

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İZMİR İLİ GÜNEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Murat AKSUN

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ
ACİNETOBACTER BAUMANNİ ENFEKSİYONU
GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PREDİSPOZAN
FAKTÖRLER**



Dr. Birzat Emre GÖLBOYU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İZMİR İLİ GÜNEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ
ACİNETOBACTER BAUMANNİ ENFEKSİYONU
GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PREDİSPOZAN
FAKTÖRLER**



Dr. Birzat Emre GÖLBOYU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

GÜLÇİN ARAN

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimimde, engin tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, eğitim sorumlusu Doç. Dr. Murat AKSUN'a, Uzm. Dr. Nagihan KARAHAN'a, Uzm. Dr. Gülçin ARAN'a, Uzm. Dr. Serdar SAVACI ve Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım sürecinde bir eğitimci olduğu kadar, bir abi olarak da her zaman yanımda olan Uz Dr Atilla ŞENCAN'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince yardım ve dostlukları ile her zaman yanımda olan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Daima yanımda, sabrı ve sevgisiyle bana destek olan ve benim bu günlere gelmemde en büyük emeği veren, sevgi ve hoşgörü ile her açıdan destek olan sevgili eşime ve aileme, burada adını belirtmediğim, üzerimde emeği bulunan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Birzat Emre GÖLBOYU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. İSTATİSTİK	25
5. BULGULAR	26
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZET.....	43

TABLolar

TABLO 1: Acinetobacter ve Neisseriaceae ailesi üyelerinin karakteristik özellikleri

TABLO 2: Tjernberg ve Ursing'in yaptığı numaralandırma şemasında yer alan ve resmi tür ismi verilmiş Acinetobacter kökenleri

TABLO 3 : Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler

TABLO 4: Acinetobacter enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri

TABLO 5: Acinetobacter salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar

TABLO 6: Acinetobacter baumannii membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller

TABLO 7: Çalışmaya alınan tüm hastaların genel özellikleri

TABLO 8: Her iki grubun karşılaştırılması

TABLO 9: Hastaların mekanik ventilatör desteği aldığı süre, yoğun bakımda kaldığı süre ve hastanede kalma süresi

TABLO 10A: Hastaların kültüründe a.baumannii üreme günleri

TABLO 10B : Hastalarda çoklu ilaç direnç gelişimi olan ya da olmayan a.baumannii üreme günleri

TABLO 11A: Hastaların yoğun bakıma kabulünde sonraki 24.saatte hesaplanan APACHE II ve SOFA değerleri

TABLO 11B: Çoklu ilaç direnç gelişimi olan ve olmayan a.baumannii gruplarında hesaplanan APACHE II ve SOFA değerleri

TABLO 12: Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul öncesi aldıkları tanılar

TABLO 13 :Hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler

TABLO 14: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasındaki beslenme özellikleri

TABLO 15: Hastalardan alınan kültürlerde A.baumannii üreme yerleri

TABLO 16: Hastalarda görülen a.baumannii ilişkili enfeksiyonlar

KISALTMALAR

A.baumannii : Acinetobacter Baumannii

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

MYSTIC:Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

PBP:Penisilin Bağlayan Protein

MİK : Minimal inhibitör konsantrasyon

APACHE II :Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

SOFA: The Sequential Organ Failure Assessment Score

ÇİD: Çoklu ilaç direnç gelişimi

ÇİD-A.Baumannii: Çoklu ilaç direnç gelişimi olan acinetobacter baumannii

NON ÇİD: çoklu ilaç direnç gelişimi olmayan

NON ÇİD A.Baumannii: çoklu ilaç direnç gelişimi olmayan acinetobacter baumannii

CDC: Centers For Disease Control

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

SPSS: Statistical Packageforthe Social Sciences

MVS: Mekanik ventilatör desteği aldığı süre

YBKS:Yoğun bakımda kaldığı süre

HKS: Hastanede Kalış Süresi

1. GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatan, mortalite ve morbidite oranlarını arttıran ve tedavi maliyetlerini yükselterek ekonomik kayıplara yol açan önemli bir sağlık problemidir (1). Yatan hastaların %5–15’inde geliştiği ve özellikle Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)’nde 5-10 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (1).

Ülkemizde ise sürveyans çalışması yapılan hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinde hastane enfeksiyonu görülme oranı %12,5-88,9 arasında değişmektedir (2).

Vücut direncinin yeterli olmadığı prematüre ve yeni doğanlar, yaşlılar, operasyon geçirenler, immüno-suppressifler, yanıklı ve travmalı hastalar, metabolik bozukluğu ve malignitesi olan konakçılar nozokomial enfeksiyonlar için asıl risk grubunu oluşturmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoniler, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve kateter enfeksiyonları ile cerrahi alan enfeksiyonları YBÜ’de en sık görülen nozokomial enfeksiyonlardır (3).

Acinetobacter, çok çeşitli ortamlarda bulunabilen, kuru ortamlara dayanıklı, hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen bir patojendir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda Acinetobacter’in hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi tüm dünyada artmıştır (4).

Deri, ağız boşluğu, solunum yolları ve sindirim kanalında kolonize olabilirler Sağlıklı bireylerin en az %25’inde derinin koltuk altı, kasık, parmak uçları gibi nemli bölgelerinde normal bakteriyel floranın bir üyesi olarak bulunurlar ve salgın dönemlerinde hastaların normal florasında görülme sıklıkları artar (5).

Acinetobacter türleri, esas olarak akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku veya cerrahi alan enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Sekonder menenjit ,sepsis ve endokardite de neden olduğu bilinmektedir. Acinetobacter’in neden olduğu en sık hastane kaynaklı enfeksiyon ise ventilatör ilişkili pnömonidir (6).

Günümüzde *Acinetobacter* türleri, aminoglikozidler, kinolonlar ve geniş spektrumlu beta laktamların da dahil olduğu hemen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir. Bu yüzden *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisi, birçok ülkede halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. *Acinetobacter* türlerinde özellikle karbapenemlere karşı direnç giderek artmaktadır (7).

Acinetobacter baumannii'nin, diğer *Acinetobacter* türlerine göre daha dirençli olduğu bildirilmiştir (8). Antibiyotik direnci, hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle geniş spektrumlu sefalosporin ve kinolon kullanılması ile direnç gelişimi arasında ilişki gözlenmiştir (8).

Tüm dünyada çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonlar, yüksek mortalite ve kötü klinik seyir ile birliktelik gösterir. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin virulans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturmaları oldukça kısıtlıdır. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarına neden olurlar. Nemli ortamları besiyeri olarak kullanan ve bu ortamlarda hızla üreyebilen bir etkidir. Hastalığın ciddiyeti, önceki enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitesinde (YBU) *A. baumannii* ile kolonize hasta prevalansının yüksek olması ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı için bu ön belirleyicilerin belirlenmesi hem değiştirilebilir ön belirleyicilerin modifikasyonu ile enfeksiyon riskini düşürebilir hem de enfekte hastaların erken tanınması ve başarı için anahtar olan erken tedavi için olanak sağlar. (9)

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonunun ön belirleyicilerinin saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hastane Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonları "hastanın yatışı sırasında kuluçka döneminde olmayan, hastane ortamında gelişen veya kuluçka dönemindeyken taburcu edilen hastalarda daha sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar" olarak tanımlanmaktadır (10). Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %5–15’inde hastane kaynaklı enfeksiyon gelişmektedir (1).

Yoğun Bakım Ünitelerinde diğer servislere oranla 5-10 kat daha sık meydana gelmekte ve tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların %20-25’i Yoğun Bakım Ünitelerinde gelişmektedir (1). Türkiye’de Yoğun Bakım Birimlerine yatırılan hastaların % 12,5–88,9’unda hastane kaynaklı bir enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (2).

2.2.Acinetobacter Kökenlerinin Genel Özellikleri

2.2.1. Tarihçe

İlk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilen ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilen bu bakteri günümüze kadar en az 15 farklı jenerik isimle anılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*/ *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, B5W, *Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii*’dir (11).

Acinetobacter cinsi önceleri pigmentasyon yapmayan, nitrati indirgeyemeyen, nonfermentatif bakterilerden oluşturulmuştur (12). *A. calcoaceticus* adı altında tek bir tür olarak *Neisseriaceae* ailesi içinde sınıflandırılmışken, DNA rRNA hibridizasyonu ve 16S rRNA sekans analizi kullanılarak yapılan filogenetik çalışmaların *Proteobacteria*’nın γ alt sınıfına ait olduğunu göstermesi nedeniyle *Moraxellaceae* ailesi içerisinde incelenmeye başlanmıştır (11).

Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır (11).

2.2.2. Morfolojik, Kültürel ve Metabolik Özellikleri

Acinetobacter'ler üremenin logaritmik fazında 1,0-1,5 x 1,5-2,5 µm boyutlarında basil, durağan fazında daha çok kok görünümünde, çift veya kısa zincir yapan bakterilerdir. Hareketsiz (polar fimbriaları ile seğirme hareketi vardır), aerobik, Gram negatif (Gram boyamada dekolorizasyon zorluğu nedeniyle yanlış olarak Gram pozitif olarak tanımlanabilir), sporsuz, bazı suşlar polisakkarit yapıda kapsüllüdür (12).

Karbon ve enerji kaynakları çeşitlidir. Basit besi yerlerinde ürerler, genellikle MacConkey agar besiyerinde renksiz koloniler oluştururlar. Kolonileri 1-2 mm opak, pigmentsiz, S tipindedir. Oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, nitratları redükte etmeyen, kesin aerob üreyen mikroorganizmalardır. 35-37 °C'de ve pH 7'de üremeyi sever. Üç sekerli demirli (TSI) besiyeri ve oksidatif fermentatif besiyerlerinde asit oluşturmazlar. Arginin, lizin, ornitin üzerine etkisizdir. Hemolitik aktiviteleri, glukoz asidifikasyonu, 44°C'de üreme, karbon kaynağı çeşitliliği, fenotipik özelliklerin birkaçı Acinetobacter türlerini ayırt etmede kullanılır (12).

	Acinetobacter	Neisseria	Moraxella	Kingella
Şekil	Diplokok basil	Diplokok	Diplokok kısa basil	Diplokok
Oksidaz	-	+	+	+
Katalaz	+	+	+	-
Nitrat kullanımı	-	+	+/-	+
Glukozdan asit oluşturma	+/-	-	-	+

Tablo 1: Acinetobacter ve Neisseriaceae ailesi üyelerinin karakteristik özellikleri

2.2.3. Klinik Önemi Olan Türler

Acinetobacter kökenleri klinik laboratuvarlara gelen örneklerden izole edilen en sık ikinci nonfermentatif Gram negatif bakterilerdir (13). Sağlıklı insanlar için patojen olmayan ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bakterilerdir (14). İnsanlardan en sık izole edilen türü *A. baumannii*'dir (13).

