), *A. junii* (%10) ve asinetobakter genomik tür 3 (%6) olarak saptanmıştır. Asinetobakter türlerinden en önemli sağlık bakımı ilişkili etken olan *A. baumannii*, insanlarda çok nadiren kolonize olmaktadır (ciltte %3, feçeste %0,8 oranında). Asinetobakter kolonizasyonu mevsimsel farklılık gösterebilir.

## **2.5.Patogenez ve Virulans Faktörleri**

Asinetobakter cinsi bakteriler genel hatlarıyla virülans potansiyelleri düşük bakterilerdir. Bu sebeple konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturma potansiyeli oldukça kısıtlıdır. Genellikle sağlık bakımı ilişkili fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Günümüzde güçlü yeni antimikrobiyal ajanların kullanılmaya başlanması ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde invaziv prosedürlerin artmasına bağlı olarak dirençli sağlık bakımı ilişkili asinetobakter enfeksiyonlarının sıklığında artış görülmektedir. Yakın zamana kadar masum görülen asinetobakter cinsi bakterilerin günümüzde virülansı üzerine daha yoğun çalışılmaya başlanmıştır.

SBİE’larda önemli rol oynayan asinetobakter türleri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi salgınlara yol açmaktadır. Bu cins içinde yer alan *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter radioresistens* ve *Acinetobacter parvus* gibi türler klinik örneklerden izole edilmelerine karşın, *A. baumannii* insan enfeksiyonları ile ilişkisinden dolayı tıbbi olarak en büyük öneme sahiptir. Bu fırsatçı patojenin neden olduğu ciddi sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon salgınları içerisinde; ventilatörle ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, septisemi ve yara/yanık enfeksiyonları yer almakta, mortalite oranları %30-50 arasında değişmektedir. *A.baumannii*’nin ayrıca, alkol bağımlısı olan kişilerde ciddi toplum kökenli pnömoni, kronik periton diyalizi alan hastalarda ise peritonit gibi enfeksiyonlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir.

### **2.5.1. Virülans Faktörleri**

#### **2.5.1.1. Hücre yüzey özellikleri**

Enfeksiyonların patogenezi genel olarak bakterilerin yüzey özellikleri ve ürünleri doku hasarına neden olarak önemli rol oynamaktadır. Çoğu Gram negatif bakteri gibi, *A.baumannii*’nin lipopolisakkaridi yüksek oranda immünostimülatuardır. Asinetobakter cinsindeki lipopolisakkarid O antijeni, yapısında tekrarlayan deoksiamino şekerler ve bu polimerlerin çoğundaki yapısal dallanmalar nedeniyle hidrofobik özellik göstermektedir. Bu kapsamda asinetobakter için yapılan ilk çalışmalarda, RAG-1 suşunun insan ağız içi epitel hücrelerine hidrofobik yüzey bileşenleri aracılığıyla tutunduğu gösterilmiş; bu tutunmada ince fimbria ve polisakkarid kapsül benzeri yapıların rol oynadığı bildirilmiştir (6). Sonrasında hücre yüzey hidrofobisitesi, kollajen, fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi hücre matris proteinlerine bağlanma ile ilişkili sonuçlar elde edilmiştir (7). Ancak bu faktörlerin enfeksiyon patogenezi ile ilişkisi, hayvan çalışmaları ile kombine moleküler genetik yöntemler kullanılarak henüz doğrulanmamıştır. Asinetobakter suşlarının yüzey özelliklerinin, tutunmada oynadığı rol ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Araştırmacılar, kapsül pozitif fenotipin insan asit sıvısında kolayca ürediğini, gerek insan serumunda gerekse farelerin yumuşak dokusunda sağkalımlarının arttığını; buna karşın kapsül negatif mutantların tamamen ve kalıcı olarak elimine edildiğini göstermişlerdir. K1 kapsül yapısının önemli bir virülans faktörü olduğunu vurgulamışlardır (8).

#### 2.5.1.2.Litik/toksik bileşik üretimi

Asinetobakter türlerinin üretebildiği çok sayıda ekstraselüler enzim, serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıt ve klinik semptomlardan sorumlu virülans faktörlerinden biridir.

*A.baumannii* kültür filtratlarının HeLa hücrelerinde kaspaz 3 aktivasyonu yolağı ile apoptozu tetikleyen bir enzimatik aktiviteye sahiptir (9). Saf OmpA mitokondride lokalize olmuştur. OmpA'nın sitokrom c ve apoptoz-indükleyici faktör gibi pro-apoptotik moleküllerin salınımını indükleyerek, enfeksiyon sürecinde insan solunum yolu hücrelerinde hasara neden olduğu düşünölmektedir. OmpA proteini asinetobakter enfeksiyonlarında adezyon ve epitel hücrelerine invazyonda da rol onar. Ayrıca OmpA proteininin alternatif kompleman yolaklarının solubl inhibitör faktörleri etkileyerek ve bakterinin kompleman bağımlı öldürme mekanizmalarından kaçabilmesini sağlayarak *A.baumannii*'nin insan serumunda çoğalmasının yanında kalıcı olmasında da etkisi vardır.

#### 2.5.1.3.Adezyon ve biyofilm oluşturma

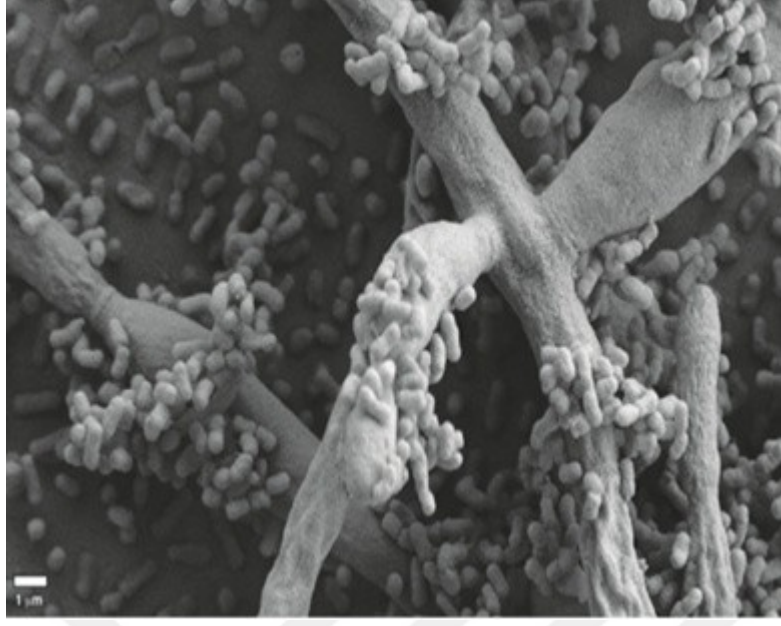
*A. baumannii* medikal cihazlar, hastane gereçleri, bez yüzeyler ve mobilyalar dahil birçok cansız yüzeyde canlılığını sürdürme konusunda diğer Gram negatifler ile karşılaştırıldığında olağanüstü bir kapasiteye sahiptir. *A. baumannii* ayrıca kateter, respiratuvar ekipmanlar gibi kalıcı araçlara da insan epitelyum hücreleri gibi biyolojik yüzeylere olduğu gibi adeze ve kolonize olabilmektedir.



**Fotoğraf 1:** A549 insan alveolar epitelyum hücresi yüzeyine yapışmış *A. baumannii* hücresinin elektron mikroskopi görüntüsü (Luis Actis laboratuvarından alınmıştır) (10).

*A.baumannii*'in biyofilm oluşturmasında ve yüzeylerde hareket kabiliyetini artmasıyla çevre şartlarında kalıcı olmasında yine OmpA proteini rol oynamaktadır. AbOmpA'nın, dendritik hücre aktivasyonu ve olgunlaşmasını indükleyerek, *A.baumannii*'ye karşı oluşan immün yanıtın doğasını belirleyen en önemli özellik olan CD4+ T hücrelerinin Th1 yönünde kutuplaşmasına yol açtığı da saptanmıştır (11).

Birçok bakteri türünde yaygın olan biyofilm üretimi, patojenlerin antimikrobiyal ajanlardan ve konağın immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamak suretiyle enfeksiyonların patogenezine katkıda bulunmaktadır. *A.baumannii* polistren, cam gibi abiyotik yüzeylerde olduğu gibi epitel hücreler ve fungal filamentler gibi biyotik yüzeylerde de biyofilm oluşturur. Pilus ve Bap yüzey adezyon proteininin üretimi, abiyotik yüzeye ilk yapışmayı takiben biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir.(12).



**Fotoğraf 2:** *Candida albicans* filamentlerine yapışmış *A. baumannii* hücrelerinin elektron mikroskopunda görüntüsü (Luis Actis laboratuvarından alınmıştır) (10).

Bununla birlikte bazı klinik izolatların adezyonu ve biyofilm fenotipi, geniş spektrumlu antibiyotik direnci varlığı ile ilişkili gibi görünmektedir. Çok ilaca dirençli izolatların belirgin bir şekilde fazla biyofilm oluşturduğu ve bunun diğer membrane proteinlerinin birikimi ile korele olduğu görülmüştür. ÇİD *A.baumannii* suşlarında oluşan biyofilm miktarı ile epitel hücreye yapışmasının doğru orantılı olduğu, PER-1 beta-laktamaz geni taşıyan *A.baumannii* izolatlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelere yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen izolatlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, önceden aminoglikozid kullanımının biyofilm üreten *A.baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (13).

#### 2.5.1.4.Demir kazanım mekanizmaları

Bakterilerin çoğalmaları sırasında gereksinim duydukları demiri konak ile yarışarak sağlayabilmesi, enfeksiyonun devamı açısından önemlidir. Mikroorganizmalar konakta varlığını sürdürmek için öncü demir moleküllerini kullanma yeteneklerini ortaya koyar ve bunu da, yüksek afiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederek sağlar. *A.baumannii* suşları, farklı demir kaynaklarını

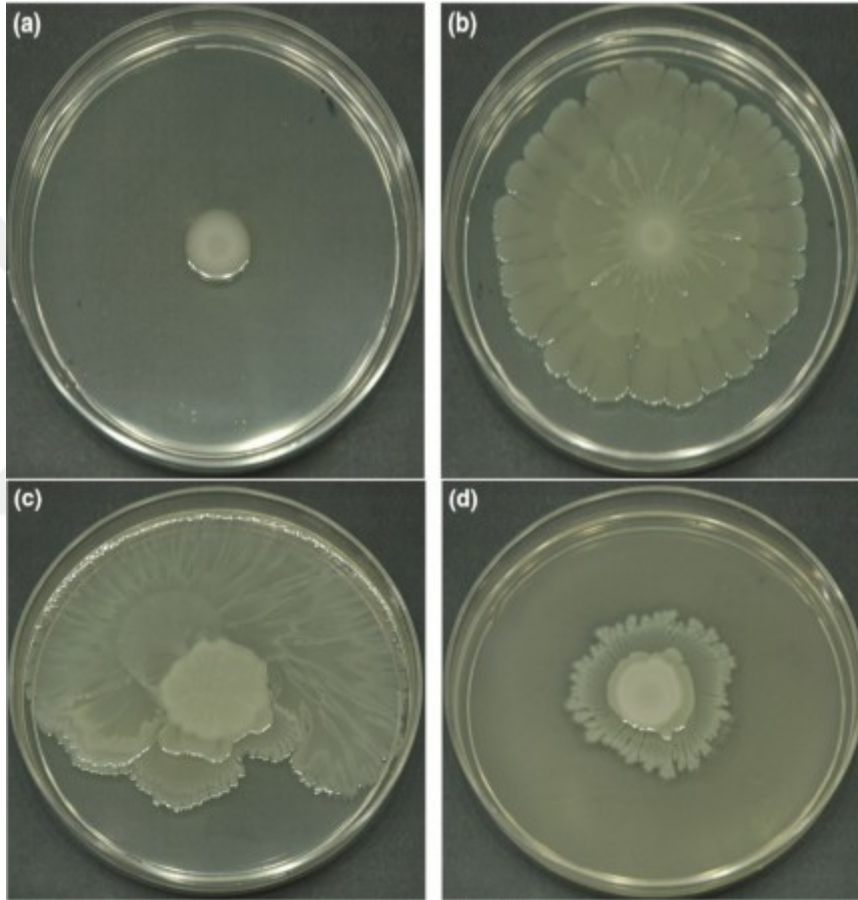
kullanabilme yeteneğine ve konağa kolonize olmayı sağlayan bağımsız demir kazanım sistemine sahiptir. Bu bakteriler, demir kazanım kapasitelerindeki farklılığa göre siderofor aracılı ve/veya hemin kazanım fonksiyonlarını eksprese etmektedir (13). *A.baumannii*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan asinetobaktin (*acinetobactin*) ilk kez *A.baumannii* 19606 suşunda tanımlanmış ve bunun hemin kazanım sistemlerinin ekspresyonuna da katkı sağladığı bildirilmiştir (14). Üretildikten sonra sideroforlar çeşitli bakteriler için tanımlanan antibiyotik direncindeki atım pompaları ile benzer mekanizma ile hücre dışına salınmaktadır (13).