A.lwoffii, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, genomospecies 3 ve genomospecies 6 diğ er sık izole edilen türleridir (11). *A. ursingii* hastanede yatan hastalarda bakteriyemi veya sepsis nedeni olabilmektedir (11). Toplumdan edinilmiş *A. radioresistens* bakteriyemisi Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif bir hastada rapor edilmiştir (11).

Sağlıklı insanlarda yaklaşık %25 oranında flora bakterisi olarak bulunduklarından, nadir görülen *Acinetobacter* kökenleri izole edildiğinde enfeksiyon tanısı klinik bulgulara ve aynı hastadan aynı kökenin tekrarlayan izolasyonuna bağli olarak konulmalıdır (11).

2.2.4. Klinik Örneklerden İzolasyon

Acinetobacter kökenleri Nutrient agar ve Tryptic soy agar gibi yaygın kullanılan besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedir (11). Birçok suş MacConkey agarda renksiz veya hafif pembemsi, Eosin Methylene Blue (EMB) agarda mavi renkli, gri merkezli koloniler yapmaktadır (13).

Genomik tür 2 (*A. baumannii*), ve 13TU 37°C veya daha yüksek sıcaklıklarda üreyebilmesine karşın diğ er genomik türlerden bazıları daha düşük sıcaklıklarda üreyebilmektedir. Bu nedenle 30°C genel kültür sıcaklığı olarak tavsiye edilmektedir (13).

Klinik örneklerden izole etmek için seçici–ayırıcı besiyerleri geliştirilmiştir. Safra tuzları, seker ve bromkrezol moru içeren Herelea agar, Holton’s agar, Leeds *Acinetobacter* Medium bu amaçla kullanılabilir. Bakterileri, dışkı gibi kontamine örneklerden izole etmek için tek bir karbon ve enerji kaynağı, nitrojen kaynağı olarak amonyum veya nitrat tuzları içeren pH 5.5-6.0 olan sıvı mineral besiyerine inoküle ederek izole etmek mümkündür (12).

Biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* cinsi içerisinde tür ayrımı yapılabilir. Bu ayırimda glukoza oksidatif etki, 44°C’ de üreyebilme ve hemoliz özelliklerinden yararlanılır (12).

2.2.5. Acinetobacter Türlerinin Sınıflandırılması

Acinetobacter genusu içerisinde 25 DNA-DNA benzerliği gösteren grup (genomospecies) tanımlanmış ve bunların yalnız onuna resmi tür ismi verilmiştir (12) (TABLO2).

Tjernberg ve Ursing'in yaptığı numaralandırma şemasında grup 1, 2, 3, ve 13TU fenotipik olarak çok benzer oldukları ve geleneksel fenotipik yöntemlerle ayrımları zor olduğundan A. calcoeticus-A. baumannii kompleksi olarak isimlendirilmiştir (12).

Grup İsmi	Resmi Tür İsmi
Genomospecies 1	Acinetobacter calcoeticus
Genomospecies 2	Acinetobacter baumannii
Genomospecies 3	Acinetobacter haemolyticus
Genomospecies 4	Acinetobacter junii
Genomospecies 5	Acinetobacter johnsonii
Genomospecies 6	Acinetobacter iwoffii
Genomospecies 7	Acinetobacter radioresistens
Phenon 1 *	Acinetobacter ursingii
Phenon 2 *	Acinetobacter schindleri
	Acinetobacter venetianus

Tablo B: Tjernberg ve Ursing'in yaptığı numaralandırma şemasında yer alan ve resmi tür ismi verilmiş Acinetobacter kökenleri (12)

*Phenon: Fenotipik olarak farklı

2.2.5.1 Tiplendirme Yöntemleri

Epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri epidemik suşların yayılım kaynağını ve şeklini saptamada önemli olduklarından özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların engellenmesinde sürveyans çalışmalarının bir parçası olarak kullanılmaları önerilmektedir (12).

Bu amaçla çeşitli fenotipik ve genotipik tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır (TABLO 3).

Tiplendirme yöntemleri standartize edilmiş, duyarlı ve özgül olmalı ayrıca tüm tiplendirme sistemlerinin tekrar edilebilirliği, ayırım gücü, uygulama ve değerlendirme kolaylığı

belirlenmiş olmalıdır (12). Ayrım gücü epidemiyolojik olarak ilişkisiz izolatları ayırt etme kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır (12). Fenotipik yöntemlerle karşılaştırıldığında moleküler yöntemlerin ayırım gücü daha yüksektir ve birçok türe uygulanabilme avantajı sağlamaktadır (12).

FENOTİPİK YÖNTEMLER
• Antibiyotiplendirme • Serotiplendirme • Biyotiplendirme • Bakteriofaj tiplendirme • Bakteriyosin tiplendirme • Multilokus enzim elektroforezi • Hücresel proteinlerin poliakrilamid jel elektroforezi • Immunoblot fingerprinting
MOLEKÜLER YÖNTEMLER
I. Nükleik asit temelli yöntemler • Plasmid profilleri • Restriction fragment length polymorphism (RFLP) • Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) • Segmented RNA gel electrophoresis • Ribosomal RNA gel electrophoresis • Multilocus sequence typing (MLST)
II. PCR temelli yöntemler • Hedefi bilinen tekrarlayan sekanslar - Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Sequences (ERIC) - Repetitive Extragenic Palindromic Sequences (REP) - Double Repetitive Element (DRE) - Insertional Sequence (IS) - Polymorphic Guanine/Cytosine-Rich Repetitive Sequences (PGRS) • Randomly amplified polymorphic DNA (RAPD), • Arbitrary Primed PCR (AP-PCR)) • Amplified fragment length polymorphism (AFLP)

TABLO 3: Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler (12)

2.2.6. Acinetobacter Kökenleriyle Oluşan Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar

Acinetobacter kökenleri kullanılan invaziv tanı ve tedavi prosedürlerinin çokluğu nedeniyle özellikle Yoğun Bakım Ünitelerinde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olarak karşımıza

çıkılmaktadırlar (14). Sık saptanan bir kolonizasyon etkeni olması nedeniyle, klinik örneklerden izole edilmesi, her zaman enfeksiyonu göstermez. Başka bir deyişle Acinetobacter'lerin neden olduğu enfeksiyonların gerçek sıklığını belirlemek zordur (14).

Klinik örneklerden izole edilen tüm Acinetobacter kökenlerinin %80'inden fazlasını A. calcoaceticus-A. baumannii kompleksi oluşturmaktadır (14). Son 30 yılda pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve cerrahi alan enfeksiyonlarında görülme sıklığı artan tek gram negatif bakterinin A. baumannii olduğu gösterilmiştir (15).

2.2.6.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Yatış sırasında inkübasyon döneminde olmayan hastalarda, hastaneye yattıktan en az 48 sonra ortaya çıkan pnömoniler hastane kaynaklı pnömoni olarak tanımlanmaktadır (16). Pnömoni Acinetobacter kökenlerinin en sık neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyondur (17).

Yoğun Bakım Ünitelerinde meydana gelen pnömonilerin ise %10'unun nedenidirler (18). Acinetobacter kökenleriyle meydana gelen hastane kaynaklı pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (11).

Solunum sistemi Acinetobacter enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yerdir. Nozokomiyal pnömoni etkeni olarak Acinetobacter önemli bir yere sahiptir, özellikle ventilatör ilişkili pnömonilerde sık rastlanır (11). Ventilatörle ilişkili pnömoni sıklıkla subglottik bölgede kolonize olan bakterilerin mikroaspirasyonlarla trakeobronşial ağaca ve alt solunum yollarına ulaşmaları sonucu oluşmaktadır ve %13-49'unda etken A. baumannii'dir (19). Acinetobacter ile gelişen nozokomiyal pnömonilerde predispozan faktörler endotrakeal entübasyon ya da trakeostomi, önceden antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda kalış, önceki cerrahi girişim ve eslik eden akciğer hastalığıdır (11).

Hastaneye yatıştan sonraki ilk beş günde meydana gelen pnömoni erken başlangıçlı, beş günden sonra meydana gelen pnömoni ise geç başlangıçlı pnömoni olarak isimlendirilmektedir. Toplum kaynaklı pnömoni etkenleri olan Streptococcus pneumoniae,

Haemophilus influenzae, *Staphylococcus aureus* ve enterik gram negatif basiller erken başlangıçlı pnömoninin başlıca etkenleriyken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* geç başlangıçlı pnömoneyle ilişkilidirler (16).

Birçok faktör *Acinetobacter*'e bağlı hastane kaynaklı pnömoninin veya alt solunum yolunun kolonizasyonunun açığa çıkmasında rol oynamaktadır. Yoğun bakımda yatma, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, immünsupresyon, cerrahi, antimikrobiyal ajan kullanma, endotrakeal ve gastrik tüp gibi invaziv araç kullanılması ve solunum ekipmanı varlığı bu faktörler arasında sayılabilir (20). Yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal yayılım ventilatör ekipmanları, eldivenler, kolonize personel, kontamine total parenteral beslenme ve bilgisayar klavyeleri ile olur (20).

Acinetobacter kökenleri ile meydana gelen hastane kaynaklı pnömoniler için %70'in üzerinde mortalite oranı rapor edilmiştir (14). En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastalarda da tespit edilmiştir. Mortalite oranının, *P. aeruginosa*'ya bağlı pnömone haricindeki, tüm gram-negatif ve gram-pozitif etkenlere bağlı olan pnömonilerden daha fazla olduğu gözlenmiştir (11).

Yaş, altta yatan hastalık, ventilasyon ihtiyacı, risk faktörlerine temas süresi gibi faktörlerin eşleştirildiği bir çalışmada, *Acinetobacter* pnömonisine bağlı mortalite oranı %40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ölüm riskinin 2,5 kat arttığı gözlenmiştir (21).

2.2.6.2. Bakteriyemi

A. baumannii bakteriyemilerde en sık izole edilen *Acinetobacter* türüdür (11). Gerçek *Acinetobacter* bakteriyemisini yanlış kan alma tekniğinden kaynaklanan yalancı bakteriyemiden ayırmak bazen güç olabilmektedir (14). Solunum yolu ve intravenöz kateterler bakteriyemilerin en önemli kaynaklarıdır (22). Cerrahi alan, yanık ve idrar yolu enfeksiyonları daha az sıklıkla karşılaşılan kaynaklardır (14).

Bakteriyemilerin %21-70 kadarında ise herhangi bir kaynak tespit edilememektedir. Bu tanı konulamamış primer bakteriyemilerin bir kısmının saptanamamış vasküler kateter enfeksiyonlarından kaynaklandığı veya kolonize olduğu barsaktan intestinal translokasyonla kana geçtiği düşünülmektedir (22).

Acinetobacter türleri, tek patojen olarak veya polimikrobiyal etkenlerle beraber bakteriyemiye yol açabilir. Bakteriyemi tespit edilen hastaların %54'ü yoğun bakım ünitelerinde yatmaktadır. Bakteriyemili hastaların %19'unda sepsis veya septik şok gözlenmektedir (23).

Yetişkin hastalar içerisinde en büyük grubu immün yetmezlikli hastalar oluşturmaktadır (24). Malign hastalıklar, yanık ve travma en sık karşılaşılan kolaylaştırıcı faktörlerdir.

Bakteriyeminin en sık kaynağı, solunum sistemi infeksiyonlarıdır ve çoğunlukla hastaneye yatışı takiben ikinci hafta içinde gelişen pnömoniye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (25).

İleri yaş, immunsupresyon, bakteriyemiye bağlı septik sok, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik ve solunum yetmezliği gelişmesi; kısa süre önce geçirilmiş cerrahi hikayesi prognozunu kötü olmasına neden olan diğer faktörlerdir (26).

A. baumannii bakteriyemisi %25-30 sıklıkla septik şoka ve Dissemine İntravasküler Koagülasyona (DİK) neden olmaktadır (22). Mortalite oranı %17-46'dır ve özellikle Yoğun Bakım Ünitelerinde mortaliteyi arttırmaktadır (27).

2.2.6.3. Menenjit

Acinetobacter menenjiti, daha çok beyin cerrahisi işlemlerine veya kafa travmasına sekonder olarak gelişmektedir (28).

Mortalite oranı serilerde %20 ile %27 arasında değişmektedir. Çoğu birey lomber ponksiyon, miyelografi, ventrikülografi veya diğer beyin cerrahisi işlemleri yapılmış olan erkeklerdir. Ventrikül ile dış çevrenin devamlı bağlantısının olması, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistülü, beş günden uzun süre kalan Ventrikül kateteri risk faktörlerini oluşturmaktadır (11).

Beyin cerrahisi yoğun bakımlarında kullanılan antimikrobiyal ajanlara bağlı görülme sıklığı artmaktadır. Bir salgının, sadece kullanılmakta olan antibiyotiklerin azaltılmasına bağlı selektif seçiciliğin önlenmesi ile kendiliğinden kesildiği gözlenmiştir (29).

Acinetobacter Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın gram boyamasında morfolojik olarak Neisseria meningitidis ile karışabilmektedir (30).

Sıklıkla beyin cerrahisi girişimi yapılan olgularda görülmesine rağmen, sağlıklı insanlarda da menenjitte neden olabilir. Menenjit akut veya yavaş seyirlidir. Vakaların %30' da peteşiyal döküntüler olabilir, Waterhouse-Friderichsen sendromu görülebilir (31).

2.2.6.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE)

Çoğunlukla idrar yollarında enfeksiyon oluşturmaksızın kolonize olmalarına karşın nadiren invazyon yaparak enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkabilmektedirler (11). Acinetobacter'e bağlı üriner sistem infeksiyonları, nadir olarak görülmektedir. Yaşlı ve debil erkeklerde daha sıktır. Yoğun bakımda yatış, kalıcı üriner kateter varlığı riski arttırmaktadır (32).

Son 20 yılda Acinetobacter kökenlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmektedir (15).

2.2.6.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Acinetobacter kökenleri venöz kateterle ilişkili sellülitte neden olabilirler (14). Ayrıca travmatik yara, yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon veya enfeksiyona da yol açabilirler (11).

Acinetobacter türleri ile oluşan sellülit, deri absesi, flebit, intraabdominal apse bildirilmiştir. Travmatik yaralar, yanıklar, postoperatif insizyon yerlerinde Acinetobacter kolonizasyonu sıktır. Yara yeri enfeksiyonu ve bakteriyemi yapar. Bakteriyemi sıklıkla yara yeri enfeksiyonundan 3-4 gün sonra meydana gelir (31).

2.2.6.6. Diğer Enfeksiyonlar

Pnömoni, en sık gözlenen toplum kökenli enfeksiyon tipidir. Nadir olarak menenjit, sellülit ve primer bakteriyemi gözlenmektedir. Tropikal ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Sıcak ve nemli aylarda daha sık tespit edilmektedir (33).

Pnömoni gözlenen hastaların, yoğun alkol kullanma, diyabet, kanser veya bronkopulmoner hastalık hikayesi bulunmaktadır. Pnömoni genelde fulminan seyir izlemektedir. Solunum yetmezliği ve %30 oranında sepsis gözlenmektedir. Mortalitenin artması, hastanın komorbiditeleri ve uygun antibiyotik tedavisinin geç başlanmasına bağlıdır. Acinetobacter kökenleriyle meydana gelmiş doğal veya prostetik kapak endokardit olguları tanımlanmıştır (14).

Acinetobacter kökenlerinin neden olduğu doğal kapak endokarditi genellikle akut ve şiddetli bir hastalıktır ve mortalite oranı prostetik kapak endokarditinden daha yüksektir .Açık kalp ameliyatı ve dental işlemler risk faktörüdür. Önemli varyasyonlar içerse de klinik olarak diğer mikroorganizmaların yaptığı endokarditlere benzemektedir (34).

Acinetobacter'e bağlı peritonit, periton diyalizi yapan bireylerde, işlem hatası veya diabetes mellitusa bağlı olarak gözlenebilmektedir. Yaşlı, malign hastalıklara veya koledokolithiazise bağlı tıkanma sarılığı olan hastalarda, safra yollarına yönelik girişimsel işlemleri takiben Acinetobacter kolanjiti ve ona bağlı septik komplikasyonlar açığa çıkabilir. Otolog kemik iliği naklini takiben tifilit, yaralanmaları takiben osteomyelit; travmaya, keratoplastiye ve kontakt lense bağlı göz enfeksiyonları görülebilmektedir (14).

2.2.7. Acinetobacter Enfeksiyonlarının Patogenezi ve Virülansı

Acinetobacter türleri düşük virulanslı patojenler olarak değerlendirilmektedirler (35). Polisakkarit kapsülün kompleman sisteminin aktivasyonunu önlemesi, fibria veya kapsüller polisakkarit ile insan epitel hücrelerine yapışma yeteneği, doku lipidlerini hasarlayan enzimlerin varlığı, konak hücre duvarına toksik lipopolisakkarit sentezi ve mikroorganizmanın hücre duvarında bulunan Lipit A varlığı, enfeksiyona yol açan bakterilerde virülansı arttıran faktörlerdir (36).

Endotoksin yapımı, Acinetobacter septisemisinde gözlenen hastalık semptomlarına yol açmaktadır. Polimikrobiyal enfeksiyonlarda, Acinetobacter'in virülansı artmaktadır (37). İnsan vücudundan gerekli demir içeriğini alma yeteneği bakterilerde önemli virülans

belirleyicisidir. Bazı Acinetobacter türleri, siderofor sentezleyerek virulansını arttırmaktadır (38).

Acinetobacter türleri ile gelişen enfeksiyonları kolaylaştıran birçok faktör mevcuttur (TABLO 4). Altta yatan hastalıklardan malignensi, yanık ve immunsupresyon enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Yaşlı ve yenidoğanlarda Acinetobacter enfeksiyonları daha sık gözlenmektedir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, enfeksiyon saptanan bireylerde kontrol grubuna göre yatış süresinin daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

Konağa ait faktörler	Diğer risk faktörleri
İleri yaş	Uzun yoğun bakımda kalış süresi
Malignite	Uzun süre antibiyotik kullanımı
Yanık	İmmunosupresyon
Kronik akciğer hastalığı	Cerrahi girişimler
İskemik kalp hastalığı	Mekanik ventilasyon
Diyabet	Endotrakeal aspirasyon
prematürite	Trakeostomi
	Enteral beslenme
	Santral venöz kateter

TABLO 4: Acinetobacter enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri

2.2.8. Acinetobacter cinsi bakterilerin virülans faktörleri; (11).

1. Endotoksin: Hücre duvarının lipopolisakkarit bileşeni Lipid A
2. Fimbria: Epitel hücrelerine yapışma özelliği
3. Polisakkarit kapsül: L- ramnoz, D- glukoz, D- glukronik asit ve D- mannoz kompleksi yapısındadır. Bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliğini sağlar ve bakteriyi fagositozdan korur.
4. Lipidleri hidrolize eden enzim yapımı
5. Aerobaktin gibi sideroforlar ve demir tutucu dış membran reseptör proteinleri: Bakterinin çoğalması için gerekli demir ihtiyacını sağlamaktadır

2.2.9. Epidemiyoloji

Acinetobacter türleri hem canlılarda hem de cansız nesnelerde bulunabilir. Doğal yaşam ortamı su ve topraktır (40). Pastörize sütün, donmuş yiyeceklerden, dökümhane ve hastane havasından, buhar makinelerinden, musluk suyundan, peritoneal diyaliz sıvısından, yatak bası idrar kaplarından, havlulardan, anjiyografi kateterlerinden, ventilatörlerden,

laringoskoplardan, kontamine eldivenlerden, yeniden kullanılabilir iğnelerden, duodeneskoplardan, hastane yastıklarından, sabunlardan izole edilmişlerdir (41).

Acinetobacter türleri kuru, cansız nesnelerde yaşayabilir. Acinetobacter'lerin kuruluğa karşı dirençli olduğu ve böyle ortamlarda yaklaşık 21-30 gün yaşayabildiği bildirilmiştir (42).

Yapılan araştırmalar Acinetobacter'lerin kuruluğa dirençli olmasının hastane salgınlarında önemli rol oynadığını göstermektedir (43).

Acinetobacter türlerinin hastanede uzun süre canlılığını koruması, hasta-personel, çevre ve kullanılan aletlerde kolonize olmaları, nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmalarına neden olmaktadır (43). İnsanlarda Acinetobacter ciltte, yaralarda, solunum ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilir (44).

Acinetobacter spp. özellikle koltuk altı, kasık, ayak parmakları gibi nemli bölgelerde sağlıklı yetişkinlerin yaklaşık %25'inde cilt florasının bir üyesi olarak bulunabilir. Hastanede yatmakta olan hastalarda yüksek kolonizasyon oranları bildirilmektedir. Trakeostomi çevresinden alınan kültürlerde %45 oranında kolonizasyon saptanmıştır. Hastalardaki kolonizasyon ve çevrenin yoğun kontaminasyonu hastane personelinin ellerinin kontaminasyonuna ve yayılımına neden olmaktadır (11).

Birçok vücut bölgesinden örnek alındığında Acinetobacter spp. için kolonizasyon oranları tıp öğrencilerinde ve öğrenci hemşirelerde %40'ın üzerinde, hastalarda %75 düzeyinde saptanmıştır (45).