Yapılan moleküler çalışmalar, *A.baumannii* kromozomunda asinetobaktin ile ilişkili 18 açık okuma bölgesi içeren bir bölge olduğunu göstermiştir. Bu bölgede yer alan *bauA* ve *basD*, sırasıyla asinetobaktin transportu ve biyosentezinden sorumludur. *BarA* ve *barB* ise siderofor salınımindan sorumlu genlerdir. Klinik izolatların analizi, farklı türlerin farklı demir alım sistemi eksprese etme ve farklı biyofilm yapıları oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Nitekim siderofor biyosentezi ve salınımı ile ilgili gen delesyonları olan suşlarda hemin kazanım sistemlerinin devreye girdiğinin gösterilmesi, *A.baumannii*'nin demir ihtiyacını gidermede oldukça başarılı olduğunu vurgulamaktadır .

#### 2.5.1.5.“Quorum Sensing” mekanizması

Bakteri birçok farklı mekanizma ile pH, ozmolarite, besin kaynağı ve popülasyon yoğunluğu gibi çevresel şartlardaki değişiklikleri algıladığında, metabolizmasında birtakım değişiklikler yaparak yeni şartlara kendini adapte etmeye çalışır. “Minimum popülasyon birimini algılama” olarak ifade edilen “Quorum Sensing (QS)” mekanizması, bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptamasına yarayan bir sistem olup, bakteri bu bilgiyi birçok genin regülasyonunu kontrol etmekte kullanır (13). Asinetobakter izolatlarında, QS sistemi sinyal moleküllerinin N-açıl homoserin lakton (NAHL) yapısında olduğu saptanmıştır (15). *A.baumannii*'nin QS genlerini (*abaI* ve *abaR*) horizontal olarak *Halothiobacillus neapolitanus*'tan kazandığı bildirilmekte ve bu sistemin, bakterinin biyofilm oluşturmada da katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (16).

Her ne kadar hareketsiz bakteri anlamına gelen asinetobakterisini hareket kabiliyeti olmayan cinslerden almış olsa da 30 yıl önce Henrichsen tarafından *A.calcoaceticus*'un agar üzerinde hareket etme kabiliyeti gösterilmiştir (17,18). Son yıllarda bu konu ile ilgili bilgiler *A.baumannii* 'iniluminasyona'quorum sensing' ve demir şelasyonuna cevaben değişik hareket kabiliyeti gösterebildiğinin gözlemlenmesiyle yeniden gözden geçirilmiştir.



**Fotoğraf 3.** *A. baumannii* basillerinin semi-solid besi yerinde yüzey motilitesi. Hareketsiz ATCC 19606T basili içeren bakteri süspansiyonu (a) ve üç farklı *A. baumannii* (b-d) içeren klinik izolatlar, %0,4 agarın orta bölümüne yerleştirmiş, 37 °C'de 42 saat bekletilmiş hali (Jero'nimo Pacho'n laboratuvarından alınmıştır) (10).

Asinetobakter basilinin motilite tipi tam olarak açıklanabilmiş değildir ancak günümüz fenotipik ve genetik kanıtları bu patojenin yarı-katı yüzeylerde akma, kayma, yüzme, kaynaşma (swarming) gibi hareketlerden çok seyirme hareketiyle



ilerlediğini göstermektedir. Sonuç olarak, *A.baumannii*'nin, çevreden ve hücre sinyallerinden etkilenen tip IV pili bağıntılı mekanizmalar ile yarı katı yüzeylerde hareket kabiliyeti vardır. Ancak tüm klinik izolatlar laboratuvar şartlarında hareketlilik göstermemektedir. Hareketin enfeksiyon şiddeti ve virulans üzerine etkisi bu sebeple tartışmalıdır.

## 2.6.Direnç Mekanizmaları

*A.baumannii*'nin direnç geliştirebilme kapasitesi çok yüksektir. Günümüzde izolatların büyük bir kısmı, aminopenisilinler, üreidopenisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler, çoğu aminoglikozidler, kinolonlar, kloramfenikol ve tetrasiklinler gibi sık kullanılan antibakteriyel ajanlara dirençlidir. Son yıllarda asinetobakter türlerinde ortaya çıkan çoklu ilaç direnci (ÇİD) asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin (imipenem, meropenem) yoğun kullanımına neden olmuştur. Bunun sonucu olarak da günümüzde asinetobakter klinik izolatlarında yüksek oranda karbapenem direnci tüm dünyadan bildirilmeye başlamıştır. Bazı izolatlar da tüm geleneksel antibiyotik ajanlara dirençli bulunmaktadır. Karbapenem dirençli izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için kolistinin ve tigesiklinin faydalı olabileceği ifade edilmektedir (19,20). Ek olarak asinetobakter türlerine karşı aktiviteye sahip sulbaktam ile ampisilin veya polimiksin B, imipenem ve rifampisin gibi değişik antibiyotik kombinasyonlarının başarılı kullanımı bildirilmiştir (21).

*A.baumannii*'nin direnç geliştirebilme kapasitesi çok yüksektir. Bu bakteri tüm dünyada karbapenemler de dahil tüm beta-laktamlara karşı direnç geliştirebilmektedir. Aslında direnç gelişimi genellikle üç farklı kategoride ortaya çıkmaktadır. Bunlar; enzimlerle antimikrobiyal inaktivasyon, bakteriyel hedeflere girişte azalma, hedefler ve hücresel fonksiyonlarda mutasyonlara bağlı değişikliklerdir.



### 2.6.1. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç

Beta-laktamazlar penisilin, sefalosporin ve karbapenemlere karşı direnci ortaya çıkarır. *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması kromozom veya plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretiminin sonucudur. Bunun yanında porin değişimi ve penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) modifikasyonu sonucu da direnç gelişebilmektedir.

*A.baumannii*'nin ürettiği beta-laktamazlar arasında Ambler sınıflandırmasında A'da yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43 gibi genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar önemli yer tutmaktadır. Ülkemizde *A.baumannii* izolatlarının Fransa, Belçika, Kore, ABD'dekine benzer şekilde PER-1 tipi beta-laktamazları yaygın olarak ürettiğini ortaya konmuştur (22).

*A.baumannii* izolatları, Ambler sınıf C'de yer alan ve 'Acinetobacter derived cephalosporinases' (ADCs) olarak da bilinen AmpC enzimleri de üretmektedir. *A.baumannii*'de bu enzimin aşırı derecede üretilmesinde 'ISAbal' adı verilen bir IS elementinin rolü olduğu ve bu element sayesinde geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç geliştiği bilinmektedir. Sefepim ve karbapenemler AmpC enziminden etkilenmeyen antibiyotiklerdir.

*A.baumannii* karbapenemaz da üretmekte olup bunlar Ambler sınıf D'de yer alan OXA tipi beta-laktamazları, Ambler sınıf B'de yer alan metallo beta-laktamazları kapsamaktadır. OXA tipi beta-laktamazlar arasında OXA-23 benzeri, OXA-40 benzeri, OXA-58 benzeri, OXA-51 benzeri, OXA-69 benzeri, OXA-24 beta laktamazlar bulunmaktadır. Özellikle OXA-23'ün (ARI-1), *A.baumannii*'nin karbapenem direncinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (23). *A.baumannii*'nin ürettiği metallo betalaktamazlar arasında ise penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize eden IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-11, VIM-1, VIM-2, SIM-1, IMP-12, IMP-9 yer almaktadır (23).

Enzimatik mekanizmalar dışında penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler ile de direnç söz konusudur. Kromozomal mutasyonlara bağlı olarak üç

farklı mekanizma ile meydana gelebilmektedir. Beta-laktam antibiyotiğe PBP'lerin afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma ve beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi ile olabilmektedir.

### **2.6.2.Aminoglikozid direnci**

*A.baumannii*'nin aminoglikozid direncinde aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretilmesi önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında fosfotransferazlar, asetiltransferazlar ve nükleotidiltransferazlar yer almaktadır. Son yıllarda 16S rRNA metilasyonu *A.baumannii*'de tanımlanmıştır (armA) ve Japonya, Kore ve Kuzey Amerika'da görülmüştür. Bu direnç klinikte sıklıkla kullanılan gentamisin, tobramisin ve amikasin direncine yol açar. Gentamisin ve kanamisin direncinde ise AbeM pompası saptanmış olup bu pompa MATE ailesinin bir üyesidir (3).

Eflüks pompaları antibiyotikler de dahil, bakteri hücrelerine toksik olan bileşiklere protonlar ile yer değiştirerek dışarı atar. *A.baumannii*'de AdeABC eflüks pompası iyi tanımlanmış bir pompadır. Aminoglikozidler, sefotaksim, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, trimetoprim ve florokinolonları dışarı pompalar. AdeABC eflüks pompasının artmış ekspresyonu, karbapenem hidrolize edici okzasilinazlar eşliğinde, yüksek düzey karbapenem direnci sağlar.

### **2.6.3.Kinolon direnci**

*A.baumannii*'nin kinolonlara özgü direncinde ilacın hedefi olan DNA giraz enziminde değişikliğe yol açan mutasyonlar önemli yere sahiptir. Bu mutasyonlar, gyrA ve parC genlerindeki mutasyonları kapsamaktadır. Sadece gyrA'da ortaya çıkan bir mutasyon orta düzey kinolon direncine yol açarken gyrA ve parC'nin ikisinde birlikte ortaya çıkan mutasyon yüksek düzey kinolon direncine yol açmaktadır.

#### 2.6.4.Tetrasiklin ve türevlerine direnç

*A.baumannii*'de tetrasikline özgü direnç iki mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardan biri ilaca özgü pompa sistemleridir. Bunlar arasında TetA ve TetB aktif pompa sistemleri yer almakta olup TetA sadece tetrasiklin, TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açmaktadır. *A.baumannii*'de tetrasiklin direncinden sorumlu diğer mekanizma ise tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe yol açan mutasyonlardır. Tigesiklin duyarlılığında azalma AdeABC, çok ilaca direnç ise efluks pompasının aşırı çalışması ile ilişkilidir.

Yeni bir grubun üyesi olan tigesiklin de bu pompadan etkilenebilmektedir. Tigesiklinin in vitro olarak *A.baumannii* suşlarına etkinliği, ümit vadeden bir seçenek olmasına sebep olmuş, ancak bazı salgınlarda saptanan yüksek MİK değerleri özellikle bakteremilerde kullanımının kuşkulu hale gelmesine neden olmuştur.

#### 2.6.5.Peptid yapılı antibiyotiklere direnç

Polimiksinler 1947 yılından beri bilinmesine rağmen bugün ÇİD *A.baumannii* için “son çare” tedavisi olarak önem kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *A.baumannii*'de polimiksinlere in vitro direnç saptanmıştır, ancak mekanizması aydınlatılamamıştır. *A.baumannii*'de peptid yapılı antibiyotiklere direncin dış membran lipopolisakkaritlerinde meydana gelen modifikasyonlar sonucunda antibiyotiğin hedef bölgesine olan ilgisinin azalması, diğeri ise dış membran porinlerinden OmpW benzeri porinlerin ekspresyonunun azalmasıyla ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (36). İlk kez 2001 yılında *A.baumannii*'ye dirençli polimiksin B izolatı raporlanmıştır. Kolistin kullanımının artmasıyla bu direncin tüm dünyada yaygın olarak görülmeye başlamasından korkulmaktadır (3).

## 2.6.6. Trimetoprim-sülfametoksazol direnci

*A.baumannii*'nin trimetoprim-sülfametoksazol direncinde integronların ve bunlarla taşınan *gac*, *sul*, *dHfr* gibi genlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur (24).

## 2.7. Asinetobakter Enfeksiyonları

Asinetobakter grubu bakteriler en sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur, hastanelerin en büyük problemlerinden biri olan VİP'in sık görülen sebeplerinden birisidir. Buna ek olarak sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, cerrahi alan enfeksiyonu gibi tablolar da karşımıza çıkmaktadır.

### 2.7.1. Sağlık bakımı ilişkili pnömoni

Birçok birimde *A.baumannii* izolatlarının çoğu solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir. Yoğun bakımda gelişen pnömonilerin %5 ile %10'u *A.baumannii* kaynaklıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde VİP'lerin %29,2'sinde görüldükleri ve en sık karşılaşılan etken haline geldikleri tespit edilmiştir (25). Tipik olarak asinetobakter pnömonili hastalar genellikle yoğun bakım ünitesinde yatışı uzamış hastalardır ancak salgın durumlarında erken bulaşlar da söz konusu olabilmektedir. Sağlık bakımı ilişkili asinetobakter pnömonisi sıklıkla multilobar tutulumludur. Kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkopulmoner fistülizasyon gelişebilir.

Yoğun bakım ünitesinde yatış, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, komorbid hastalık varlığı, immünsupresif tedavi, cerrahi, antibiyotik kullanımı, endotrakeal tüp, gastrik tüp gibi invaziv alet varlığı, solunum ekipmanının tipi ve önceden antibiyotik kullanım öyküsü asinetobakter ile alt solunum yollarının kolonizasyonunu veya pnömoni riskini arttıran faktörlerdir.

### 2.7.2.Toplum kaynaklı pnömoni

*A.baumannii* etkenli toplum kaynaklı pnömonilerle Avustralya ve Asya'nın tropikal bölgelerinde, genellikle yağmur mevsimlerinde, alkol bağımlılığı olan, sigara kullanımı, DM, böbrek yetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda bildirilmiştir. Genel olarak klinik gidişat kötü olup yoğun bakım ihtiyacına neden olabilmekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Ayrıca aşırı alkol kullanımı olan bireylerde %10 gibi bir oranla boğaz taşıyıcılığı olduğu bildirilmekte ve bu taşıyıcılık enfeksiyon kaynağı olarak görülmektedir .