Acinetobacter türleri dezenfektanlara çeşitli oranlarda direnç gösterebilir. Dezenfektanlara direnç, nozokomiyal Acinetobacter salgınlarının gelişmesinde rol oynayabilir (46). Acinetobacter, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojendir. Yoğun bakım ünitelerinde invaziv tanı ve tedavi metodlarının artması ile son yirmi yıl içinde Acinetobacter enfeksiyonlarda görülen artış paralel gitmektedir. Son on yıl içinde çoklu ilaç direnci olan Acinetobacter sayısında, özellikle antimikrobiyal ilaçların batılı ülkelerde aşırı kullanımına bağlı artış gözlenmektedir (47).

Acinetobacter türleri tarafından oluşturulan hastane infeksiyonlarında; ventilasyonun, kateter uygulamalarının, yoğun bakım ünitelerinde bakterinin bulaşmasının kontrol altına alınması, hemşire müdahaleleri, tokalaşma gibi durumların ortadan kaldırılması, antibiyotiklere karşı çoklu dirençli olan bu patojenlerin göz ardı edilmeyip, yayılmalarının kontrol altına alınmalarında etkili stratejilerin belirlenmesine gereksinim vardır (46).

2.2.9.1. İnsanlardaki Taşıyıcılığı

Acinetobacter kökenleri normal bireylerin en az %25'inin derilerinde (özellikle aksilla, kasık ve parmak araları gibi nemli bölgelerde) bakteriyel floranın bir parçasını oluşturmaktadırlar (48). Sağlıklı yetişkinlerin solunum sistemi ve oral kavitesinde de flora bakterisi olarak bulunabilirler (49). Yatan hastalarda özellikle salgınlar sırasında Acinetobacter kolonizasyon oranı çok artmaktadır (1).

Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda solunum sistemi kolonizasyonunun yüksek oranda görülmesi, tedavi ekipmanlarını kontamine ederek ventilasyonla ilişkili pnömoni salgınlara yol açmaktadır (49). Salgın dönemlerinde deri kolonizasyonunun da artıyor olması hastane personelinin ellerini kontamine ederek salgının yayılımı ve sürmesine katkıda bulunmaktadır (1). Nadirde olsa Acinetobacter kökenlerinin sindirim sistemini kolonize etmesi de salgınlara yol açabilmektedir (50).

2.2.9.2. Hastane Ortamındaki Muhtemel Kaynakları

Acinetobacter kökenlerinin farklı sıcaklık ve pH değerlerinde üreme kabiliyetleri, ıslak veya kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri salgının gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunmaktadır (50). Ayrıca bazı kökenleri antiseptiklere de direnç göstermektedir (1).

Kolonize veya enfekte hastaların çevresindeki havadan Acinetobacter kökenleri sıklıkla izole edilebilmekte ve hava yolu organizmaların yayılımında önemli bir rol oynamaktadır (1).

A. baumannii türlerinin, %31 nem oranında, 20 gün kadar varlıklarını sürdürebildikleri gösterilmiştir (43). Eftekte Hastanın taburculuğundan 9 gün sonra, hastanın yatağından izole

edilebildiği tespit edilmiştir (51). Acinetobacter türleri kuru ortamlarda morfolojik değişime uğrarlar. Hücre duvarı ve nükleik asitleri daha kalın ve daha çok negatif yüklü hale gelir (42).

Hastane mobilya ve ekipmanları da Acinetobacter türleri için ikincil rezervuar olabilirler. Salgınlarda birçok ekipmanın çevresel kontaminasyonu tespit edilmiştir (Tablo E).

Acinetobacter türlerinin sağlıklı bireylerde patojen olmadığı, düşükün kişilerde enfeksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnsanlardan en sık izole edilen tür Acinetobacter baumannii (asimilasyon testleri ile 19 biyotip, 34 serovar)'dır.

Acinetobacter salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar

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

TABLO 5: Acinetobacter salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar

Salgınlara, genelde hastane personelinin eli veya solunum cihazı ekipmanlarının kolonizasyonunun neden olduğu düşünülse de, toplum kaynaklı mikroorganizmaların, bireylerin eli yolu ile yayılması da yol açabilmektedir (52). Acinetobacter baumannii, hastane kaynaklı infeksiyonlarda en sık izole edilen 15. mikroorganizmadır. Tüm izole edilen mikroorganizmaların %1.2'sini oluşturmaktadır (52).

Salgınlara tespit edilmesi sonrası esas tedavi yöntemi, kaynak veya rezervuarın eradikasyonudur. Ancak patojenin özelliği nedeni ile eradikasyon sağlanamazsa: Ünitenin kapatılması, hasta-personel eslemesinin yapılması, sıkı el hijyeni, çevresel dezenfeksiyon,

temas veya sıkı izolasyon önlemleri, tüm kolonize hastaların taburcu edilmesi, kontrollü antibiyotik kullanımı ve yeni vakaların hızlı tespitinin yapılması gibi önlemlerin alınması gerekmektedir (4).

Hastaların, enfeksiyon öncesi *Acinetobacter* ile kolonize olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakınca *Acinetobacter* enfeksiyonunun, kolonizasyon buzdığının görünen ucu olduğu düşünülmektedir. *Acinetobacter*'e bağlı enfeksiyonun açığa çıkmasını takiben, kolonize olan hasta sayısının zaten yüksek olması nedeni ile salgını önlemek için alınacak önlemlerin yetersiz kalacağı düşünülmektedir (53).

Acinetobacter enfeksiyonu tespit edilen vakaların sayısı, sağlık merkezlerinde görülen salgınların sıklığına göre değişmektedir. Beck-Sague ve arkadaşlarının çalışmasında, salgın döneminde 1000 hastane kabulünde, 17 vaka gözlenirken (54), Tilley ve arkadaşlarının çalışmasında ise salgın olmayan bir dönemde 1000 hastane kabulünde 0,3 vaka tespit edilmiştir (55).

Acinetobacter türleri, nadir olarak özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde; eslik eden hastalığı olan, yoğun alkol ve sigara içicilerinde toplum kökenli enfeksiyonlara yol açabilmektedir (56).

Kontamine yataklar da yayılım için önemli bir kaynaktır. Bakteri su geçişine izin veren plastik yatak örtülerindeki yırtıklar yoluyla yatağı kontamine etmekte ve yataklardaki ıslak bölgelerde uzun süre canlı kalabilmektedir (1). Solunum tedavisi veya desteği için kullanılan materyaller de birçok salgının kaynağını oluşturmaktadır (50).

2.2.10. Klinik Antibiyotik Direnci

1970'lerde *Acinetobacter* enfeksiyonları ampisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, minosiklin, kolistin, karbenisilin, ve gentamisin ile tedavi edilebiliyorken, günümüzde birçok *Acinetobacter* kökeni yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere (ampisilin, karbenisilin, sefotaksim, aminoglikozidler, kloramfenikol v.b.) klinik olarak uygulanabildiği seviyelerde dirençli hale gelmiştir (1).

Florokinolonlar, seftazidim, trimetoprim-sülfametoksazol, doksisiklin, polimiksin B, kolistin hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarına karşı aktif kalabilmiş ilaçlar arasındadır (14).

Karbapenemler *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde halen başarılı antibiyotikler olarak kalmalarına karşın imipenem direncinin ilk kez belirlendiği 1985 yılından beri bu bileşiklere direnç oranı tüm dünyada hızla artmaktadır (57).

A. baumannii suşlarının karbapenem duyarlılığını araştırmak amacıyla 1997–2000 yıllarını kapsayan Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programında Avrupa'daki birçok ülkede karbapenemlerin *A. Baumannii* izolatlarının %93-100'üne karşı etkili oldukları bulunmuştur. Ancak bölgesel farklılıklar olduğu da saptanmıştır. Örneğin İngiltere'de %70–78, Türkiye'de ise yalnızca %62–66 oranında etkili oldukları belirlenmiştir (16). Yeni karbapenemlerden Ertapenem'in ise *Acinetobacter* karşı düşük intrinsek aktivitesi vardır ve tedavide kullanılmamalıdır (14).

Beta-laktamaz inhibitörleri arasında sulbaktam *Acinetobacter* kökenlerine karşı klavulanik asit ve tazobaktama göre daha yüksek aktivite göstermektedir. (58). Bu farklılık sulbaktamın β -laktamaz inhibitörü etkisine ek olarak Penisilin Bağlayan Protein-2 (PBP-2) üzerinden intrinsek bakterisidal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır (58). Bu nedenle ampisilin/sulbaktamın *A. baumannii*'ye karşı amoksisilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktama göre daha etkili olduğu görülmektedir (59).

2.2.11. Çoklu Antibiyotik Direnci:

Mikroorganizmaların üç veya üzerinde farklı antibiyotik grubuna dirençli olmaları çoklu antibiyotik direnci olarak tanımlanmaktadır (58). *Acinetobacter* kökenleri arasında çoklu antibiyotik direnci en sık *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi ve *A. haemolyticus*'da bulunmaktadır (60).

Acinetobacter türlerinin hastane ortamında ve insanlarda sağ kalım yeteneği; Plazmid, integron ve transpozonlarla ilişkili kazanılmış genetik materyal; doğal transformasyon ve mikroorganizmanın antrensek direnci çoklu antibiyotik direncinde rol oynamaktadır. Dış

membran porlarının çeşitli antibiyotiklere karşı azalmış geçirgenliği, antimikrobiyal yıkım enzimleri, dışarı atış pompaları, hedef modifikasyonu ile direnç oluşumu açıklanabilmektedir. (61).

Dış membran porları, iki tabaka lipidden oluşan membranda, kanallar oluşturarak moleküllerin geçişini sağlamaktadır. Porların hidrofilik moleküllere geçirgenliği azdır. Birçok bakteride, por yapısında antimikrobiyal baskısı ile meydana gelen yapısal değişiklikler veya antibiyotik varlığında, por yapımında azalma ile direnç meydana gelmektedir. *Acinetobacter* türlerinin dış membranındaki por sayısının az ve boyutlarının küçük olması, diğer gram negatif bakterilere göre membran geçirgenliğinin az olmasına yol açmaktadır (61).

Acinetobacter baumannii'nin, antimikrobiallere *Escherichia coli*'ye göre daha az geçirgen olduğu tespit edilmiştir. *P. aeruginosa*'nın sefalosporin geçirgenliğinin, *Acinetobacter* türlerine göre 2 ile 7 kat arası daha fazla olduğu gösterilmiştir (62).

Birçok araştırma sonucunda *Acinetobacter* türlerinde, dış membran porlarının azalmış yapımına bağlı antibiyotik direncinin geliştiği gözlenmiştir. *Acinetobacter* türlerinde ana dış membran poru, ısı ile modifiye edilebilen protein HMP-AB'dir (63). Bu porun eksik olduğu organizmaların, yüksek oranda antrensek dirence sahip olduğu gözlenmiştir (64).

İmipenem dirençli *Acinetobacter* türlerinde, *P. aeruginosa*'da gözlenen OprD ile homoloji gösteren karbapenem spesifik por ile nonspesifik CarO porunun eksik olduğu tespit edilmiştir (65).

Acinetobacter türlerinde, kolistin direnci ile OmpW dış membran porunun eksikliği arasında ilişki saptanmıştır. OmpW'nin eksikliğinin *Salmonella Typhimurium*'da gözlenen seftriakson direnci ile ilişkisi nedeni ile *Acinetobacter* türlerinde de benzer etkisinin olabileceği düşünülmektedir (66).

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

baumannii’de antibiyotik direncinde rol oynayan dışa atım pompaları tanımlanmıştır (TABLO 6).

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

TABLO 6: Acinetobacter baumannii membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller

Penisilin bağlayan proteinlerin modifikasyonunun, Acinetobacter türlerinde, özellikle karbapenem direncinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Gehrlein ve arkadaşlarının çalışmasında, dirençli mikroorganizmalarda, bazı penisilin bağlayıcı proteinlerde azalma tespit edilmiştir (67).

Acinetobacter türlerinde çok sayıda beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bir sefaloporinaz olan AmpC, kromozom üzerinde şifrelenmiş olup, Acinetobacter türlerinde genetik olarak ilişkilidir (68). AmpC’nin indüklenebilir olduğuna dair delil bulunmamaktadır. AmpC, geniş spektrumlu sefalosporinlerin etkinliğini azaltmamaktadır. Ancak sentezleyen gene ISAba1 sekansının eklenmesi ile etkinliği artmakta ve seftazidime dirençte rol oynamaktadır (69).

Serin ve metallobetalaktamazlar, karbapenem direncinde rol oynamaktadırlar (70). Acinetobacter enfeksiyonlarının, karbapenem kullanılarak tedavisi ile karbapenem dirençli türlere bağlı salgınlar gözlenmektedir (71). İlk kez 1985 yılında bir serin karbapenemaz olan OXA-23, Acinetobacter baumannii üzerinde tanımlanmıştır (72).

Serin karbapenemaz grubu enzimlerin bazıları, meropenemi hidrolize etmemektedir. Metallo-betalaktamazlar grubundan IMP, VIM-2 ve SIM-1 Acinetobacter türlerinde gözlenmektedir (73).

Dış membran porlarında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak bakteri içinde biriken daha az miktarda beta-laktam, zayıf etkinlikli betalaktamazlar tarafından kolayca yıkılırlar. Porin kaybının, bu yolla enzim aktivitesini arttırdığı söylenebilir. Bou ve arkadaşlarının çalışmasında, bir salgın sırasında elde edilen karbapenem dirençli *Acinetobacter. baumannii* mikroorganizmalarında, iki tür porun azalmış yapımı ve serin beta-laktamazlar dirençten ortak sorumlu bulunmuştur (68).

Acinetobacter türlerinde, aminoglikozid direnci, aminoglikozid modifiye edici enzim vasıtası ile olmaktadır. Adenilize edici, fosforile edici ve asetile edici üç enzim türü de *Acinetobacter* üzerinde tanımlanmıştır. Kinolon direnci ise *gyrA* ve *parC* topoizomerazları üzerindeki mutasyonlara bağlı açığa çıkmaktadır (66).

2.2.12. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter kökenleri son derecede hızlı antibiyotik direnci geliştirme eğiliminde olan bakterilerdir (12). Kromozomal gen aktarım mekanizmalarının üç şeklini de kullandıkları gösterilmiş ve konjugasyonun bu cinsin üyeleri arasında antibiyotik direnç genlerinin aktarımında en önemli rolü oynadığı kanıtlanmıştır (11).

2.2.12.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç üç mekanizma ile gelişebilmektedir (16).

- 1- Beta-laktamaz üretimi.
- 2- Beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin azalması.
- 3- Penisilin Bağlayan Proteinlerde (PBP) değişiklik.

2.2.12.2. Aminoglikozidlere Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozidler 30S ribozomlara geri dönüşümsüz olarak bağlanıp protein sentezini inhibe ederek bakteri ölümüne neden olmaktadır (14). Bu antibiyotiklere direnç üç mekanizma ile gelişmektedir:

- 1- Ribozomal hedeflerde mutasyonlara bağlı değişiklik oluşması (16).
- 2- Aminoglikozidlerin hücre içine girişinin azalması ve/veya dışarı pompalanması (14).

3- Aminoglikozidlerin enzimlerle deęiştirilmesi (16).

2.2.12.3. Kinolonlara Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Kinolonların bakteri hücresindeki başlıca hedefleri DNA giraz ve topoizomerez IV enzimleridir (14). Bakteri DNA'sında süpersarmallar oluşturan DNA giraz sırasıyla gyrA ve gyrB genlerince kodlanan A ve B alt birimlerinden oluşur (14). DNA replikasyonunda görev alan topoizomerez IV ise parC ve parE genlerince kodlanan iki alt birimden oluşmaktadır (14). Yeni florokinolonlar 1988 yılına kadar Acinetobacter kökenleri ile oluşan enfeksiyonlara karşı etkili iken günümüzde bu etkinlik oranı hızla azalmaktadır (16).

Kinolon direnci Acinetobacter kökenleri arasında aktarılamayan iki mekanizmayla oluşmaktadır (60) :

- 1- DNA giraz enziminin alt birimlerindeki değişiklikler
- 2- Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması

2.2.12.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Tetrasikline karşı bakteriyel direnç üç farklı mekanizma ile meydana gelmektedir (74):

- 1- Aktif pompa mekanizması
- 2- Hedef koruması
- 3- Enzim modifikasyonu

2.2.12.5. Diğer Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter kökenlerinde kloramfenikol direncine Kloramfenikol Asetiltransferaz-I (KAT-I) enzimi neden olmaktadır. Bu enzim transpozon ve plazmidlerce kodlanmaktadır (11).

Acinetobacter kökenleri ayrıca yüksek oranda trimetoprim direnci göstermekte ve bu direnci kodlayan genler çoğunlukla plazmidlerde yer almaktadır (11).

2.2.13. Acinetobacter Enfeksiyonlarının Tedavisi

Tedavide öncelik, infeksiyon tanısının kesinleştirilmesi ve kolonizasyondan ayırt edilmesidir. Acinetobacter türlerinin düşük virulansına rağmen, etkin ve zamanında tedavinin yapılmadığı durumlarda morbidite ve mortalitede artış gözlenmektedir. İmipenem/silastatin, amikasin, sulbaktam/ampisilin, tetrasiklin ve kolistin antimikrobiyal aktivitesi en yüksek antibiyotiklerdir. Bu ajanların birbirine göre üstünlüğü gösterilememiştir. Hastanın eslik eden ciddi komorbiditesi yoksa monoterapi tercih edilebilir (75).

Aminoglikozid ve tikarsilin veya piperasilin kombine tedavisi sinerjistik olup ciddi infeksiyonlarda etkili olabilmektedir. Çoklu dirençli Acinetobacter infeksiyonlarında, ampisilin veya sefoperazon ile sulbaktam kombinasyonunun klinik etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çoklu dirençli Acinetobacter infeksiyonlarında etkili olduğu gösterilen diğer bir antibiyotik kolistindir (76).

Yeni çalışmalar sonucunda Acinetobacter infeksiyonlarına karşı, kolistin/rifampisin, kolistin/imipenem, kolistin/azitromisin, kolistin/imipenem/rifampisin, sulbaktam/rifampisin, sulbaktam/kinolon, sulbaktam/azitromisin etkinliği gösterilmiş diğer antibiyotik kombinasyonlarıdır (77).

Her hastanede, kendi koşullarına uygun antibiyotik tedavisinin kullanılması ile bireysel olarak hastaların tedavisinin yanında Acinetobacter üzerine gereksiz ve dirence yol açan antibiyotik baskısının önlenmiş olacağı tespit edilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 BİLGİ TOPLAMA

Ocak 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında YBÜ’nde acinetobacter baumannii enfeksiyonu gelişen hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosyaları hastane arşivinden temin edilerek gerekli labaratuvar ve takip formlarına ulaşıldı, gerektiğinde hasta geçmişi hastane Probel® sistemi ile incelendi.

Her iki grupta yer alan hastaların yaş, cinsiyet, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (apache II) skoru, yandaş hastalıkları, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, ameliyat olup olmadıkları, hospitalizasyon ve YBÜ’de kalış süreleri kaydedildi. Her iki grupta yer alan hastalarda yoğun bakıma kabullerinde mekanik ventilatör ihtiyaçları ve uygulanan invazif işlemler (entübasyon ve arteriyel, santral venöz ve üriner kateterizasyonlar) ile renal replasman tedavi ihtiyacı kaydedildi. Hastaların enfeksiyon ile ilgili tanı, antibiyoterapinin düzenlenmesi ve gerektiğinde izolasyon uygulanması konularında kararlar enfeksiyon hastalıkları bölümü ile yoğun bakım ekibi tarafından verildi.

3.2 TANIMLAR

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

3.3 GRUPLAR

GRUP 1: çoklu ilaç direnç gelişimi olan acinetobacter baumannii enfeksiyonu gelişen hastalar (ÇİD A.BAUMANİ).

GRUP 2: çoklu ilaç direnç gelişimi olmayan acinetobacter baumannii enfeksiyonu gelişen hastalar.(NON ÇİD A.BAUMANİ).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen takibinde acinetobacter baumannii enfeksiyonu gelişen 18 yaş üstü hastalar incelendi.

3.4 MİKROBİYOLOJİ

Hastalardan kültürlerin alınmasına ve hangi odaklardan alınacağına, klinik ve vital bulgular çerçevesinde YBÜ doktorları tarafından karar verilmiş olup, uygun koşullarda alınmıştır. Hastane enfeksiyonu tanısı, CDC tanı kriterlerine göre enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından konulmuştur.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nden gelen tüm örnekler %5 koyun kanlı agar (Salubris, Türkiye) ve EMB agara (Oxoid, England) ekilerek inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar klasik yöntemlere ilaveten Phoenix identification/ antimicrobial susceptibility testing (ID/AST) (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md, USA) otomatize mikrobiyoloji sistemi ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Suşların antibiyotik duyarlılıkları NMIC/ID-55 panellerinin kullanıldığı BD Phoenix sistemine ilaveten Kirby Bauer metoduna göre, Mueller Hinton Agar (MHA) kullanılarak standart disk diffüzyon metodu ile de araştırılmıştır. Duyarlılık testlerinin sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak kategorize edilmiştir.