### 2.7.3.Kan dolaşım yolu enfeksiyonları

*A.baumannii*, tek başına veya polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilmektedir. *A.baumannii*'ye bağlı KDE'leri, geçici bakteriyemiden septik şoka kadar geniş bir dağılım gösterir. Bakteriyemili hastaların çoğu immün yetmezlikli hastalardır. Bu hastalarda bakteriyeminin kaynağı genellikle solunum yolu enfeksiyonu daha ön planda olmakla birlikte damar içi kateter kullanımı, üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve abdominal enfeksiyonlardan sonra gelişen enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir.

Yoğun bakımda gelişen kan dolaşım yolu enfeksiyonlarında yoğun bakım dışında gelişenlere oranla karşımıza çıkma ihtimali nisbeten daha yüksektir. *A.baumannii*'ye bağlı kan dolaşım yolu enfeksiyonu *P.aeruginosa* ve *Candida* spp.'den sonra üçüncü sırada mortaliteye sahiptir. Ayrıca hastaneye yatışlarda en geç ortaya çıkan kan dolaşım yolu enfeksiyonu etkenidir.

Bakteriyemilerde kaba mortalite hızının %46 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (26). *A.baumannii* bakteriyemisinde karbapenem dirençli enfeksiyonlarda ölüm oranı daha yüksektir (12). Hastanın prognozunu genellikle altta yatan hastalık belirlemektedir. Malignensi ve yanıklarda prognoz oldukça kötü iken, travma

hastalarında daha iyi olmaktadır. Asinetobakter bakteriyemisi için risk faktörleri Tablo 1’de görüldüğü gibidir.

**Tablo 1.**Asinetobakter bakteriyemisi için risk faktörleri.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Erkek cinsiyet</li><li>• Santral venöz kateter</li><li>• Yoğun bakım ünitesinde yatış</li><li>• Yüksek APACHE II skoru</li><li>• Solunum yetmezliği</li><li>• Mekanik ventilasyon</li><li>• Trakeostomi varlığı</li><li>• Pnömoni</li><li>• İleri yaş</li><li>• Böbrek yetmezliği</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• B-laktam B-laktamaz inhibitörü kombinasyonu kullanımı</li><li>• Karbapenemlerin sık kullanımı</li><li>• Cerrahi girişim</li><li>• Üriner kateterizasyon</li><li>• Malignite</li><li>• Asinetobakter kolonizasyonu</li><li>• ÇİD Asinetobakter kolonizasyonu ile birlikte başka bakteriyemi</li></ul>
---	--

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ÇİD: Çok ilaca dirençli

#### 2.7.4.Kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu

Damar içi kateter kullanımı, kolonizasyonun yanı sıra kateter giriş yeri enfeksiyonundan bakteriyemiye kadar değişen aralıkta enfeksiyonlara neden olabilmektedir. YBÜ’de kateter ilişkili enfeksiyonlarda en sık etken *A.baumannii*’dir. Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık (%23,2) nedeninin asinetobakter enfeksiyonları olduğu tespit edilmiştir (25).İmipenem dirençli *A.baumannii*’ye bağlı gelişen kateter ilişkili enfeksiyonlarda mortalite oranı diğer bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlara göre daha yüksektir (27).

### 2.7.5.Menenjit

Sağlık bakımı ilişkili, nöroşirürjik cerrahi sonrası asinetobakter menenjitleri giderek artan sıklıklarda karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla kafa travması ve nöroşirürjik girişimlerle beraberdir. Nöroşirürjik cerrahi geçirmiş ve eksternal ventriküler drenajı olan hastalar tipik hastalardır. Son yıllarda sağlık bakımı ilişkili menenjitlerde Gram negatif etkenler daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır ve multidrug-resistant *A.baumannii*'nin de sık anılmaya başlaması şaşırtıcı değildir. Mortalite %70'lere varabilmektedir, tanı koymadaki zorluk da mortalitenin yüksek olmasındaki faktörlerden bir tanesidir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da sağlık bakımı ilişkili menenjitlerin %22'sinden nonfermentatif bakterilerin sorumlu olduğu belirtilmiştir (28). Risk faktörleri; beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, invaziv girişimler (kraniyotomi, ekstra ventriküler drenaj kateteri varlığı, lomber ponksiyon, intratekal infüzyon, spinal anestezi), yoğun antibiyotik kullanımı, komplike kafa travması ve nadiren bakteriyemili hastalarda metastatik enfeksiyonlardır (29,30).

### 2.7.6.Üriner sistem enfeksiyonları

*A.baumannii* idrar yolu enfeksiyonlarının nadir görülen etkenlerinden, yoğun bakımda gelişen idrar yolu enfeksiyonlarının ise %1,6'sından sorumludur. Sağlıklı insanlarda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu beklenen bir durum değildir. Tipik olarak immün sistemi baskılanmış, yaşlı, sürekli üriner kateteri olup yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarından ve kolonizasyondan sorumludur. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında asinetobakter kökenlerinin görülme oranı %7,5 olarak rapor edilmiştir (25).

### 2.7.7.Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

*A.baumannii* deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında savaş, afet yaralanmaları ve yanıklar dışında nadir karşımıza çıkan bir etkindir. Venöz kateterle ilişkili sellülite neden olabilir. Ayrıca yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon veya enfeksiyona da yol açabilir. *Streptococcus pyogenes* ile beraber nekrotizan fasiite de neden olabilmektedir. Afganistan ve Irak'ta savaş yaralarında ise *A.baumannii* sıklıkla izole edilmiştir (31,32). Marmara depremi ve 2004 yılındaki Güneydoğu Asya tsunamisi sonrasında YDE saptanan birçok hastada; enfeksiyona neden olan bakteriler arasında *A.baumannii*'nin yüksek oranda ürediği rapor edilmiştir (33,34).

### 2.7.8.Diğer enfeksiyonlar

Asinetobakter endokarditi çok sık görülmemele birlikte bazı olgu sunumlarında bahsedilmektedir. Önemli bir kısmı prostetik kapakta oluşmakta ancak doğal kapak endokarditi genellikle daha akut, şiddetli ve daha mortal seyretmektedir. Asinetobakter kökenleri devamlı periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonite neden olabilmektedir. Sık görülen belirtileri karın ağrısı ve bulanık diyaliz sıvısıdır. Konjunktivit, endoftalmit, kontamine yumuşak kontak lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve korneal delinme gibi göz enfeksiyonları tanımlanmıştır.

## 2.8.Tedavi

Asinetobakter enfeksiyonları, 1970'ler öncesinde, aminoglikozidler, beta laktamlar ve tetrasiklinler ile tedavi edilebiliyorken; günümüzde antimikrobiyal direncin hızla geliştiği, genellikle tedaviye yanıt vermeyen, yüksek oranda mortaliteyle sonuçlanan enfeksiyonlar haline gelmiştir. Antimikrobiyallere duyarlılık; ölkeler, merkezler ve hatta hastanelerin birimlerine göre



değişebilmektedir. Bunda, başta antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kontrol politikası olmak üzere sosyoekonomik koşullar gibi birçok risk faktörü önem arz etmektedir. Bundan dolayı, diğer risk faktörlerini azaltmanın yanında, *A.baumani*'ye bağlı gelişen enfeksiyonların ampirik tedavisinde, o hastanedeki direnç durumuna göre protokol belirlenmelidir.

**Tablo 2.**Asinetobakter enfeksiyonlarında önerilen antimikrobiyal ajanlar.

ANTİBİYOTİK	ÖNERİLEN DOZ	KULLANIM ŞEKLİ	YAN ETKİLERİ	ÖNERİLER
Sulbaktam	6 gr/gün	iv	Dermatolojik, Gİ, nefrit	Renal doz ayarı önerilir.
İmipenem-silastatin	500 mg 6 saatte bir- 1 gram 6-8 saatte bir	iv	Flebit, Gİ, anafaksi, nefrit, konvülsiyon	Uzamış infüzyon kullanılmakta ancak veriler yeterli değil.
Meropenem	500-1000 mg 8 saatte bir	iv	GI, baş ağrısı, dermatolojik, hematolojik, anjiödem, konvülsiyon	Uzamış infüzyon kullanılmakta, ancak veriler yeterli değil.
Doripenem	500 mg 8 saatte bir	iv	Dermatolojik, GI, anemi, anafaksi, konvülsiyon	Uzamış infüzyon önerilir.
Amikasin	15 mg/kg/gün 30 mg	İv İntraventriküler	Nefrotoksik, ototoksik, nöromuskuler bloka	
Kolistin (colistimethate)	5 mg/kg/gün 2-4 bölünmüş dozda  1-3 milyon IU 8 saatte bir (80 mg colistimethate)	İv  inhaler	Nefrotoksik, nörotoksik  Hazırlandığında bekletilmeden uygulanmalı, aksi takdirde akciğer hasarına sebep olabilir.	İdeal doz hala tartışmalı.
Tigesiklin	100 mg yükleme 2x50 mg idame	iv	GI, şok, pankreatit, anafaksi	Geniş dağılım hacmi, kararlı konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle kan dolaşım yolu enfeksiyonlarından kaçınılmalı.

GI: Gastrointestinal (35).

### 2.8.1.Sulbaktam

B-laktamaz inhibitörlerinden sulbaktam, *A.baumannii* izolatlarına karşı yüksek intrinsik bakteriyel aktiviteye sahip antibiyotiklerden birisidir. *A.baumannii* pnömonisi ve kan dolaşım yolu enfeksiyonu olan hastalarda çokça çalışma yapılmış sulbaktam içeren kombinasyonlar ile diğer kombinasyonlar karşılaştırılmış, sulbaktam etkin bulunmuştur (36-38). Ciddi bir *A.baumannii* enfeksiyonu tedavisi için optimal sulbaktam dozu bilinmemekte, ancak çoğu otör tarafından renal fonksiyonları normal hastada en az 6 gram/gün bölünmüş dozda verilmesi önerilmektedir. Daha yüksek dozların etkinliğinin daha fazla olup olmayacağı ya da direnç riskini düşürüp düşürmeyeceği vediger ajanlarla ampisilin-sulbaktamın kombine kullanılıp kullanılmayacağı hala tartışmalıdır.

### 2.8.2.Karbapenemler

Multidrug-resistant *A. baumannii*' den kaynaklanan ciddi enfeksiyonlarda karbapenemler (imipenem, meropenem ve doripenem) hala en önemli tedavi seçeneklerinden birisi ve tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu gruptur. Ancak son yıllarda hastane kaynaklı salgınlar nedeni ile bu antimikrobiallerin yaygın kullanımına bağlı direnç oranları artış göstermiş ve %90'ları bulmuştur (39). 2007 yılında imipeneme ait direnç oranını %32 olarak bildirirken bu oran 2010 yılında %74'e yükselmiştir (40). Bu dirence sebep olan temel hücresel mekanizma oksasilinaz ve metallo betalaktamaz üretimidir. Yapılan duyarlılık çalışmalarında imipenem direnci ile meropenem direnci arasında farklılıklar olduğu, bu sebeple iki antibiyotiğin duyarlılıklarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (35,39). Meropenem ile imipenemin etkinlik ve direnç açısından karşılaştırılmasında net bir sonuca ulaşılamamıştır.

### 2.8.3.Polimiksinler

Polimiksinler 1947 yılında bulunmuş olup klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir. Kolistin etkisini bakteri hücre membranında göstermektedir. Katyonik bir peptid olan kolistin ile Gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elektrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzensizlik ortaya çıkar. Kolistin nefrotoksisite, nörotoksisite ve nöromusküler blokaj gibi sahip olduğu ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı olan bir antimikrobiyal olarak bilinmektedir. Son yıllarda tüm dünyada gittikçe sıklığı artan panrezistan pseudomonas ve asinetobakter türü bakterilerin neden olduğu SBİE'de adeta bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalara göre etkinlik oranları %55 ile %80 arasında seyrederken, multidrug-rezistan patojenlerde kullanımının arttığı bu günlerde temel endişe nefrotoksisite ve nörotoksisitedir (41).

Günümüzde kullanılan parenteral formu Coly-Mycin M Parenteral formudur. Ancak akciğer parankimine ve BOS'a geçişi sınırlı oldu için intravenöz ile kombine inhalelerin yanında intratekal uygulaması da vardır.

*A.baumannii*'nin kolistine direnç mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Literatürde bunu açıklayacak sadece iki tahmini mekanizma vardır; lipopolisakkarid membranların majör bileşeni olan lipit A'yı da kapsayan iki komponent (PmrAB) oluşturan iki gendeki mutasyonlar ve lipit A sentezi için esansiyel olan genlerdeki mutasyon, delesyon veya insersiyonlardır (42).

### 2.8.4.Tigesiklin

Tigesiklin (GAR-936), tetrasiklinlerin yeni jenerasyonu olan glisiklin grubuna ait bir minosiklin derivativesi olup glisiklinlerin kullanıma sunulan ilk üyesidir. Tigesiklin ilk olarak 2005 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve

komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde, 2009 yılında da duyarlı patojenler ile gelişen toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde kullanım için FDA onayı alınmıştır. Sağlık bakımı ilişkili pnömonilerde ise çalışmalar devam etmekte, tek başına kullanımından ziyade kombine kullanımı önerilmektedir.