4. İSTATİSTİKLER

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (spss) programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogrov simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde not parametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız grupların gruplar arası karşılaştırılmasında independent t testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson correlation ile Kendall's Tau-b testleri kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise pearson chi-square ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve medyan (maximum-minimum) değerler şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir.

Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten büyükse anlamsız 0,05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 76 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan hasta grubunun yaş ortalaması 61 dir. Çalışmaya dahil olan hasta grubunun erkek hasta oranı %60,5 tir (46/76)

Çalışmaya dahil olan hastaların %35 'inde (27/76) ÇİD A.baumani üremesi gözlenmiştir.

ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama yaş 57 iken Non- ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama yaş 62 dir.

Çalışmaya dahil olan hastaların %63,2 si (48/86) exitus olmuştur.

Çalışmaya dahil olan hastaların %67 si (51/76) postoperatif hastalardır.(TABLO 7)

TABLO 7:Çalışmaya alınan tüm hastaların genel özellikleri

	N:76	%
Yaş	60,63 +/-18,88	
Erkek	46	60.5
Kadın	30	39.5
Çoklu ilaç direnci	27	35,5%
Çoklu ilaç direnci olmayan	49	64,5%
Eksitus	48	63,2%
Taburcu	28	36,8%
Cerrahi Nedenli Yatış	51	67,1%
Dahili Nedenli Yatış	25	32,9%

ÇİD A.baumani üremesi olan grupta mortalite %63 (17/27) ; ÇİD A.baumani üremesi olan grupta mortalite %63,3 (31/49) dür.

Dahili nedenli yatışların %40 ında (10/25) ÇİD A.baumani üremesi gözlenirken;cerrahi nedenli yatışların %33,3 ünde (17/51) . ÇİD A.baumani üremesi gözlenmektedir.

TABLO 8:Her iki grubun karşılaştırılması

	ÇİD N:27	NONÇİD N:49	P
Yaş	57 +/- 19	62 +/-19	0,283
Erkek Kadın	18 9	28 21	0,446
Eksitus Taburcu	17 (%63) 10 (%37)	31 (%63,3) 18 (%36,7)	0,979
Cerrahi Nedenli Yatış Dahili Nedenli Yatış	17(%33,3) 10(%40)	34 (66,7) 15 (%60)	0,568

ÇİD A.baumani üremesi olan grupta median MVS 14 gün , median YBKS 19 gün ,median hastanede kalma süresi 27 gündür.

Non- ÇİD A.baumani üremesi olan grupta median MVS 11 gün , median YBKS 18 gün ,median hastanede kalma süresi 30 gündür (TABLO 9)

TABLO 9 :Hastaların mekanik ventilatör desteği aldığı süre, yoğun bakımda kaldığı süre ve hastanede kalma süresi

	A.BAUMANNİİ N:76	ÇİD N:27	NONÇİD N:49	P
MVKS	18	14	11	0,494
YBKS	30	19	18	0,832
HKS	40	27	30	0,803

Tüm hastalar göz önüne alındığında median üreme günü 7. gündür. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta üreme günü ortalama 11.gün ; Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta üreme günü ortalama 8. gündür.(TABLO 10 A-B)

TABLO 10A:Hastaların kültüründe a.baumannii üreme günleri

	Ortalama	Standard Sapma	Median	Maximum	Minimum
ÜREME GÜNÜ	9,20	7,19	7,0	32	1

TABLO 10B : Hastalarda çoklu ilaç direnç gelişimi olan ya da olmayan a.baumanii üreme günleri

	ÇİD N:27	NONÇİD N:49	P
ÜREME GÜNÜ	11 +/-8	8 +/-7	0,138

Apache II skoru median değeri tüm hastalar göz önüne alındığında 24 tür. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 24; Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 25 tir.

Yoğun Bakıma giriş SOFA median değeri tüm hastalar göz önüne alındığında 12dir. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 12; Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 12 dir.(TABLO 11A-B)

TABLO 11A:Hastaların yoğun bakıma kabulünde sonraki 24.saatte hesaplanan APACHE II ve SOFA değerleri

	Ortalama	Standard Sapma	Median	Maximum	Minimum
APACHE II	24,75	3,32	24,0	33	16
SOFA(giriş)	11,97	1,92	12,0	16	9

TABLO 11B:Çoklu ilaç direnç gelişimi olan ve olmayan a.baumanii gruplarında hesaplanan APACHE II ve SOFA değerleri

	ÇİD N:27	NON ÇİD N:49	P
APACHE II	24 +/-3	25 +/-3	0,554
SOFA	12 +/-2	12 +/-2	0,303

Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta, devrolma öncesi tanısı konmuş hastalıklar arasında ilk sırayı %55,1 (27/49) ile hipertansiyon almaktadır. Diyabetes mellitus tanısı olanlarda Non-ÇİD A.baumani üremesi görülmesi ; ÇİD A.baumani üremesi olanlara göre istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır.(p:0,047*)(TABLO 12)

TABLO 12 : Hastaların yoğun bakım ünitesine devrolma öncesi aldıkları tanılar

	NON ÇİD N:49	ÇİD N:27	P
Alkol kullanım öyküsü	16 %32	8 %29,6	0,786
Sigara kullanım öyküsü	24 %49	15 %55,6	0,583
Kronik Böbrek Yetmezliği	2 %4,1	1 %3,7	0,935
Diyabetes Mellitus	11 %22,4	1 %3,7	0,047*
Hemodiyaliz	12 %24,5	3 %11,1	0,161
KOAH	9 %18,4	2 %7,4	0,309
Koroner Arter Hastalığı	15 %30,6	6 %22,2	0,434
Serebrovasküler Hastalık	17 %34,7	9 %33,8	0,905
Kronik Kalp Hastalığı	19 %38,8	6 %22,2	0,142
Neoplastik Hastalık	11 %22,4	8 %29,6	0,489
Siroz	2 %4,1	0 % 0	0,536
Hipertansiyon	27 %55,1	11 %40,7	0,231
Koagülopati	13 %26,5	6 %22	0,678

Enfeksiyon gelişmeden önce uygulanan invaziv işlemler açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.(TABLO 13)

TABLO 13 :Hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv işlemler

	NON ÇİD N:49	ÇİD N:27	P
Reentübasyon	35 %67,3	17 %32,7	0,447
Trakeostomi	19 %38,8	13 %48,1	0,428
Açık yara	6 %12,2	5 %18,5	0,506
Dekübit ülseri	8 %16,3	15 %55,6	0,289
Tüp torakostomi	8 %16,3	8 %29,6	0,173
Protez	7 %14,3	2 %7,4	0,478
Santral venöz kateter	44 %89,8	24 %88,9	1
Arteriyel kateter	40 %81,6	19 %70,4	0,259
İdrar sondası	48 %98	26 %96,3	1
PEG	9 %18,4	3 %11,1	0,521
Nazogastrik tüp varlığı	48 %98	26 %96,3	1

ÇİD A.baumani üremesi olan hasta grubunda yatış boyunca%33,3 (9/27) TPN ile %77,8 (21/27) enteral beslenme solusyonlarıyla beslenmiştir TPN ya da enteral solusyon kullanımı açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (TABLO 14)

TABLO 14: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasındaki beslenme özellikleri

	NON ÇİD N:49	ÇİD N:27	P
Enteral Beslenme	34 %69,4	21 %77,8	0,434
TPN	19 %38,8	9 %33,3	0,638

ÇİD A.baumani üremesi en sık balgam kültüründe %65 (30/46) oranında saptanmıştır (TABLO 15).

TABLO 15: Hastalardan alınan kültürlerde A.baumannii üreme yerleri

	NON ÇİD N:49	ÇİD N:27
Balgam	24 %49	13 %48,1
Yara yeri	7 %14,3	2 %7,4
Kan	8 %16,3	4 %14,8
İdrar	1 %2	0 %0
Kateter	1 %2	2 %7,4
Balgam+kan	3 %6,1	1 %3,7
İdrar + kan	2 %4,1	0 %0
Yara + balgam	3 %6,1	1 %3,7
Balgam + kateter	0 %0	2% 7,4
İdrar + balgam	0 %0	1 %3,7
Yara+kan	0 %0	1 %3,7

ÇİD A.baumani üremesi olan hastalarda en sık pnömoni %81,5 (22/27) görülmektedir. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta kateter ilişkili enfeksiyon görülme sıklığındaki yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıdır.(p:0,037*)(TABLO 16)

TABLO 16: Hastalarda görülen a.baumannii ilişkili enfeksiyonlar

	NON ÇİD N:49	ÇİD N:27	P
Pnömoni	41 %83,7	22 %81,5	1
İntarabdominal enfeksiyon	19 %38,8	6 % 22,2	0,142
İdrar yolu enfeksiyonu	5 %10,2	3 %11,1	1
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	7 %14,3	3 %11,1	1
Septik şok	28 %57,1	16 %59,3	0,858
Kateter ilişkili enfeksiyon	2 %4,1	5 %18,5	0,037*

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

YBÜ’nde hastane enfeksiyonlarından sorumlu birçok patojen izole edilmektedir. Hastane enfeksiyonlarının türüne göre izole edilen patojenlerin sıklığı farklılık göstermektedir. Bu patojenlerde en önemli sorun antibiyotik direnci ve yıllar içinde bu direncin artmasıdır. YBÜ’lerde en sık görülen hastane enfeksiyonları ve oranları ünitelere göre değişiklik gösterir. Sıklıkla pnömoni, uriner sistem enfeksiyonları ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları görülmektedir (78). A. baumannii son yıllarda, başta pnömoniler olmak üzere hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. A. baumannii dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de taşıdıkları çok ilaca direnç nedeniyle YBÜ’lerde sorun oluşturmaktadır. Acinetobacter türleri beta- laktam, tetrasiklin, aminoglikozit ve florokinolon gibi farklı antibiyotik gruplarına karşı hızla direnç geliştirebilmektedir (79).

Acinetobacter türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonları son yıllarda daha sık bildirilmeye başlamıştır. A. Baumannii izolatları pnomoni, menenjit, bakteriyemi gibi ağır enfeksiyonlara neden olmakta, antibiyotiklere karşı çoğul direnç gösterip tedavide güçlükler yol açarak yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir (22). Artan tıbbi ve teknolojik imkanlara, antimikrobiyal tedavilere rağmen bakteriyemi mortalitesi oldukça yüksektir (80). Falagas ve arkadaşları ()'nın altı farklı eşleştirmeli vaka-kontrol çalışmasının ele alındığı derlemesinde A. baumannii enfeksiyonlarının mortalitesinin hastanede servislerde yatan olgularda %7.8-23, yoğun bakım ünitesinde yatanlarda ise %10- %43 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil olan hastaların %63,2 si (48/86) exitus olmuştur. ÇİD A.baumannii üremesi olan grupta mortalite %63 (17/27) ; ÇİD A.baumannii üremesi olan grupta mortalite %63,3 (31/49) dür.

Acinetobacter enfeksiyonlarında mortaliteye neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Grupper ve arkadaşları (81)'nin A. baumannii için atfedilen mortaliteyi araştırdıkları eşleştirmeli kohort çalışmasında ileri yaş anlamlı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Yetişkinlerde yapılan 10 yıllık dönem içinde görülen Acinetobacter bakteriyemisiyle ilgili bir çalışmada 65 yaş üzerinde olmak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (82). Çalışmamıza dahil olan hasta grubunun yaş ortalaması 61 dir. ÇİD A.baumannii üremesi olan grupta ortalama yaş 57 iken Non- ÇİD A.baumannii üremesi olan grupta ortalama yaş 62 dir.

A. baumannii bakteriyemisi hastanede ve yoğun bakımda yatış süresinin uzamasına yol açmakta, tanı amaçlı girişimler ve tedavi maliyetine bağlı olarak ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Blot ve arkadaşları (83) A. baumannii bakteriyemisi olan vaka grubunda yoğun bakımda yatış süresinin kontrol grubuna göre beş gün uzadığını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresinin uzamasının kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (27). Yoğun bakım ünitesinde yanık tanısıyla yatan A. baumannii bakteriyemili olgularda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise yoğun bakım ünitesinde yatış süresi anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (84). ÇİD-A. baumannii enfeksiyonu YBÜ'de yatan hastaların mortaliteleri veya hastaneden taburculukları ile ilgili önemli bir belirteçtir, bu hastaların taburculuk oranları düşüktür (85). Eberle ve ark.'nın (86,) Acinetobacter enfeksiyonu olan travma hastalarını inceledikleri çalışmalarında YBÜ'de kalış süresinin uzaması ile Acinetobacter enfeksiyonu gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ÇİD A.baumannii üremesi olan grupta median MVS 14 gün , median YBKS 19 gün ,median hastanede kalma

süresi 27 gündür. Non- ÇİD A.baumanii üremesi olan grupta median MVS 11 gün , median YBKS 18 gün ,median hastanede kalma süresi 30 gündür.

APACHE II skorlaması, yoğun bakımda yatan hastalarda prognozu gösteren önemli bir parametredir. Choi ve arkadaşları (87) tarafından yapılan Acinetobacter bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, mortalite %29 olarak saptanmış ve APACHE II skoru anlamlı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Blot ve arkadaşları (83) ise APACHE II skorunu ve yoğun bakımda kalış süresini baz aldıkları vaka kontrol çalışmasında yoğun bakıma alındıklarında ve kaldıkları süre içinde aynı risk altında olan hastalarda A. baumannii bakteriyemisinin atfedilen mortalitesini %7.8 olarak saptamıştır. Saptanan mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın, APACHE II skorları eşleştirilerek yapılan ve yüksek mortalite oranlarının gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (83). Hastanın YBÜ'ye kabulünde bakılan APACHE II skoru, hastalığın ciddiyetini gösterir ve uygulanan invazif prosedürlerle birlikte risk faktörü olduğu bilinmektedir.(88). Katsaragakis ve ark.'nın (89) cerrahi YBÜ'de yaptıkları 680 hastalı prospektif çalışmada A. baumannii enfeksiyonu olan hastaların mortalite ön belirleyicileri araştırılmıştır. Bu çalışmada APACHE II skorunun A. baumannii enfeksiyonuna bağlı mortaliteyi etkileyen ön belirleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir. Prates ve ark (90) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise YBÜ'de bir A. baumannii salgını olması halinde o sırada yatan hastaların mortalitelerine bakıldığında APACHE II skorunun bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Apache II skoru median değeri tüm hastalar göz önüne alındığında 24 tür. ÇİD A.baumanii üremesi olan grupta ortalama 24; Non-ÇİD A.baumanii üremesi olan grupta ortalama 25 tir. Çalışmamızda da her iki grupta da hastaların APACHE II skorlarından elde edilen beklenen mortaliteleri ile gerçekleşen mortalitelerinin birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür. ÇİD-A. baumannii ile kolonize 200 hastanın dahil edildiği, Jung ve ark. (9) tarafından yapılan başka bir çalışmada da APACHE II skorunun ÇİD-A. baumannii kolonizasyonunun enfeksiyona dönüşümünde risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Yüksek APACHE II skorlarından anlaşılacağı üzere kritik hastalar olmaları, takiplerinde invazif işlemlerin daha sık uygulanmasına neden olmuştur. Bizim çalışmamızda ÇİD A.baumannii ile enfekte olan grupta APACHE II skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların YBÜ'ye kabullerindeki uygulanan invazif işlemler hastalığın ciddiyeti ile ilgili fikir vermektedir. Arteriyel ve santral venöz kateterizasyon ihtiyacı olan hastaların YBÜ'de

kalış ve hospitalizasyon süreleri daha uzun olmaktadır. Jung ve ark. (9) YBÜ’de Acinetobacter kolonizasyonu olan hastalarda ÇİD-A. baumannii ile bakteriyemi gelişiminde rol alan risk faktörlerini inceledikleri çalışmada santral venöz kateterizasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacının ÇİD-A. Baumannii enfeksiyonunun gelişimi için risk faktörü olduklarını göstermişlerdir.Çalışmamızda ise hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle arteriyel ve santral venöz kateterizasyonun birlikte intravasküler girişimler olarak regresyon analizi yapıldığında risk faktörü olmadığı görüldü.Ancak daha fazla sayıda olguya sahip olsaydık invaziv girişimler açısından fark bulunabilirdi.

SONUÇ

Çoklu ilaca dirençli A.baumannii enfeksiyonlarında tedavi açısından ciddi problemlerle karşı karşıya bulunmaktayız. Klinik kullanıma giren veya girme umutları olan antibiyotiklerin son yıllarda oldukça azalması, yakın bir gelecekte uygun ve etkili bir tedavisi olmayabilecek olan bu çoğul antibiyotiğe dirençli izolatlar nedeniyle antibiyotik kullanım stratejilerinin ve enfeksiyon kontrolünün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (91).

Çoğul ilaç direncinin artan sıklıkta görülmesi, tedavi başarısızlıklarının önlenmesi için uygun antibiyotik tedavi seçimi kritik derecede önem taşımaktadır. Hastanede hastalar ile sağlık bakım sistemi arasındaki temasın derecesi, önceki antibiyotik tedavisi ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda bireye özgü, bakterinin doğrulandığı veya bu bakteriden kuşkulanan hastalarda tedavi kararını vermek daha doğru olacağı savunulmaktadır. Bu nedenle tüm hekimlerin, donanımlı enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği içerisinde kendi klinik ortamlarında dirençli organizmaların çeşitliliği, prevalansı, mikrobiyal özellikleri ve uygun tedavisi konusunda bilinçli olmaları önem taşımaktadır.

Dirençli organizmaların hastane ortamından topluma yayılmasıyla birlikte mevcut hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyon tanımlarını ortadan kaldırmaya doğru götürmektedir. Çoğul ilaç direncinin daha fazla görülmesi hekimleri, karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmaya sevk etmekte ve beraberinde yeni sorunlarla karşı karşıya bırakmaktadır Hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli kaynağını, birçok hastanenin sağlıklı koşulları sağlayamaması olduğunu düşünmekteyiz.

Başta yoğun bakım ünitelerinde görev alanlar olmak üzere tüm hastane personeline gerekli enfeksiyon kontrol eğitiminin verilmesi; hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası teması ve üniteler arası bakteri trafiğini azaltmasında katkı sağlayacağını görüşünderiz.

7.KAYNAKLAR

1. Lim S.M, R. Webb S. A. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance, *Anaesthesia*, 2005; 60: 887–902.
2. Leblebicioğlu H, Rosenthal V.D, Arıkan A, et. al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), *Journal of Hospital Infection*.2007; 65: 251-257
- 3.Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Ventilator ilişkili pnömoniler. *Klinik Dergisi* 1999; 12: 58-59.
4. Fournier, P.E. and H. Richet, The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*, 2006 ;42:692-699.
5. Traub, W.H. and M. Spohr, Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter* species (*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *genospecies 3*, and *genospecies 6*). *Antimicrob Agents Chemother*, 1989;33:1617-1619.
6. İnan D, Saba R, Yalçın A.N, et. al. Device-Associated Nosocomial Infection Rates in Turkish Medical-Surgical Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 343-348.
7. Paton RH, M.R., Hood J, Amyes SGB, ARI-1: Beta-lactamase mediate imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* *Int J Antimicrob Agents* 1993; 2: 81-88.
8. Mahgoub, S., J. Ahmed, and A.E. Glatt, Underlying characteristics of patients harboring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*, 2002. 30(7): p. 386-90
9. Jung JY, Park MS, Kim SE et. al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2010;10:228-38.
10. Çevik M.A, Yılmaz G.R, Erdiç F.S, et. al. Relationship between nosocomial infection and mortality in a neurology intensive care unit in Turkey. *Journal of Hospital Infection* .2005; 59: 324–330.

11. Bergogne-Berezin E, Towner K. J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9:148-165.
12. Allen Dm. *Acinetobacter* species. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2004; 6 :263-2635
13. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS et. al. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gramnegative rod,; *Manual of Clinical Microbiology*, 2003; 8: 750-751.
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et. al.. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Lippincott; 1997;5: 253-320.
15. Gaynes R, Edwards J.R, Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram- Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:848–854
16. Ferrara A.M. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents* .2006;27: 183–195
- 17 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et. al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-515
18. Gales A. C, R. Jones N, Forward K. R, et. al. Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Acinetobacter* and *S. maltophilia* in SENTRY, *CID* 2001;32 :104-113
19. Park D.R. The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care* June 2005 ;50-6 :742-765
20. Neely An, Maley Mp, Warden Gd.. Computer keyboards as reservoirs for *Acinetobacter baumannii* in a burn hospital. *Clin Infect Dis.*1999; **29**: 1358-1360
21. Fagon, J.Y., et al., Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 1993;**94**:281-288.
22. Cisneros J. M, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002; 8: 687-693
23. Valero, C., et al., *Acinetobacter* bacteraemia in a teaching hospital, 1989- 1998. *Eur J Intern Med*, 2001;12: 425-429.