Kandan dokulara geçişi hızlı olduğu için *A.baumannii*'ye bağlı kan dolaşım yolu enfeksiyonlarında tek başına tigesiklin kullanımından kaçınılması gerekmektedir (özellikle MIC 1 mg/mL olduğunda) (43). Asinetobakter enfeksiyonlarında tedavi sırasında sık direnç gelişimi nedeniyle tigesiklin MİK değerlerinin kontrolü gereklidir. Güncel global in vitro çalışma verilerine göre karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatları için %90 minimum inhibitor konsantrasyonu (MIC90) 2 mg/mL'dir (44).

#### **2.8.5.Rifampisin**

Asinetobakter enfeksiyonu tedavisinde rifampin monoterapisinin etkinliğinin kanıtları değişkenlik göstermektedir. Rifampinin tek başına kullanılmasıyla erken ve yüksek oranda direnç gelişimi olduğu da bilinmektedir. İmipenem 32 mg/l, sulbaktam 32 mg/l ve rifampin 4 mg/l MİK'leri ile ÇİD suşları kullanılan bir çalışmada rifampinin, imipenem ve sulbaktamla kombinasyonu ile rifampin direnci gelişiminden korunulduğu gösterilmiştir (45).

#### **2.8.6.Aminoglikozidler**

Amikasin, tobramisın ve netilmisin *A.baumannii*'ye etkili olan aminoglikozit türleridir. Aminoglikozidler, asinetobakter enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajan amikasindir (76). Karbapenem amikasin kombinasyonunun ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarının %38-46'sında etkili olduğu gösterilmiştir (47) .

### 2.8.7.Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi multidrug ya da pandrug-rezistan Gram negatif organizmaların tedavisinde önemli hale gelmiştir. Bu stratejilerin effikasiteyi artırdığı ve direnç gelişimini de engellediği bilinmektedir (48,49). Son yıllarda multidrug-rezistan asinetobakter enfeksiyonları için rifampin, sulbaktam, aminoglikozitler, kolistin, karbapenemler, sefepimve diğer ajanlarla yapılan kombinasyon tedavileri Lisa ve ark.'ın derlemelerinde önerilmektedir (50).

Son zamanlarda üzerinde durulan başka bir konu da betalaktam antibiyotiklerin özellikle de sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlerin (meropenem, imipenem ve doripenem) uzun süreli infüzyonla verilmesidir. Uzun süreli infüzyonla ilaçların serum konsantrasyonu daha uzun süreli olarak MİK değerinin üzerinde bulunur ve hassasiyeti azalmış bakteriler üzerine daha fazla bakterisidal etki sağlanmış olur. İmipenem ve meropenemin serum yarı ömrü dört saatten kısa olup üç saatten uzun süreli infüzyonlarının faydası sınırlı iken doripenemin uzun süreli infüzyonu serum yarı ömrü uzun olduğu için ilaç etkinliğini artırır (35,51).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2013 - Ekim 2015 tarihleri arası Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezinde, retrospektif, vaka kontrol çalışması olarak yapıldı. Hasta bilgilerine Enfeksiyon Kontrol Komitesi sürveyans verileri, hastane bilgisayar işletim sistemi ve hastaların yattıkları kliniklerde arşivdeki hasta dosyaları taranarak ulaşıldı.

Hastanemiz 320 yataklı, 30 erişkin yoğun bakım yatağı kapasiteli, Batı Karadeniz Bölgesine hizmet veren 3. basamak eğitim ve uygulama hastanesidir. Cerrahi yoğun bakım, dahili yoğun bakım, beyin cerrahisi yoğun bakım, koroner yoğun bakım ve kalp damar yoğun bakım üniteleri hizmet vermektedir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, hastaneye yatışı üzerinden 48 saat geçmiş, 18 yaşından büyük vaka ve benzer özellikli kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak belirlenmiş olan grup, vaka grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özellikleri taşıyan hastalardan seçildi. Alınan herhangi bir kültüründe vaka grubu için *Acinetobacter* spp. üremesi; kontrol grubu için ise *Acinetobacter* spp. dışı diğer Gram negatif bakteri üremesi olan ve eş zamanlı enfeksiyon kliniği gösteren tüm hastalar alındı. Birden fazla enfeksiyon epizodu gözlenen hastalarda tek atak çalışmaya dahil edildi. Kolonizasyon veya kontaminasyonlar çalışma dışı bırakıldı. Asinetobakter enfeksiyonu olan hastagrubu 114, asinetobakter dışı Gram negatif etkenlere bağlı enfeksiyonu olan grubu ise 96 kişi olarak belirlendi.

Asinetobakter ve kontrol grubunda yara, balgam, derin trakeal aspirat, idrar, beyin omurilik sıvısı, drenaj mayi, kateter ve kan kültürlerinin herhangi birinde üremesi olan hastalar çalışmaya alındı. Asinetobakter enfeksiyonunda risk faktörü olarak rol oynayan etkenlerin belirlenmesi amaçlandı. Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalar arasında ise ölüm ile sonuçlanan vakalar ile tam iyileşme sağlanan vakalar risk faktörleri açısından karşılaştırıldı ve mortaliteye anlamlı etkisi olan risk grupları belirlenmeye çalışıldı. Tam iyileşme olarak klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik olarak iyileşme durumunun gerçekleşmesi, hastanın sıhhatle taburculuğu tanımlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastanede kalış günü, hastaneye yatış tanısı, hastane enfeksiyonu tanısı, yattığı yoğun bakım ünitesi, üniteye nereden kabul edildiği, risk faktörleri, enfeksiyon atağı öncesi operasyon geçirip geçirmediği, üreyen etken, alınan numune, hastaya empirik tedavi verilip verilmediği ve verildiyse tercih edilen tedavi, empirik Gram pozitif ve antifungal tedavi alıp almadığı, enfeksiyon atağı sonrası hastanın tedavisinin devamı, altta yatan hastalıklar, yapılan girişimsel işlemler veri olarak alındı. Risk faktörlerinden transfüzyon, immüsupresyon, TPN, enteral beslenme, şuur kapalılığı; girişimsel işlemlerden ise idrar sondası, entübasyon, mekanik ventilatör, trakeostomi, arteriyel kateter, santral venöz kateter, periferik arter kateteri, drenaj kateteri, hemodiyaliz kateteri, nazogastrik, PEG, double j kateteri, aspirasyon, kolostomi/ileostomi, O<sub>2</sub> maske değerlendirmeye alındı. Altta yatan hastalıklar pulmoner hastalık, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, DM, yanık, travma, yanık, malignite, olarak gruplandırıldı. Laboratuvar verisi olarak da WBC, nötrofil yüzdesi, hemoglobin, hemotokrit, MCV, platelet, MPV, laktat, PH, kreatinin, BUN, kan sodyum, kan potasyum, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, albumin, INR, PT, APTT, sedimentasyon ve CRP değerleri kaydedildi.

Çalışmada rutin laboratuvar işlemlerinden elde edilen veriler kullanıldı. Enfeksiyon atağı saptanan hastalardan izole edilen enfeksiyon etkenleri konvansiyonel yöntemler ve VİTEK2 Compact (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemle tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıkları ise Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistemle belirlendi.

Çalışmamızda tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Buna göre gruplar arasındaki karşılaştırmada Independent Samples T test veya Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki değişkenler ise Pearson, Fisher's Exact Test veya uygun bir ki kare testi ile incelendi. Acinetobacter enfeksiyonlarında etken olan risk faktörlerini belirlemek için uygun lojistik regresyon uygulandı.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Haziran 2013 ve Ekim 2015 tarihleri arası 26 ay boyunca hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde elde edilmiş toplam 595 kültür üreme sonucunun; 339'u Gram negatif bakteri, 141'i polimikrobiyal, 74'ü Gram pozitif bakteri ve 41'i mantar üremesi olarak saptandı. Enfeksiyon atağı olarak değerlendirilmeyen, aynı hastanın tekrarlayan üremeleri ve polimikrobiyal olanlar elendikten sonra enfeksiyon etkeni kabul edilen 210 bakteriyel kültür sonucu hasta verilerine de ulaşılarak çalışmamıza dahil edildi.

Toplam 210 enfeksiyon atağının 114 tanesi asinetobakter grubu, 96 tanesi ise *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *S. marcescens*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp., *Morganella morgani* gibi diğer Gram negatif üremelerden oluşan kontrol grubuydu. Vaka grubunda yaş ortalaması  $68,8 \pm 17$ , kontrol grubunda  $69,3 \pm 17$  olup, her iki grubun yaş ortalaması ve kadın-erkek dağılımı benzerdi ( $p=0,842$ ). Vaka grubunda erkek-kadın hasta sayıları sırasıyla 61 (%53,5) ve 53 (%46,5); kontrol grubundaysa 54 (%56,3) ve 42 (%43,8) ( $p=0,691$ ) saptandı.

Vaka grubunda dahili, cerrahi, beyin cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitelerinde sırasıyla 46 (%40,4), 45 (%39,5), 22 (%19,3) ve 1 (%0,9) hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 44 (%45,8), 28(%29,2), 8 (%8,3) ve 16 (%16,7) hasta çalışmaya alındı. Beyin cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatıyor olma, asinetobakter üreme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Koroner yoğun bakım ünitesinde yatıyor olma ise yine istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,001$ ).

Hastaların laboratuvar verileri değerlendirilip karşılaştırıldığında vaka grubu ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (Tablo 3). Benzer şekilde aynı laboratuvar değerleri vaka grubunda eksitus olan ve tam iyileşme sağlanan hastalarda da karşılaştırıldı, hiçbirisinin kaba mortaliteye etkisi saptanmadı.



**Tablo 3.**Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar değerler ortalamaları.

	<b>Asinetobakter grubu (n=114)</b>	<b>Kontrol grubu (n=96)</b>	<b>p</b>
Beyaz küre	12,5±7	12,9±6,3	0,673
Nötrofil	79,8±10,6	78,4±12,2	0,357
Hemoglobin	9,7±1,3	9,8±1,7	0,589
Hematokrit	29,4±4,1	29,9±5,4	0,407
Mcv	89,4±6,2	87,8±6,9	0,067
Platelet	215,1±121,3	233±132,8	0,313
Opv	10,1±1,5	10,1±1,3	0,979
Laktat	1,7±1	1,9±1,8	0,292
Ph	7,4±0,3	7,4±0,1	0,289
Kreatin	1,3±1,2	1,4±1,1	0,677
Bun	41,1±28,1	44,4±36,4	0,466
Sodyum	139,8±6,9	138,9±7,5	0,39
Potasyum	4±0,7	4,1±0,7	0,147
Total bilirubin	0,7 (0,1-13)	0,6 (0,2-16,6)	0,46
Direkt bilirubin	0,2 (0,02-10)	0,2 (0,1-8,8)	0,438
Ast	36 (7-461)	35 (9-651)	0,283
Alt	22 (1-336)	21 (1-755)	0,872
Albumin	2,8±0,6	2,8±0,4	0,8
Inr	1,3±0,4	1,4±0,5	0,436
Pt	15,2±3,5	16,2±6,3	0,171
Aptt	37,3±11,3	37±13,5	0,881
Sedimentasyon	58±30,6	57,2±32,9	0,858
CRP	15,44±10,14	14,4±9	0,431

Asinetobakter grubunda 40 (%35,1) kişi evden acil servise başvurmuş ve YBÜ'ne yatırmıştı. 26 (%22,8) kişi cerrahi branş servisinde, 36 (%31,6) kişi dahili branş servisinde, 5 (%4,4) kişi cerrahi YBÜ'nden ve 7 (%6,1) kişi ise dahili YBÜ'nden enfeksiyon atağının geręekleřtięi üniteye gelmişti. Kontrol grubunda ise 42 (%43,8) kişi acil başvurusunda bulunmuş, 20 (%20,8) kişi cerrahi branş servisinde, 26 (%27,1) kişi dahili branş servisinde, 1 (%1) kişi cerrahi YBÜ'nden ve 7 (%7,3) kişi ise dahili YBÜ'nden gelmişti. Asinetobakter ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, iki grup birbirine benzer bulundu (p=0,464).

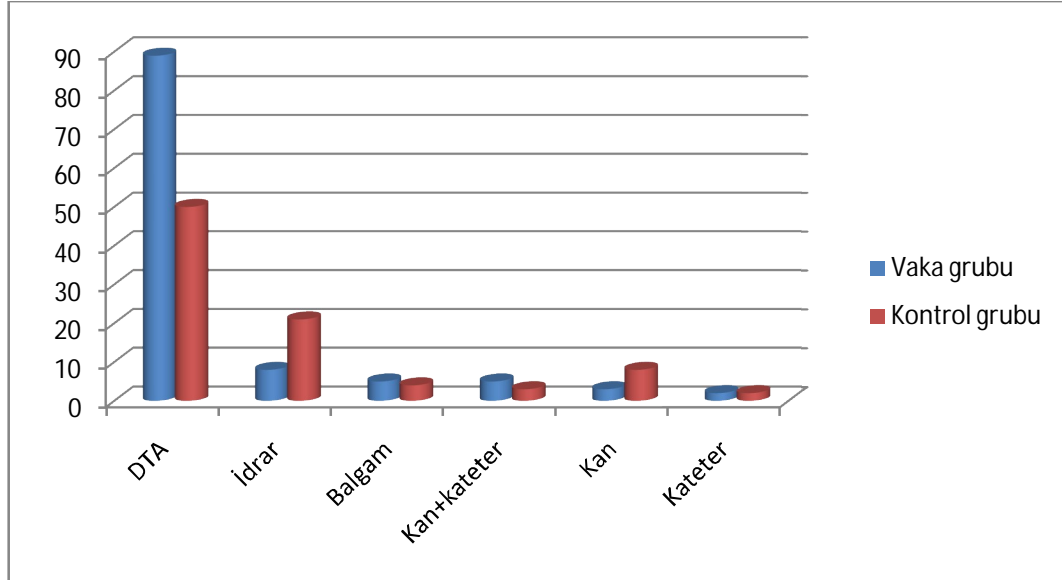
Üreme tespit edilen örnekler değerlendirildiğinde, her iki grupta da en çok üreme derin trakeal aspirat örneğinde tespit edildi. Üreme tespit edilen materyallerin sayı ve yüzdeleri Tablo 4'te, sayıları Grafik 1'de görüldüğü gibi.

**Tablo 4.**Asinetobakter ve kontrol grubunda üreme tespit edilen numunelerin dağılımı.

Örnek	Asinetobakter grubu (n=114)	Kontrol grubu (n=96)
<b>DTA</b>	<b>89(%78,1)</b>	<b>50(%52,1)</b>
Balgam	5(%4,4)	4(%4,2)
Kan	3(%2,6)	8(%8,3)
Kateter	2(%1,8)	2(%2,1)
<b>İdrar</b>	<b>8(%7)</b>	<b>21(%21,9)</b>
<b>Yara</b>	<b>1(%0,9)</b>	<b>6(%6,3)</b>
Kateter kenarı	1(%0,9)	0(%0)
Diğer	0(%0)	2(%2,1)
Kan+kateter	5(%4,4)	3(%3,1)

DTA: Derin trakeal aspirat

**Grafik 1.**Vaka ve kontrol grubunda üreme tespit edilen numunelerin dağılımı.



Yoğun yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri açısından asinetobakter ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulundu (Tablo 5).

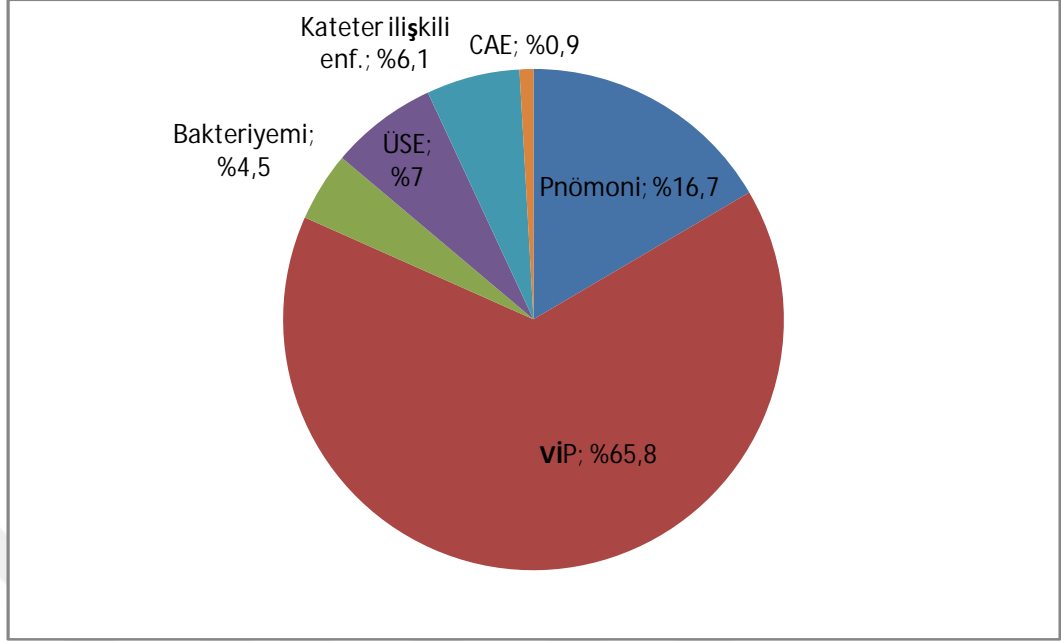
**Tablo 5.**Asinetobakter ve kontrol grubu hastalarının yoğun bakım ünitesine yatış tanıları.

Yatış tanısı	Asinetobakter grubu (n=114)	Kontrol grubu (n=96)	p
Serebrovasküler neden	23(%20,2)	12(%12,5)	0,028
Travma/yaralanma	19(%16,7)	10(%10,4)	
Pulmoner neden	34(%29,8)	28(%29,2)	
<b>Kardiyak neden</b>	<b>12(%10,5)</b>	<b>25(%26)</b>	
<b>Enfektif neden</b>	<b>12(%10,5)</b>	<b>3(%3,1)</b>	
Malignite	5(%4,4)	6(%6,3)	
Akut batın	3(%2,6)	2(%2,1)	
ABY/KBY/Elektrolit dengesizliği	3(%2,6)	6(%6,3)	
Diğer	3(%2,6)	4(%4,2)	

ABY:Akut böbrek yetmezliği, KBY:Kronik böbrek yetmezliği

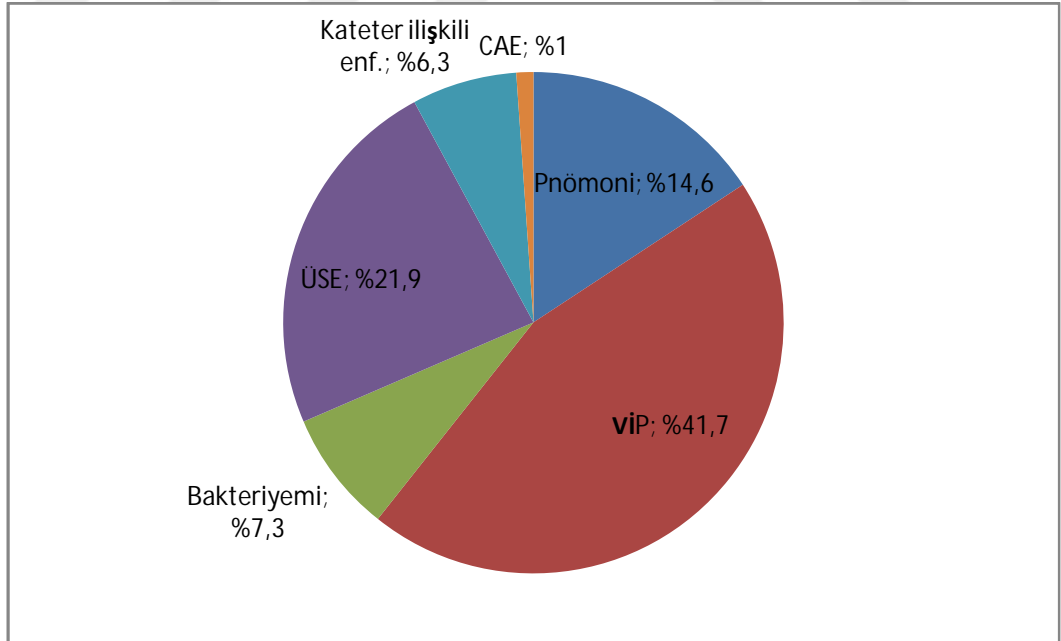
Hastane enfeksiyonu tanıları incelendiğinde, VİP tanısı alan hastalarda asinetobakter üreme yüzdesinin kontrol grubuna göre yüksek, üriner sistem enfeksiyonu olanlarda ise düşük olduğu bulundu. Yumuşak doku enfeksiyonu tanısı alan hastalarımızın hiçbirinde *Acinetobacter* spp. üremedi, hepsinde diğer Gram negatif etkenler üredi (Grafik 2).

**Grafik 2.**Asinetobakter grubu hastalarda SBİE tanı dağılımı.



vİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, CAE: Cerrahi alan enfeksiyonu

**Grafik 3.**Kontrol grubu hastalarının SBİE tanıları dağılımı.



Hastaların enfeksiyon atağı öncesi yatmış oldukları süre vaka grubunda ortalama 17 (2-232) gün, kontrol grubunda ise 20 (2-211) gün olup, iki grup arasında

anlamli fark saptanmadı (p=0,423). Asinetobakter grubunda 21 (%18,4) kişide tam iyileşme sağlandı, 89 (%78,1) kişi eksitus oldu, 4 (%3,5) kişi sevk edildi. Kontrol grubunda ise tam iyileşme 36 (%37,5), eksitus 60 (%62,6) kişiydi. Altta yatan hastalıklar açısından vaka ve kontrol grubu arasında istatiksels anlamli fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6.**Asinetobakter ve kontrol grubu hastalarında altta yatan hastalıkların dağılımlı.

Altta yatan hastalık	Asinetobakter grubu (N=114)	Kontrol grubu (N=96)	Or(%95 Ga)	p
DM	27(%23,7)	25(%26)	0,9 (0,5-1,7)	0,693
Pulmoner hastalık	24(%21,1)	14(%14,6)	1,6 (0,8-3,2)	0,227
Travma	3(%2,6)	1(%1)	2,6 (0,3-25,1)	0,418
Malignite	12(%10,5)	9(%9,4)	1,1(0,5-2,8)	0,782
KVH	61(%53,5)	56(%58,3)	0,8(0,5-1,4)	0,483
Böbrek Yetmezliği	13(%11,4)	13(%13,5)	1,2(0,5-2,8)	0,640
Serebrovasküler hastalık	17(%14,9)	17(%17,7)	0,8(0,4-1,7)	0,584
Alzheimer	11(%9,6)	9(%9,4)	1(0,4-2,6)	0,946
Diğer	17(%14,9)	12(%12,5)	1,2(0,6-2,7)	0,614

DM: Diyabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık

Tablo 7'de görüldüğü gibi *Acinetobacter* spp. üremesi transfüzyon almış olan ve operasyon geçiren hastalarda anlamli yükseklik saptandı.

**Tablo 7.**Asinetobakter ve kontrol grubu hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

<b>Risk faktörü</b>	<b>Asinetobakter grubu (N=114)</b>	<b>Kontrol grubu (N=96)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>p</b>
H <sub>2</sub> reseptör blokeri kullanımı	114(%100)	96(%100)	---	----
<b>Transfüzyon alma</b>	<b>53(%46,5)</b>	<b>31(%32,3)</b>	<b>1,8(1-3,2)</b>	<b>0,037</b>
İmmüsupresyon	75(%65,8)	61(%63,5)	1,1(0,6-2)	0,734
TPN alma	86(%75,4)	71(%74)	0,9(0,5-1,7)	0,806
Enteral beslenme	92(%80,7)	73(%76)	1,3(0,7-2,6)	0,413
Şuur kaybı	12(%10,5)	6(%6,3)	1,8(0,6-5)	0,275
<b>Operasyon</b>	<b>41 (%36)</b>	<b>19 (%19,8)</b>	-----	<b>0,01</b>

TPN:Total parenteral nutrisyon

Asinetobakter grubunda entübasyon, mekanik ventilasyon, SVK, AK ve PEG istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PVK ve O<sub>2</sub> desteği alan hasta sayısı ise kontrol grubunda anlamlı yükseklik saptandı (Tablo 8).

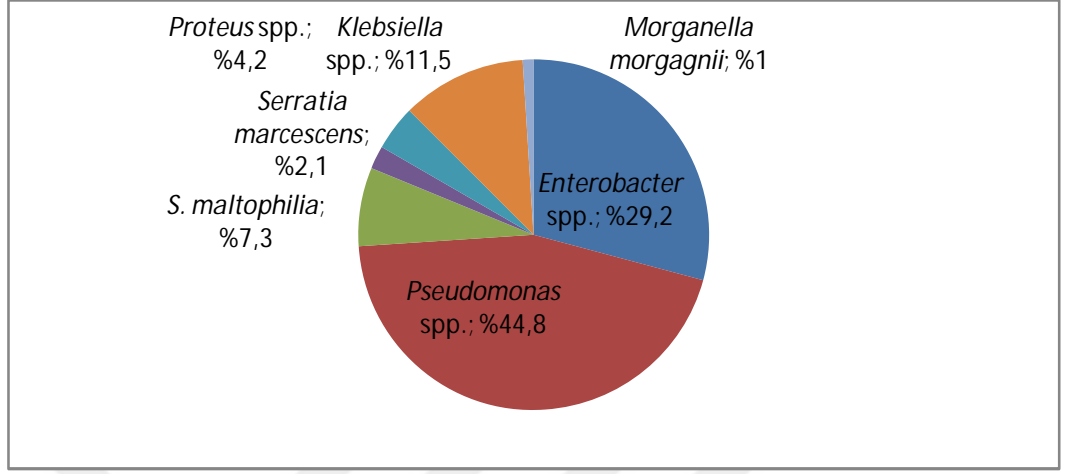
**Tablo 8.**Asinetobakter ve kontrol grubunun girişimsel işlemler açısından karşılaştırılması.

Girişimsel işlem	Asinetobakter grubu (n=114)	Kontrol grubu (n=96)	OR(%95 GA)	p
İdrar sondası	114(%100)	96(%100)	----	-----
<b>Entübasyon</b>	<b>94(%82,5)</b>	<b>66(%68,8)</b>	<b>2,1(1,1-4,1)</b>	<b>0,022</b>
<b>MV</b>	<b>101(%88,6)</b>	<b>75(%78,1)</b>	<b>2,2(1-4,6)</b>	<b>0,043</b>
Trakeostomi	31(%27,2)	30(%31,3)	0,8(0,5-1,5)	0,519
<b>AK</b>	<b>47(%41,2)</b>	<b>25(%26)</b>	<b>2(1,1-3,6)</b>	<b>0,022</b>
<b>SVK</b>	<b>83(%72,8)</b>	<b>45(%46,9)</b>	<b>3,(1,7-5,4)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PVK</b>	<b>95(%83,3)</b>	<b>94(%97,9)</b>	<b>0,1(0,02-0,5)</b>	<b>0,003</b>
Drenaj kateteri	8(%7)	3(%3,1)	2,3(0,6-9,1)	0,219
Hemodiyaliz	26(%22,8)	14(%14,6)	1,7(0,9-3,5)	0,133
NG	86(%75,4)	73(%76)	1(0,5-1,8)	0,919
<b>PEG</b>	<b>23(%20,2)</b>	<b>8(%8,3)</b>	<b>2,8(1,2-6,6)</b>	<b>0,019</b>
JJ	2(1,8)	0(%0)	----	-----
Toraks tüpü	9(%7,9)	3(%3,1)	2,7(0,7-10,1)	0,152
Aspirasyon	42(%36,8)	48(%50)	0,6(0,3-1)	0,056
Kolostomi/ileostomi	3(%2,6)	2(%2,1)	1,3(0,2-7,8)	0,796
<b>O<sub>2</sub> desteği alan</b>	<b>7(%6,1)</b>	<b>15(15,6)</b>	<b>0,4(0,1-0,9)</b>	<b>0,030</b>

MV: Mekanik ventilatör, AK: Arteriyel kateter, SVK: Santral venöz kateter, PVK: Periferik venöz kateter, NG: Nazogastrik, PEG:Perkutan entero gastrostomi, JJ: Double J kateteri

Vaka grubunda 114 hastanın 29'unun *A. baumannii* olduğu tespit edildi, diğerlerinde ise subtip tayini yapılmadı. Kontrol grubunda en sık *Pseudomonas* spp. 43 (%44,8), ikinci sıklıkta ise 28 (%29,2) ile *Enterobacter* ailesi gelmekteydi, diğer etkenlerin yüzdeleri Grafik 4'te görüldüğü gibiydi.

**Grafik 4.** Kontrol grubu hastalarının mikrobiyolojik açıdan dağılımı.



Asinetobakter grubundaki 114 hastanın 81 tanesine tarafımızca ampirik tedavi başlandı. Asinetobakter grubundaki hastaların 81'ine (%71,1), kontrol grubundakilerin ise 61'ine (%63,5) ampirik tedavi başlandı, iki grup birbirine benzer bulundu ( $p=0,247$ ). Verilen antibiyotik seçenekleri Tablo 9'da görüldüğü gibiydi.



**Tablo 9.** Ampirik tedavi alan asinetobakter ve kontrol gruplarında başlanan antibiyotik dağılımı.

<b>Ampirik antibiyotik tedavisi</b>	<b>Ampirik tedavi alan asinetobakter grubu (n=81)</b>	<b>Ampirik tedavi alan kontrol grubu (n=61)</b>
Tigesiklin	4(%4,9)	3(%4,9)
Antipseudomonal B-laktam	25(%30,9)	28(%45,9)
Karbapenem	14(%17,3)	10(%16,4)
Tigesiklin+sefaperazon-sulbaktam	2(%2,5)	2(%3,3)
Karbapenem+kolistin kombinasyonu	2(%2,5)	0(%0)
Karbapenemsiz kolistin kombinasyonu	0(%0)	2(%3,3)
Karbapenemli diğer kombinasyonlar	8(%9,9)	5(%8,2)
Diğer kombinasyonlar	14(%17,3)	4(%6,6)
Sulbaktam	1(%1,2)	0(%0)
Diğer	22(%13,6)	7(%11,5)

Kültür antibiyogram sonuçlarına göre hastaların aldığı tedaviler irdelendiğinde ise Tablo 10’da görüldüğü gibiydi.

**Tablo 10.** Kültür antibiyogram sonucuna göre verilen antimikrobiyal tedavi dağılımı.

Etkene yönelik tedavi	Asinetobakter grubu (n=114)	Kontrol grubu (n=96)
Tigesiklin	16(%14)	2(%2,1)
Antipseudomonal B-laktam	6(%5,3)	44(%45,8)
Karbapenem	9(%7,9)	15(%15,6)
Tigesiklin+sefaperazon-sulbaktam	15(%13,2)	4(%4,2)
Karbapenem+kolistin kombinasyonu	11(%9,6)	1(%2)
Karbapenemsiz kolistin kombinasyonu	14(%12,3)	6(%6,3)
Karbapenemli diğer kombinasyonlar	22(%19,3)	6(%6,3)
Diğer kombinasyonlar	15(%13,2)	6(%6,3)
Sulbaktam	4(%3,5)	0(%0)
Diğer	2(%1,8)	12(%12,5)

Asinetobakter enfeksiyonu olan grupta tam iyileşme sağlanan ve eksitus olan hastalar karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet ve yatış günü açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Yatış tanıları ve hastane enfeksiyonu tanıları Tablo 11 ve 12’de görüldüğü gibiydi. Hastane enfeksiyonu tanılarının tam iyileşme sağlanan ve eksitus olan gruptaki dağılımı ve de kaba mortaliteye etkileri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p=0,532).

**Tablo 11.** Vaka grubunda eksitus olan ve tam iyileşme sağlanan hastaların, hastaneye yatış tanı dağılımı.

Yatış tanısı	Eksitus olan hastalar (n=89)	Tam iyileşme sağlanan hastalar (n=25)
Serebrovasküler hastalık	16(%18)	7(%28)
Travma/yaralanma	13(%14,6)	6(%24)
Pulmoner hastalık	28(%31,5)	6(%24)
Kardiyak hastalık	8(%9)	4(%16)
Enfektif durum	11(12,4)	1(%4)
Malignite	5(%5,6)	0(%0)
Akut batın	3(%3,4)	0(%0)
ABY/KBY/Elektrolit dengesizliği	2(%2,2)	1(%4)
Diğer	3(%3,4)	0(%0)

ABY:Akut böbrek yetmezliği, KBY:Kronik böbrek yetmezliği

**Tablo 12.**Vaka grubunda eksitus olan ve tam iyileşme sağlanan hastaların sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanı dağılımı.

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanısı	Eksitus olan hastalar (n=89)	Tam iyileşme sağlanan hastalar (n=25)	p
Pnömoni	16(%18)	3(%12)	0,532
VİP	59(%66,3)	16(%64)	
Bakteriyemi	3(%3,4)	1(%4)	
ÜSE	6(%6,7)	2(%8)	
Kateter ilişkili enf.	5(%5,6)	2(%8)	
CAE	1(%0)	1(4)	

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, CAE: Cerrahi alan enfeksiyonu

Altta yatan hastalıklar açısından tam iyileşme sağlananlar ve eksitus olanlar karşılaştırıldığında sadece malignite istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,012) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Vaka grubunda eksitus olan hastalar ve tam iyileşme sağlanan hastaların altta yatan hastalık dağılımı.

Altta yatan hastalık	Eksitus olan hastalar (n=89)	Tam iyileşme sağlanan hastalar (n=25)	OR(%95 GA)	p
DM	19(%21,3)	8(%32)	0,58(0,2-1,5)	0,272
Pulmoner hastalık	18(%20,2)	6(%24)	0,8(0,3-2,3)	0,683
Travma	2(%2,2)	1(%4)	0,55(0,05-6,35)	0,633
<b>Malignite</b>	<b>12(%13,5)</b>	<b>0(%0)</b>	----	---
KVH	49(%55,1)	12(%48)	1,33(0,6-3,2)	0,533
Böbrek yetm.	9(%10,1)	4(%16)	0,59(0,2-2,1)	0,417
SVH	15(%16,9)	2(%8)	2,33(0,5-11)	0,284
Alzheimer	10(%11,2)	1(%4)	3,04(0,4-25)	0,301
Diğer	12(%13,5)	5(%20)	0,62(0,2-2)	0,422

DM: Diyabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık, SVH: Serebrovasküler hastalık

Vaka ve kontrol grubunda değerlendirilen tüm girişimsel işlemler, asinetobakter enfeksiyonu olan grupta mortalite açısından da irdelendi, ancak kaba mortaliteye etkileri yoktu. Risk faktörlerinden H2 reseptör blokeri kullanımının, immünsüpresyonun, TPN kullanımının, enteral beslenmenin, şuur kaybının, transfüzyonun ve geçirilmiş operasyon durumunun kaba mortalite açısından istatistiksel farkı yoktu.

Vaka grubunda eksitus olan ve tam iyileşme sağlanan hastaların aldığı etkene yönelik tedavilerin dağılımına bakıldığında, anlamlı istatistiksel fark yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14.**Vaka grubunda eksitus olanların ve tam iyileşme sağlananların antibiyogram sonucuna göre aldıkları antibiyoterapi dağılımı.

<b>Etkene yönelik tedavi</b>	<b>Eksitus olan hastalar (n=89)</b>	<b>Tam iyileşme sağlanan hastalar (n=25)</b>
Tigesiklin	12(%13,5)	4(%16)
Antipseudomonal B-laktam	6(%6,7)	0(%0)
Karbapenem	7(%7,9)	2(%8)
Tigesiklin+sefaperazon-sulbaktam	9(%10,1)	6(%24)
Karbapenem+kolistin kombinasyonu	9(%10,1)	8(%8)
Karbapenemsiz kolistin kombinasyonu	11(%12,4)	3(%12)
Karbapenemli diğer kombinasyonlar	17(%19,1)	5(%20)
Diğer kombinasyonlar	14(%15,7)	1(%4)
Sulbaktam	3(%3,4)	1(%4)
Diğer	1(%1,1)	1(%4)

## 5. TARTIŞMA

*A.baumannii* son yıllarda düşük virulansına rağmen özellikle yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi, yanık ve yenidoğan ünitelerinde fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

*A.baumannii*, ventilatör ilişkili pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara yeri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit ve kan dolaşım yolu enfeksiyonlarına yol açar (52). Almanya'da 2002-2006 yılları arasında *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen 1190 hastayla yapılan bir çalışmada etken, hastaların %31-35'unda solunum sistemi örneklerinden, %10-11'unda kan örneklerinden, %10-16'unda idrardan, %13'unda yara örneğinden ve %9'unda ise santral ven kateterinden izole edilmiştir (53).

Türkiye'de Tekeli ve ark. ile Dinc ve ark.'ın çalışmalarında sırasıyla en sık görülen *A.baumannii* enfeksiyon tipleri pnömoni (%35-54), kan dolaşım yolu enfeksiyonu (%15-27), yara yeri enfeksiyonu (%9-20), üriner sistem enfeksiyonu (%3-9) ve kateter enfeksiyonudur (%3-7) (54,55).Yine ülkemizde Ürün ve ark.'ın yaptığı başka bir çalışmada *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların %59,1'inde pnömoni, %15,9'unda CAE, %8,3'ünde primer bakteriyemi, %5,3'ünde YDE, %5'inde üriner sistem enfeksiyonu, %3'ünde menenjit ve %3'ünde kateter enfeksiyonu geliştiği görülmüştür (56).

Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. tespit edilen örnekler arasında en sık DTA, asinetobakter enfeksiyonları arasında da en sık VIP ve pnömoni bulundu, literatür ile uyumluydu. Çalışmamız VIP ve sağlık bakımı ilişkili pnömoninin önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğunu kanıtlamaktadır. Ürün ve ark'ın çalışmasında 2. sırada yer alan CAE hastanemizde çok daha nadir görülmektedir (56). Bu durum hastanemizde transplant, by-pass ve büyük protez gibi major cerrahilerin düşük oranda yapılıyor olmasına bağlanabilir. ÜSE, çalışmamızdaki asinetobakter enfeksiyonu hastalar arasında ikinci sırada yer almaktaydı. YDE'de ise hiçbir hastada asinetobakter üremedi, YDE'li hastaların hepsi kontrol grubunda yer aldı.

Çalışmamıza göre ÜSE ve YDE'lerde diğer Gram negatif bakteriler asinetobakterden daha sık bulundu.

*A.baumannii*'nin etken olduğu SBİE'lerde artış saptanması, araştırmacıları *A.baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda risk faktörlerinin daha sık araştırılmasına yöneltmiştir. Bu enfeksiyonlarda çok değişkenli analizler sonucunda bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir. Başlıcaları erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek APACHI II skoru, hastane ve YBÜ'de uzamış yatış süresi, önceki YBÜ'de, hastanede yatış hikayesi, enteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin), invaziv girişimler (SVK, mekanik ventilasyon, üriner kateterizasyon, cerrahi girişim), immunsupresyon, planlanmamış acil yatış ve solunum sıkıntısıdır (57,60-68).

Cinsiyet ve yaşın asinetobakter enfeksiyonları için risk faktörü olmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş açısından birkaç çalışmadakine benzer şekilde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (69-72).

Çalışmamıza göre beyin cerrahi YBÜ'de yatıyor olmak asinetobakter enfeksiyonu açısından anlamlı risk faktörü olarak bulundu. Çalışmanın yapıldığı dönemde muhtemelen beyin cerrahi YBÜ'de büyük operasyon geçiren, EVD ve lomber direnaja kateteri, SVK, entübasyon gibi girişimsel işlemlerin sıkça yapıldığı; genel durumu kötü ve uzun süre yatışı olan hastalar takip edilmiştir. Bunun yanında 3 yatak kapasiteli beyin cerrahi YBÜ'de olan yer sıkıntısı nedeniyle diğer yoğun bakımlara hasta devredip geri alınmaktadır. Asinetobakter enfeksiyonu için risk faktörü oluşunun bahsedilen nedenlerden olabileceği düşünülmüştür. Koroner yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak ise asinetobakter dışı diğer Gram negatif enfeksiyonları için risk faktörü olarak bulundu. Koroner yoğun bakım ünitemizde asinetobakter enfeksiyonunun nisbeten az görülmesi, hasta sirkülasyonunun hızlı olmasıyla ve yatışı uzayan hastaların diğer yoğun bakım ünitelerine sevk edilmesiyle ilişkilendirilebilir.

Bu çalışma için transfüzyonun asinetobakter için önemli risk faktörü olarak bulundu. Moghnieh ve ark.'ın çalışmasında ise transfüzyonun bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (72).

Almanya'dan Henig ve ark. ile Türkiye'den Gülen ve ark. steroid tedavisi ve immün süpresyonun, asinetobakter enfeksiyonu için çalışmamızla uyumlu olacak şekilde risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (73,74).

Yoğun bakım ünitelerinde, stres ülserinin önlenmesine yönelik H<sub>2</sub> reseptör blokörü, proton pompa inhibitörleri, antiasit ve sükralfattan biri ya da birkaçı tercih edilebilmektedir. Bu ilaçlar mide pH'sını ve gastrik bakteriyel kolonizasyonu artırmaktadır. Sağlık bakımı ilişkili pnömoni gelişimi ve diğer enfeksiyonlar için stres ülser profilaksinin asinetobakter enfeksiyonu için risk faktörü olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Esen ve ark. mide koruyucu ilaç alımının risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır (75). Tünay ve ark. ve Ozer ve ark. ise çalışmalarında mide koruyucu ilaç alımının SBİE'de risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (71,76). Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları stres ülser profilaksisi alımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Operasyon geçirmiş olmak çalışmamızda asinetobakter enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır. Cisneros ve ark, çalışmalarında benzer sonuca ulaşmıştır (77). Ancak Henig ve ark., Tugba ve ark. ve Ünlüer ve ark. tam tersi sonuçlar elde etmişlerdir (73,74,78).

Tugba ve ark. Ankara'da 41 asinetobakter kan dolaşım yolu enfeksiyonu olan ve 45 kontrol grubu hastasıyla yaptıkları çalışmada girişimsel işlemlerden sadece arteriyel kateter anlamlı bulmuşlardır (74). Elmas ve ark. Malatya'da yaptıkları çalışmalarında üriner kateter, mekanik ventilatör tedavisi, trakeotomi, SVK ve PEG risk faktörü olarak göstermişlerdir (68). Meric ve ark. ise üriner kateterizasyon, SVK ve trakeotomi açılması ile yoğun bakım ilişkili enfeksiyon arasında tek değişkenli analizlerde bağlantı bulmalarına rağmen çok değişkenli analiz sonuçlarına göre bu faktörlerin enfeksiyon için bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (79).

Çalışmamızda girişimsel işlemler arasında sıkça karşılaştırılan parametrelerden olan entübasyon, mekanik ventilasyon, AK, SVK ve PEG



istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Solunum sıkıntısı ön planda olmayan ve oksijen maskesiyle oksijenizasyonu sağlayabilen, AK ya da SVK ihtiyacı olmayıp PVK'i olan hastalar ise kontrol grubunda istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır.

Günümüzde enteral beslenmenin gastrointestinal sistemde bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyonu önlediği, ayrıca sekretuar IgA salgısını artırdığı için enfeksiyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle YBÜ'deki hastalarda en kısa zamanda enteral beslenmeye geçilmesi amaçlanmaktadır. Ancak verilen besinlerin anabolik etkileri açısından enteral beslenme, parenteral beslenmeye göre ikinci planda kalmaktadır. Carrilho ve ark. YBÜ'deki 540 hasta ile yaptıkları bir çalışmada enteral beslenmenin, YBÜ'deki hastalarda etkenden bağımsız olarak pnömoni riskini arttırdığını saptamışlardır (80). Heidegger ve ark.'ın yaptıkları meta analizde enteral beslenme ile gerekli enerji ve protein hedeflerinin özellikle ilk bir hafta içinde sağlanamadığı, buna bağlı olarak da enfeksiyon hızında artış, yara iyileşmesinde bozulma, mekanik ventilasyon, hastanede uzun kalış, iyileşme sürelerinde uzama gözlenmiştir (81). Thurn ve ark. çalışmalarında 24 adet enteral beslenme sıvısından, ayrıca eş zamanlı olarak hastaların farenks ve rektal bölgelerinden kültürler alınmıştır. Toplam 13 solüsyonda mikroorganizma üremesi saptanmış olup, iki hastada, enteral solüsyonda üreyen *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni gözlenmiştir (82). Bu da enteral beslenme solüsyonunda ve kullanılan enteral beslenme aparatlarında da mikroorganizma kolonizasyonu, buna bağlı olarak da enfeksiyon gelişebileceğini düşündürmektedir. Yine yapılan birçok çalışmada gastrotomi, NG, PEG gibi girişimsel işlemler ve sonrasında enteral beslemenin risk faktörü olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (66,83,72,84).

Tugba ve ark. ile Aydemir ve ark. ise nazogastrik kullanımının, bizim çalışmamıza benzer olarak risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (74,85). Sonuç olarak hastalar için ideal beslenme biçimi hala tartışmalıdır ancak, önerilen özellikle ilk bir hafta parenteral desteğin, enteral beslenme yanında verilmesi ve hastanın uyumunun beslenme yolunun belirlenmesinde bir faktör olarak değerlendirilmesinin, enteral beslenmeye bağlı kolonizasyon veya enfeksiyon riskini azaltabileceği düşünülebilir.

Yoğun bakım ünitelerinde entübe olarak izlenen hastalar asinetobakter kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna daha yatkın olmaktadır. Endotrakeal tüp normal konakta mukosilyer aktiviteyi azaltmakta, epitelde hasar oluşturmakta ve mukus akımını bozmaktadır (86). Türkiye, Japonya ve Amerika'dan yapılan çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde sağlık bakımı ilişkili asinetobakter enfeksiyon riskinin mekanik ventilatör kullanımı ile arttığı gösterilmiştir (68,83,71,84,87). Birçok çalışmada da solunum sistemi ve buraya yönelik invaziv işlemler sekonder bakteriyemi odağı olarak bulunmuştur (69,85,88).

Altta yatan bazı hastalıkların asinetobakter için risk faktörü olduğuna yönelik çok sayıda çalışma vardır. Serebrovasküler hastalık, akut ya da kronik böbrek yetmezliği pulmoner hastalık, kardiyovasküler sistem hastalığı, diyabetes mellitus ve akciğer hastalığının risk faktörü olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (66,68,83,71,78). Bizim çalışmamızda ise hiçbir altta yatan hastalığın asinetobakter enfeksiyonu oluşumuna yönelik risk faktörü olmadığı saptanmış olup çalışmamızla uyumlu çok sayıda yayın mevcuttur (69,73,74,85,89).

*A.baumannii* izolatları pnömoni, menenjit, bakteriyemi gibi ağır enfeksiyonlara neden olmakta, antibiyotiklere karşı çoğul direnç gösterip tedavide güçlüklerle yol açarak yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir. Fakat ölümü etkileyen diğer faktörlerin varlığı nedeni ile gerçek ölüm nedeni ve atfedilen mortalite oranlarının belirlenmesi zordur. Bazı çalışmalara göre kaba mortalite hızı %26-58 olarak verilmiştir (50,90). Kimi çalışmalarda da *A.baumannii*'ye atfedilen mortalite oranı bakteriyemilerde %61,6'ya kadar artmakla birlikte genel olarak %10-45,8 arasında değişmektedir (91-93). Asinetobakterin kendisinin mortaliteyi artırdığını rapor eden çalışmalar olduğu gibi, altta yatan hastalıkların ve durumların daha ön planda mortaliteyi artırdığı görüşünün hakim olduğu çalışmalar da mevcuttur (92,94). Çalışmamızda altta yatan hastalıkların asinetobakter enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmadığı saptanmıştır.

Tugba ve ark. asinetobakter kaba mortalite hızını %53 olarak hesaplanmış olup, immüsupresyon, SAPS II ve yakın zamanda hastaneye yatış öyküsü mortaliteyi artıran üç faktör olarak saptanmıştır (74). Henig ve ark. 2380 hastayla yapmış olduğu çalışmasında ise mortalite hızı %73 hesaplanmıştır. Kemoterapi alma,

solid tümöre sahip olma, hematolojik malignite, altta yatan kronik hastalık, son 30 gün içinde invaziv prosedür öyküsü, 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, tek başına asinetobakter enfeksiyonu ya da kolonizasyonu olmak mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (73). Tulay ve ark ise 356 kişilik 30 günlük mortalite çalışmasında septik şok, ciddi sepsis, APACHE II skorunun  $\geq 20$  olması, multibl travma mortalite için risk faktörü olarak belirlemiştir. Aynı çalışmada imipenem duyarlı ve de dirençli gruplarda; monoterapi alan ve kombinasyon tedavisi alanlarda anlamlı mortalite farkı saptanmıştır (95).

Asinetobakter enfeksiyonlarında tedavi büyük sorun teşkil etmektedir. Retrospektif asinetobakter pnömonileri üzerinden yapılan bir çalışmada tedavide tekli ve kombine tedavilerin klinik sonuçlar açısından farklılık göstermediği saptanmıştır (96). Lim ve ark. ise *A.baumannii* bakteriyemilerinin tedavisinde kolistin ve diğer antibiyotikler arasında 30 gün mortalite üzerine etkilerinin farklı olmadığını saptamışlar, çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmışlardır (97). Ancak Kuo ve ark. ise *A.baumannii* enfeksiyonlarında karbapenemlerin, ampicilin-sulbaktamla kombine kullanımı karbapenemin diğer antibiyotiklerle kombinasyonu ve tek başına kullanılmasından daha etkili sonuçlar verdiği göstermiştir (98). ABD’de Esterly ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii*’ye bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde en iyi klinik sonucun beta-laktam grubu antibiyotiklerle, en kötü sonucun da polimiksinlerle alındığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda etkene yönelik verilen herhangi bir antibiyotik kombinasyonunun bir diğerine mortaliteyi azaltma açısından üstünlüğü saptanmamıştır.

Hastane enfeksiyonu tanılarının mortaliteye etkisi üzerine Bitik ve ark.’ın Ankara’da yaptıkları bir çalışmada asinetobakter bakteriyemisi olan hastalarda kaba mortalite oranı (%73,9), bakteriyemisi olmayanlara (%25,4) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bakteriyemi mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır (83). Prata-Rocha ve ark. ÇİDAB enfeksiyonlarında pnömoninin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğunu tespit etmiş; Zheng ve ark. ile Park ve ark. ise bakteriyemili hastalarda enfeksiyon odağının solunum sistemi olmasının mortaliteyi artırdığını bildirmişlerdir (100-102). Ancak tam tersine kan dolaşımı enfeksiyonlarında enfeksiyon odağının mortalite üzerinde etkisinin olmadığını, enfeksiyonun

ağırlığının mortaliteyi arttırdığını bildiren yayınlar da mevcuttur (103,104). Çalışmamızda 89 eksitus olan ve 29 tam iyileşme sağlanan asinetobakter enfeksiyonu olan hastanın SBİE tanıları karşılaştırılmış, en çok karşılaşılan tanı VİP olmuştur, ancak VİP'in kaba mortalitesinin daha yüksek olduğu gösterilememiştir. Aynı şekilde diğer hastane SBİE tanılarının da kaba mortaliteye etkisi bulunmamıştır.

Altta yatan hastalıkların mortaliteye etkisi olduğu düşünülmüş ve bununla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğu çalışmada böbrek yetmezliği ve DM varlığı *A.baumannii* enfeksiyonlarında 30 günlük mortaliteyi arttırmaktadır (105,100,106). Ülkemizden hematolojik malignite, DM ve renal hastalığın mortaliteye etkisi olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (71,83,107). Hastanemizde yaptığımız çalışmada ise altta yatan hastalıklardan sadece malignite asinetobakter enfeksiyonlarında kaba mortaliteyi artırıcı bir risk faktörü olarak bulunmuş, diğer altta yatan hastalıkların herhangi bir etkisine rastlanmamıştır.

Enfeksiyon için risk oluşturan girişimsel işlemlerin mortalite üzerine etkisi konusu da tartışmalı olup, çalışmamızda hiçbir girişimsel işlemin mortalite üzerine etkisi saptanmamış, Metan ve ark.'ın yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (107). Santral kateterin mortalite için risk faktörü olduğunu entübasyon ve mekanik ventilasyonun risk faktörü olduğu fikrini savunan çalışmalar da mevcuttur (68,69,83,93).

Literatürde laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkisinin çalışıldığı yayınlar biraz daha kısıtlıdır. 2013 yılında Ürün ve ark. ortanca kreatinin değerinin asinetobakter enfeksiyonlarında mortalite üzerine etkili olduğunu saptamışlardır (56). Yunanistan'da Routsis ve ark. YBÜ'de gelişen *A.baumannii* bakteriyemili hastalarda yaptıkları çalışmada mortalitenin kan lökosit sayısının yüksekliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (91). Chang ve ark. ise *A.baumannii*'ye bağlı gelişen VİP olgularında kan üre azotu, kreatinin ve CRP seviyelerinin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulmuştur (105). Bizim çalışmamızda ise 23 adet laboratuvar değeri çalışılmış ancak hiçbirinin kaba mortalite üzerine istatistiksel anlamlı risk oluşturmadığı tespit edilmiştir.

## 6.SONUÇLAR

Hastaneye enfektif durumla yatan, operasyon geçiren ve sık transfüzyon alan hastaların asinetobakter enfeksiyonları için riskli grup olduğu unutulmamalıdır. Entübe hastalar için en sık VİP, diğerleri için ise pnömoni en sık gördüğümüz asinetobakter enfeksiyonu olup demet uygulamalarına önem verilmelidir. Hastanelerde, özellikle de entübasyon, MV, SVK, AK ve PEG gibi asinetobakter enfeksiyon riskini artıran girişimsel işlemlerin sıkça yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde sıkı enfeksiyon kontrol ve izolasyon uygulamaları yapılmalıdır. Hastalara yapılan girişimsel işlevlerin gerekliliğinin ve endikasyonunun tekrar tekrar sorgulanması, mümkün olan en kısa zamanda sonlandırılması, kateterlerin bakımının özenli yapılması gibi önlemlerin gerekliliği her fırsatta vurgulanmalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde, altta yatan malignitesi olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olacağı akılda bulundurulmalıdır. Sürveyans; enfeksiyon etkenini, direnç durumunu öngörebilmek ve ampirik tedaviyi erken başlamak için çok önemlidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control. Overview of Drug-resistant Acinetobacter Infections in Healthcare Settings. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar\\_acinetobacter.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_acinetobacter.html). Accessed October 26, 2009.
2. Oncül O, Keskin O, Acar HV. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect.* 2002;51:47-51.
3. Tuna D. Acinetobacter İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç. *Flora.* 2010;15(4):137-46.
4. Jawad, A. Exceptional desiccation tolerance of Acinetobacter radioresistens. *J Hosp Infect.* 1998; 39(3): p. 235-40.
5. Paton RH, Hood J, Amyes SGB. ARI-1: Beta-lactamase mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 1993; 2: p. 81-8.
6. Lee JC, Koerten H, van den Broek P. Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. *Res Microbiol.* 2006; 157(4): 360-6.
7. Ulu-Kılıc A. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların epidemiyolojisi. Enfeksiyon Kontrol Programı. Kayseri, 2012; pp:22-3.
8. Russo TA, Luke NR, Beanan JM. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun.* 2010; 78(9): 3993-4000.
9. Lee JC, Oh JY, Kim KS. Apoptotic cell death induced by *Acinetobacter baumannii* in epithelial cells through caspase-3 activation. *APMIS.* 2001; 109(10): 679-84.
10. Michael J. McConnell, Luis Actis & Jero ´nimo Pacho ´n. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev.* 2013; 37-8.
11. Lee JS, Lee JC, Lee CM. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* induces differentiation of CD4+ T cells toward a Th1 polarizing

- phenotype through the activation of dendritic cells. *Biochem Pharmacol*. 2007; 74(1): 86-97.
12. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(3): 219-26.
  13. Asik G. Approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45(2): 371-80.
  14. Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology*. 2004; 150(8): 2587-97.
  15. Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet*. 2001; 35: 439-68.
  16. Bhargava N, Sharma P, Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol*. 2010; 36(4): 349-60.
  17. Henrichsen J. The influence of changes in the environment on twitching motility. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1975; B 83: 179–86.
  18. Henrichsen J, Blom J. Correlation between twitching motility and possession of polar fimbriae in *Acinetobacter calcoaceticus*. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1975; B 83: 103–15.
  19. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez FJ. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1111-8.
  20. Barcenilla GF, Jover-Saenz A, Vallverdú VM. New therapeutic options for the treatment of multiresistant bacteria in the ICU. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(Spec 1):9-13.
  21. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(3):144-53.

22. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41:2265-9.
23. Tuba D. *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi.* 2012;19 (3): 137-48.
24. Simona B, Landman D, Martin DA. Correlation of antimicrobial resistance with beta-lactamases, the OmpA-like porin and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2008; 52:2999-3005.
25. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan AÖ. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007; 65: 251-7.
26. Jang TN, Lee SH, Huang CH. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case control study. *J Hosp Infect.* 2009; 73: 143-50.
27. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Filntisis G. Surveillance of device-associated infection rates and mortality in 3 Greek intensive care units. *Am J Crit Care.* 2013;22:12-20.
28. Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect.* 2006; 62: 94–7.
29. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.* 2007;66:71-8,
30. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-54.
31. Johnson, EN., Burns TC., Hayda RA. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:409–15.
32. Anton YP, Harald S, David L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews.* 2008; p. 538–82.



33. Oncul O, Keskin O, Acar HV. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect.* 2002;51: 47-51.
34. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: Injury patterns and microbiologic and psychologic aspects. *Crit Care Med.* 2005;33:1136-40.
35. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):79-84.
36. Wood GC, Hanes SD, Croce MA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(11):1425–30.
37. Jellison TK, Mckinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy.* 2001;21(2): 142–48.
38. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect.* 2003; 54(1):32–8.
39. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(12): 751-62.
40. Özdem B, Gürçelik FÇ, Çelikbilek N. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45: 526-34.
41. Falagas ME. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases.* 2005;40(9):1333-41.
42. Kempf M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International journal of antimicrobial agents.* 2012;39(2):105-14.
43. Peleg AY, Potoski BA, Rea R. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(1):128–31.

44. Garrison MW, Mutters R, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparator agents against a global collection of gram-negative and gram-positive organisms: tigecycline evaluation and surveillance trial 2004 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(3):288–99.
45. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2012;13(16):2319-36.
46. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *Journal of infection and chemotherapy.* 2003;9(2):187-90.
47. Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2001;33(11):818-21.
48. Chait R, Craney A, and Kishony R. Antibiotic interactions that select against resistance. *Nature.* 2007; 446:668–71.
49. Pachon-Ibanez ME, Fernandez-Cuenca F, Docobo-Perez F. Prevention of rifampicin resistance in *Acinetobacter baumannii* in an experimental pneumonia murine model, using rifampicin associated with imipenem or sulbactam. *J. Antimicrob Chemother.* 2006;58:689– 92.
50. Lisa L. Maragakis and Trish M., *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options, *Clinical Infectious Diseases.* 2008; 46:1254–63.
51. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 63: 409-14.
52. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4):355-63.
53. Wadi M, Heckenbach K, Noll I. Increasing occurrence of multi-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from four German university hospitals, 2002-2006. *Infection.* 2010;38(1):47-51.

54. Tekeli A, Dolapçı Ş, Keskin H. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının moleküler değerlendirilmesi. Proje numarası: 12B3330006, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Ankara 2012.
55. Dinc U, Bayramoglu G, Buruk K. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii*- *Acinetobacter calcoaceticus* complex isolated from clinical specimens at an intensive care unit. Saudi Med. J 2010; 31(4): 453-5.
56. Ürün H. Yoğun bakım ünitelerinde *acinetobacter baumannii* enfeksiyonları: epidemiyolojik, klinik ve mortaliteyi etkileyen özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi, Erciyes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi; Kayseri 2013.
57. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11(11): p. 868-73.
58. Falagas ME. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. The Journal of hospital infection. 2006;64(1):7-15.
59. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. Current opinion in infectious diseases. 2005;18(4):306-13.
60. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Clinical microbiology and infection. 2006;12(12):1227-30.
61. Chen HP, Chen TL, Lai CH. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. Journal of microbiology, immunology, and infection. 2005;38(2):127-36.
62. Kang G, Hartzell JD, Howard R. Mortality associated with *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia among patients with war-related trauma. Infection control and hospital epidemiology. 2010;31(1):92-4.
63. Hanna H, Afif C, Alakech B. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. Infection control and hospital epidemiology. 2004;25(8):646-9.

64. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(7):939-46.
65. Erbay A, Idil A, Gozel MG. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34(6):575-9.
66. Cheng VCC. Use of fluoroquinolones is the single most important risk factor for the high bacterial load in patients with nasal and gastrointestinal colonization by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:2359–66
67. Siau H, Yuen KY, Ho PL. *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. *Clinical infectious diseases*. 1999;28(1):26-30.
68. Elmas DŞ. Yoğun bakımda yatan hastalarda nozokomiyal çoklu ilaç dirençli acinetobacter enfeksiyonlarındaki risk faktörlerinin belirlenmesi ve izolatların genotiplendirilmesi. İnönü Üniveristesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya 2013.
69. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2010; 14:764-9.
70. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 2011; 15:96-101.
71. Tünay H., Hastane kaynaklı pan drug resistant *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırılması. Afyon Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Afyonkarahisar 2012.
72. Moghnieh R. Extencively drug rezistant *Acinetobacter baumanii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonisation score. *Journal of Hospital Infection*. 2016; 92(1):47-53.
73. Henig O. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case–control study. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:2063–8.

74. Tugba AG. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. International Journal of Infectious Diseases. 2015;38: 32–5.
75. Esen S. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis. 2004; 36:144-8.
76. Ozer B, Tatman-Otkun M, Memis D. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital in Turkey. Cent Euro J Med. 2010; 2:203-8.
77. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. Clin Microbiol Infect. 2005;11:874–9.
78. Ünlüer KE. GATF eğitim hastanesi yoğun bakım Ünitelerinde *Acinetobacter baumannii* gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi. GATA Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2011.
79. Meric M, Willke A, Caglayan C. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Japanese journal of infectious diseases. 2005;58(5):297-302.
80. Carrilho CM, Grion CM, Bonametti AM. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. The Brazilian journal of infectious diseases. 2007;11(3):339-44.
81. Heidegger CP, Darmon P, Pichard C. Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. Current opinion in critical care. 2008;14(4):408-14.
82. Thurn J, Crossley K, Gerdts A. Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. The Journal of hospital infection. 1990;15(3):203-17.
83. Bitik B. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda risk faktörlerinin ve izolatların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. Hacettepe Üniveristesi, İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık tezi, Ankara 2010.

84. Tezcan ME. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde acinetobacter kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi. Hacettepe Üniveristesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
85. Aydemir H, Celebi G, Piskin N. Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. J Infect Dis. 2012; 65:66-71.
86. Pattansheyty RB. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. Indian J Crit Care Med. 2010; 14:70-6.
87. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter species* in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clinical infectious diseases. 2000;31(3):690-7.
88. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine. 1995;74(6):340-9.
89. Deris ZZ, Shafei MN, Harun A. Risk factors and outcomes of imipenem-resistant *Acinetobacter* bloodstream infection in north-eastern Malaysia. Asian Pacific J. 2011; 313-5.
90. Hernández-Torres A. Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Factors associated with mortality. Med Clin. 2012, 26;138(15):650-5.
91. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. Infection. 2010;38:173-80.
92. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Crit Care. 2006; 10(2): R48.
93. Robensthok E, Paul M, Leibovici L. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteremia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: risk factors and outcomes. J Hosp Infect. 2006;64(3):282-7.

94. Gulseren B. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, International Journal of Infectious Diseases. 2008; 12:16-21.
95. Tülay Ö. Nosocomial Acinetobacter pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases, Asian Pacific Society of Respiriology. 2015;21(2):363-9.
96. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Intensive Care Med. 2010;25(6):343-8.
97. Lim SK, Lee SO, Choi SH. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter species* bloodstream infections. J Korean Med Sci. 2011; 26: 325-31.
98. Kuo LC, Lai CC, Liao CH. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. Clin Microbiol Infect. 2007;13(2):196–8.
99. Esterly SJ, Griffith M, Qi C. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(10):4844-9.
100. Prata-Rocha ML, Gantijo-Filho PP, Melo GB. Factors influencing survival in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. Braz J Infect Dis. 2012,16(3):137-41.
101. Zheng YL, Wan YF, Zhou LY. Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Am Infect Control. 2013; 41:59-63.
102. Park KH, Shin JH, Lee SY. The clinical characteristics, carbapenem resistance, and outcome of Acinetobacter bacteremia according to genospecies. PLoS One. 2013; 8(6): e6502-6.
103. Kim YJ, Kim S, Hong KW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. Korean Med Sci. 2012; 27: 471-5.
104. Song JY, Cheong HJ, Choi WS. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. J Med Microb. 2011;60(5):605-11.

105. Chang HC, Chen YC, Lin MC. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Formos Med Assoc. 2011; 110:564-71.
106. Kim SY, Jung JY, Kang YA. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. J Korean Med Sci. 2012;27:939-47.
107. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. Euro J Int Med. 2009; 20:540-4.





## 8.EKLER







**T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN ASİNETOBAKTER  
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE  
MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bilge AYDEMİR**

**DÜZCE-2016**