24. Wei-feng S, Jian-ping J, Tu-huang M. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expression in *Acinetobacter baumannii*. Chinese Medical Journal 2005; 18:141-145.
25. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: clinical findings, risk and prognostic factors. Indian Journal of Medical Microbiology. 2006; 24:39-44
26. Chen, H.P., et al., Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. J Microbiol Immunol Infect.2005.;38:127-136.
27. Alp E, Ese D, Yildiz O et. al.. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital.Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2006; 38: 335-340.
28. Berk, S.L. and W.R. McCabe, Meningitis caused by *Acinetobacter calcoaceticus* var anitratus. A specific hazard in neurosurgical patients. Arch Neurol, 1998;38: 95-98.
29. Siegman-Igra, S. Bar-Yosef, A. Gorea. et al. Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. Clin Infect Dis, 1993;17: 843-849.
30. Gospodarek E, Krasnicki K, Ziolkowski G, Kasprzak H, Beuth W. Cerebrospinal meningitis with the presence of *Acinetobacter* spp. Med Sci Monit, 2000; 6:50-54.
- 31 Rosenthal V.D, Guzmán S, Crnich C. Device-Associated Nosocomial Infection Rates In Intensive Care Units Of Argentina. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25: 251-255
32. Pedraza, F., et al., [A urinary outbreak of *Acinetobacter baumanii* in a spinal cord injury unit]. An Med Interna, 1993;10: 55-58.
33. McDonald, L.C., S.N. Banerjee, and W.R. Jarvis et. al. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. Clin Infect Dis, 1999;29: 1133-1137.
34. Gradon, J.D., E.K. Chapnick, and L.I. Lutwick, Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. Clin Infect Dis, 1992;14:1145-1148.
35. Smego, R.A., Jr., Endemic nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus* bacteremia. Clinical significance, treatment, and prognosis. Arch Intern Med, 1985;145: 2174-2179.
36. K.J. Towner, E.B., C.A. Fewson, The Biology of *Acinetobacter*. Factors Influencing The Virulance of *Acinetobacter*, ed. R.M. Avril J. 1991;77-82.
37. Obana, Y., Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*: analysis of experimental infection in mice. Microbiol Immunol, 1986;30:645- 657.

38. Echenique, J.R., et al., Characterization of a high-affinity iron transport system in *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol*, 1992;174:7670-7679.
39. Peacock, J.E., Jr., et al., Nosocomial respiratory tract colonization and infection with aminoglycoside-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus*: epidemiologic characteristics and clinical significance. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1988;9: 302-308.
- 40 Parvez F.M., Jarvis W.R. Nosocomial infections in the nursery. *Semin Pediatr Infect Dis* 1999;10:119–2941. Villegas Mv,. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:284-295.
42. Houang Et, Sormunen Rt, Lai L, et. al. Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter lwoffii* *J Clin Pathol*. 1998;51:786-788.
43. Jawad A, Seifert H, Snelling Am, Heritage J, Hawkey Pm.. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1938-1941.
44. Munoz-Price Ls, Weinstein Ra. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358:1271-1281
45. Chu Yw, Leung Cm, Houang Et, et. al. Skin carriage of *acinetobacters* in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:2962-2967
46. Kaya O, Ünal B. *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu hastane infeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi*. 2000;14: 565-567.
47. Coelho, J., et al., Multiresistant *acinetobacter* in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect*, 2004;58:167-169.
48. Bayat A, Shaaban H, Dodgsonb A et. al. Implications for Burns Unit design following outbreak of multi-resistant *Acinetobacter* infection in ICU and Burns Unit. *Burns*.2003;29: 303–306
49. Zeana C, Elaine Larson E, Sahni J, Bayuga et. al. The Epidemiology of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Does The Community Represent a Reservoir? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:275-279.
50. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, et. al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: Risk factors for acquisition and management, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23: 261-267
51. Catalano, M., et al., Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect*, 1999;42:27-35.

52. Zeana, C., et al., The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003;24:275-279.
53. Joly-Guillou, M.L., Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*, 2005;11:868-873.
54. Beck-Sague, C.M., et al., Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol*, 1990;132:723- 733.
55. Tilley, P.A. and F.J. Roberts, Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis*, 1994;18:896-900.
56. Anstey, N.M., et al., Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol*, 2002; 40:685-686.
57. Clark N.M, Patterson J, Lynch J.P. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. Lippincott Williams & Wilkins. 2003; 9:413-423
58. Levin AS, M.C., Sinto SI, Sader HS, et. al. An outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in São Paulo, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996; 17: 366-368.
59. Corbella X, Montero A, Pujol M, et. al. Emergence and Rapid Spread of Carbapenem Resistance during a Large and Sustained Hospital Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2000;11:4086–4095
60. Lanbaran N.S. Nazokomiyal *Acinetobacter baumannii* Kökenlerinde Antibiyotik Direnci ve Antimikrobiyal Sinerjizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Edirne (2001).
61. Obara, M. and T. Nakae, Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotic in *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother*, 1991;28: 791-800.
62. Sato, K. and T. Nakae, Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*, 1991;28:35-45.
63. Gribun, A., et al., Molecular and structural characterization of the HMP-AB gene encoding a pore-forming protein from a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Curr Microbiol*, 2003;47: 434-443.
64. Nikaido, H., Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003;67: 593-656.

65. Siroy, A., et al., Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;49: 4876-4883.
66. Vila, J., S. Marti, and J. Sanchez-Cespedes, Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2007;59:1210-1215.
67. Gehrlein, M., et al., Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. *Chemotherapy*, 1991; 37: 405-412.
68. Bou, G. and J. Martinez-Beltran, Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000;44:428-432.
69. Heritier, C., L. Poirel, and P. Nordmann, Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*, 2006;12:123-130.
70. Zarrilli, R., et al., Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol*, 2004;42:946-953.
71. Del Mar Tomas, M., et al., Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect*, 2005;11:540-546.
72. Donald, H.M., et al., Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000;42: 196-199.
73. Walsh, T.R., et al., Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*, 2005;18:306-325.
74. Agersøl Y, Guardabassi L. Identification of Tet 39, a novel class of tetracycline resistance determinant in *Acinetobacter* spp. of environmental and clinical origin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* .2005;55:566-569
75. Murray, C.K. and D.R. Hoshpenthal, Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis*, 2005;18:502-506.
76. Paul C. Schreckenberger, M.I.D., Dannie G.Hollis, P. Murray. Vol. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. *Manual of Clinical Microbiology*.2003;41:1794-1797
77. Rahal, J.J., Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*, 2006;43:95-99.

78. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, et. al. Epidemiology of intensive care acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1192-1197.
79. Garnacho-Montero J and Amaya- Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-339.
80. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications, *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 117–119.
81. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T et. al. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 293-298.
82. Poutanen SM, Louie M, Simor AE. Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16: 737-740.
83. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 471-475.
84. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a casecontrol study of adult burn patients. *Clin Infect Dis.* 1999;28: 59-66.
85. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, et. al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infect Dis* 2010;10:196-204.
86. Eberle B, Schnuriger B, Putty B, Barmparas G, Kobayashi L, Inaba K, et al. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: A matched cohort study. *Crit Care Med* 2010;38:2133-8.
87. Choi JY, Park YS, Kim CO, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J.* 2005; 35:599-603.
88. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL et. al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis* 2010;14:764-769.
89. Katsaragakis S, Markogiannakis H, Samara E et. al. Predictors of mortality of *Acinetobacter baumannii* infections: A 2-year prospective study in a Greek surgical intensive care unit. *Am J Infect Control* 2010;38:631-635.
90. Prates CG, Martins AF, Superti SV et. al. Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem- resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol Infect* 2011;139:411-418.

91. Akalın H. Yogun bakım ünitelerinde P. aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor olan gram negatif bakteriler, Hastane Enfeksiyonları Dergisi.1999; 3: 202- 211

8. ÖZET

Amaç: En önemli nozokomiyal patojen olarak kabul edilen Acinetobacter baumannii, çoklu ilaç direnci nedeniyle son yıllarda yeniden önem kazanan enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. Hastane ortamında yaygın olarak bulunan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olan A.baumannii, giderek artan ilaç direnci nedeniyle tedavi açısından ciddi sorunlara yol açmaktadır. Günümüzde hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sık rastlanan bir etken olan çok ilaca dirençli Acinetobacter baumannii (ÇİD-A. baumannii) artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada cerrahi yoğun bakım hastalarında ÇİD-A. baumannii enfeksiyonu için ön belirleyicilerin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Ocak 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında anestezi yoğun bakım ünitesinde acinetobacter baumannii enfeksiyonu gelişen hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Her iki grupta yer alan hastaların yaş, cinsiyet, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (Apache II) skoru, yandaş hastalıkları, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, ameliyat olup olmadıkları, hospitalizasyon ve YBÜ’de kalış süreleri kaydedildi. Her iki grupta yer alan hastalarda yoğun bakıma kabullerinde mekanik ventilatör ihtiyaçları ve uygulanan invazif işlemler (entübasyon ve arteriyel, santral venöz ve üriner kateterizasyonlar) ile renal replasman tedavi ihtiyacı kaydedildi. Kolistin dışında birden fazla antibiyotik grubuna hassas olmayan Acinetobacter suşları, çoklu antibiyotik dirençli Acinetobacter olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 76 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların %35 ‘inde (27/76) ÇİD A.baumani üremesi gözlenmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların %67 si (51/76) postoperatif hastalardır. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta median MVS 14 gün , median YBKS 19 gün ,median hastanede kalma süresi 27 gündür. Non- ÇİD A.baumani üremesi olan grupta median MVS 11 gün , median YBKS 18 gün ,median hastanede kalma süresi 30 gündür. Apache II skoru median değeri tüm hastalar göz önüne alındığında 24 tür. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 24; Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta ortalama 25 tir .Non-ÇİD A.baumani üremesi olan grupta, devrolma öncesi tanısı konmuş hastalıklar arasında ilk sırayı %55,1 (27/49) ile hipertansiyon almaktadır. Diyabetes mellitus tanısı olanlarda daha yüksek oranda Non-ÇİD A.baumani üremesi görülmesi ; ÇİD A.baumani üremesi olanlara göre istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,047*).

ÇİD A.baumani üremesi olan hasta grubunda yatış boyunca %33,3 (9/27) TPN ile %77,8 (21/27) enteral beslenme solüsyonlarıyla beslenmiştir TPN ya da enteral solüsyon kullanımı açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ÇİD A.baumani üremesi olan grupta kateter ilişkili enfeksiyon görülme sıklığındaki yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıdır.(p:0,037*)

Sonuç: Bu retrospektif analizin bulguları cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarında yüksek APACHE II skorunun ÇİD-A. baumannii enfeksiyonu için ön belirleyici olduğunu; diyabetik hastalarda ise çoklu ilaç dirençli a.baumannii enfeksiyonu gelişiminin daha az olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç dirençli Acinetobacter enfeksiyonu, hastane kökenli enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi.