

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HASTANEMİZDE YATAN HASTALARDA GÖRÜLEN
***ACINETOBACTER* KAN AKIMI ENFEKSİYONU İÇİN**
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK
SONUÇLARI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Faruk EKİNCİ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HASTANEMİZDE YATAN HASTALARDA GÖRÜLEN
***ACINETOBACTER* KAN AKIMI ENFEKSİYONU İÇİN**
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE KLİNİK
SONUÇLARI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Faruk EKİNCİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. İlker Devrim

Uzm. Dr. İlker Günay

İZMİR-2012

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen her aşamada verdikleri destek için tez danışmanlarım Doç. Dr. İlker DEVRİM ve Uzm. Dr. İlker GÜNAY başta olmak üzere hastanemiz başhekimi Prof. Dr. Nurettin ÜNAL'a, Klinik Şefi Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Klinik Şefi Doç. Dr. Canan VERGİN'e, Klinik Şefi Uzm. Dr. Aysel ÖZTÜRK'e, Klinik Şefi Prof. Dr. Vedide TAVLI'ya, Klinik Şefi Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER'e, Klinik Şefi Doç. Dr. Demet CAN'a, Klinik Şefi Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na, Klinik Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Timur MEŞE'ye, Klinik Şef Yardımcısı Doç. Dr. Ayca ÜNALP'e, Klinik Şef Yardımcısı Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Klinik Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Başasistan Uzm. Dr. Hasan AĞIN'a, Başasistan Uzm. Dr. Özgür OLUKMAN'a, Başasistan Uzm. Dr. Hurşit APA'ya, Başasistan Uzm. Dr. Pamir GÜLEZ'e, Başasistan Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Başasistan Uzm. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Başasistan Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, emekli olan hocamız Klinik Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Ertan KAYSERİLİ'ye, bu zorlu süreci birlikte tamamladığım bütün asistan arkadaşlarıma, bana verdikleri emek ve destek için tüm aileme ve bu zorlu süreçte her zaman yanımda bana destek olan eşim Dr. Miray KIŞLA EKİNCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

EKİNCİ F, Hastanemizde Yatan Hastalarda Görülen *Acinetobacter* Kan Akımı Enfeksiyonu İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Klinik Sonuçları, Antibiyotik Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İzmir, 2012

Acinetobacter bakteriyemisi ise özellikler hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) görülen, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bir nozokomiyal enfeksiyon türüdür. Hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesi ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi son yıllarda *Acinetobacter*'in hastane kaynaklı bir patojen olarak tüm dünyada önemini artırmıştır. Son yıllarda bildirilen geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları bu ajanın yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde oldukça büyük zorluklara yol açmaktadır. Bu çalışma ile Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2011 yılları arasında yatan ve *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan hastalarda bakteriyemi ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri ile izolatların antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasına *Acinetobacter* bakteriyemisi olan 35 hasta ile kan kültüründe üremesi olmayan 70 kontrol hastası dahil edilmiştir. Bakteriyemi saptanan hastalarda en sık görülen *Acinetobacter* türü %68,5 ile *A. baumannii* olmuştur. Üreme olan hastaların yarıya yakın bir kısmının (%45,7) YBÜ'de yatmakta olduğu gözlenmiştir. *Acinetobacter* türlerinin en dirençli olduğu antibiyotiklerin ampicilin ve 3. kuşak sefalosporinler, en duyarlı oldukları antibiyotiklerin ise aminoglikozid grubu antibiyotikler olduğu belirlenmiştir. Üreme olan grupta hastanede toplam yatış süresi üreme olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Santral venöz kateter uygulaması, nazogastrik tüp uygulaması, uzamış hospitalizasyon, altta yatan nörometabolik hastalık üreme ile ilişkili olabilecek faktörler olarak saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili saptanan faktörler ise erkek cinsiyet, üreme öncesi glikopeptit grubu antibiyotik kullanma, üreme öncesi karbapenem grubu antibiyotik kullanma, mekanik ventilasyon uygulanması ve izolatın gentamisin direnci olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter*, bakteriyemi, risk faktörleri, mortalite

ABSTRACT

EKINCI F, Determining The Risk Factors and The Antimicrobial Susceptibilities of the Isolates in Patients With *Acinetobacter* Bacteremia in Our Hospital and The Clinical Results, Dr. Behçet Uz Childrens Hospital, Thesis of Pediatrics, İzmir, 2012

Acinetobacter bacteremia is a serious nosocomial infection associated with high morbidity and mortality especially in intensive care units (ICUs). The pathogen is generally referred to have nosocomial origin since it can live for a long time in hospital environment and possess an easy transmission feature among patients' property. The high ratios of antibiotic resistance to wide spectrum antibiotics makes it harder for the clinicians to treat the infections caused by *Acinetobacter* species. This study is designed to investigate the risk factors and mortality associated with *Acinetobacter* bacteremia among the patients hospitalized in Dr. Behçet Uz Childrens Hospital during 2005-2011. Antimicrobial susceptibilities of the strains isolated from these patients were also investigated. 35 patients with *Acinetobacter* bacteremia and 70 control patients without bacteremia were included in this retrospective case-control study. The most common species isolated was *A. baumannii* (68,5%). Nearly half of the patients with bacteremia were found to be hospitalized in ICUs of our hospital (45,7%). The resistance against ampicilin and 3rd generation cephalosporins were higher whereas the most of the isolates were susceptible to aminoglycosides. The length of stay in hospital was statistically higher in patients with bacteremia than the patients without bacteremia. The analysis indicate that risk factors of *Acinetobacter* bacteremia are having central venous catheter, nasogastric tube, long length of stay and neurometabolic diseases as an underlying disease. Risk factors of mortality in *Acinetobacter* bacteremia are male gender, use of glycopeptide antibiotics, use of carbapenems, mechanical ventilation and the gentamicin resistance of the isolate.

Keywords: : *Acinetobacter*, bacteremia, risk factors, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Genel Mikrobiyolojik Özellikler	4
2.2 Taksonomi ve Tarihçe	5
2.3 Patojenite ve Virölans Faktörleri	9
2.3.1. Lipopolisakkarit kapsül (LPS) ve endotoksin	9
2.3.2. Adezinler ve fimbria	9
2.3.3. Hidrofobik yapı	10
2.3.4. Mitokondrial porinler ve dış membran proteinleri	10
2.3.5. Enzimatik aktivite	10
2.3.6. Sideroforlar	10
2.3.7. Quorum Sensing mekanizması	11
2.4 Tiplendirme Yöntemleri	11
2.5 Doğal Ortamlar	12
2.6 Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	15
2.6.1 Beta laktam direnci	15
2.6.2 Aminoglikozid direnci	17
2.6.3 Kinolon direnci	17
2.6.4 Tetrasiklin direnci	18
2.6.5 Diğer antibiyotik direnç mekanizmaları	18
2.7 <i>Acinetobacter</i> Türlerine Bağlı Oluşan Enfeksiyonlar	18
2.7.1 Hastane kaynaklı pnömoni	18
2.7.2 Toplum kaynaklı pnömoni	19
2.7.3 Kan akımı enfeksiyonu	19
2.7.4 Menenjit	20

2.7.5 Üriner sistem enfeksiyonları	20
2.7.6 Savaş yaralanmaları ve yanık sonrası cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları	21
2.7.7 Diğer enfeksiyonlar	21
2.8 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarının Patogenezi ve Risk Faktörleri	21
2.9 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	23
2.10 <i>Acinetobacter</i> Bakteriyemisinin Tanımı	24
2.11 <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonu Tedavi Stratejileri	25
2.11.1 Sulbaktam	25
2.11.2 Polimiksinler	25
2.11.3 Aminoglikozidler	26
2.11.4 Florokinolonlar	26
2.11.5 Karbapenemler	26
2.11.6 Tigesiklin	26
2.11.7 Kombinasyon tedavisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Hastane Servisi ve Bilgi Toplama	28
3.2 Mikrobiyoloji	29
3.3 Tanımlar	29
3.4 İstatistikler	30
3.5 Etik Kurul Onayı	30
4.BULGULAR	31
4.1 Hastanemizdeki Kan Kültürlerinde <i>Acinetobacter</i> 'in Yeri	31
4.2 Bakteriyemiye Yol Açan <i>Acinetobacter</i> Türleri ve Antibiyotiklere Karşı Direnç Özellikleri	34
4.3 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	36
4.4 <i>Acinetobacter</i> Bakteriyemisine Sebep Olabilecek Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	39
4.5 Üreme Olan Hastalarda Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörleri	44
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7.KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri

AKS: *Acinetobacter* Kökenli Sefalosporinazlar

APACHİ: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

ÇAD: Çoklu Antibiyotik Direnci

DİC: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

DMP: Dış Membran Proteini

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSBL: Dar Spektrumlu Beta Laktamazlar

GSBL: Geniş Spektrumlu Beta Laktamazlar

HİV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

İL: İnterlökin

LPS: Lipopolisakkarit

MBL: Metallo Beta-laktamazlar

µm: Mikrometre

mm: Milimetre

OXA: Serin oxacillinaz

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SAM: Sulbaktam-Ampisilin

TMP/SMX: Trimetoprim Sulfometeksazol

TNF: Tümör Nekrotize Edici Faktör

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.1 Üremelerin mevsimlere göre dağılımı

Şekil 4.1.2 Yıllara göre *Acinetobacter* üreme sayıları

Şekil 4.2.1 Bakteriyemiye yol açan *Acinetobacter* türlerinin dağılımı

Şekil 4.2.2 *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık durumu



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.1 Sık saptanan *Acinetobacter* türlerinin ayırımında kullanılan temel özellikler

Tablo 2.2.1 *Acinetobacter* cinsi bakterilerin genomik tür ve suşları

Tablo 2.4.1 *Acinetobacter* türlerinin tiplendirilmesinde kullanılan yöntemler

Tablo 2.5.1 *Acinetobacter* salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar

Tablo 2.6.1 *Acinetobacter* membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller

Tablo 2.8.1 *Acinetobacter* enfeksiyonlarında risk faktörleri

Tablo 2.9.1 Sağlık merkezlerinde *Acinetobacter* salgınlarının tespit edildiği yerler

Tablo 4.1.1 Hastanemizdeki kan kültürlerinde gram negatif üremeler (2005-2011)

Tablo 4.1.2 Yoğun bakımdaki kan kültürlerinde gram negatif üremeler (2005-2011)

Tablo 4.2.1 Bakteriyemiye yol açan *Acinetobacter* türlerinin dağılımı

Tablo 4.2.2 *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu

Tablo 4.3.1 *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastaların yattıkları servisler

Tablo 4.3.2 *Acinetobacter*'e bağlı enfeksiyon türleri

Tablo 4.3.3 *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan olgularda altta yatan hastalıklar ve klinik özellikler

Tablo 4.3.4 Hastalarda üremenin tespit edildiği gün ve toplam yatış süreleri

Tablo 4.4.1 Üreme olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.4.2 Üreme olan grup ile üreme olmayan grupta toplam yatış süreleri

Tablo 4.4.3 Hastaların yattıkları servise göre sınıflandırılması

Tablo 4.4.4 Hastaların son 1 senede hastaneye yatış öyküsü açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.4.5 Hastaların altta yatan hastalıkları

Tablo 4.4.6 Hastaların mortalite oranları

Tablo 4.4.7 Hastaların beslenme özellikleri

Tablo 4.4.8 Hastalara uygulanan invaziv işlemler

Tablo 4.4.9 Hastaların kullandıkları antibiyotikler

Tablo 4.5.1 Acinetobacter bakteriyemisi olan hastalarda cinsiyet-mortalite ve yaş-mortalite ilişkisi

Tablo 4.5.2 Bir yaşından küçük ve büyük hastalarda mortalite oranları

Tablo 4.5.3 Üç aydan küçük ve büyük hastalarda mortalite oranları

Tablo 4.5.4 Bakteriyemiye sebep olan türlerin mortalite oranları

Tablo 4.5.5 Altta yatan kronik hastalıklar ve mortalite oranları arasındaki ilişki

Tablo 4.5.6 Beslenme ve mortalite oranları

Tablo 4.5.7 Uygulanan invaziv işlemler ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 4.5.8 Üreme öncesi kullanılan antibiyotiklerle mortalite arasındaki ilişki

Tablo 4.5.9 Gentamisin direnci ve mortalite

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter; çok çeşitli ortamlarda bulunabilen, kuru ortamlara dayanıklı, hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. Hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesi ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *Acinetobacter*'in hastane kaynaklı bir patojen olarak önemi tüm dünyada artmıştır (1). *Acinetobacter* türleri esas olarak akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku veya cerrahi alan enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Sekonder menenjit, septisemi ve endokardite de neden olduğu bilinmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu en sık hastane kaynaklı enfeksiyon ise ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemidir (2).

Acinetobacter türlerinin en dikkat çeken özelliklerinden birisi major antibiyotik gruplarına karşı çoklu direnç geliştirme mekanizmalarına sahip olma yetenekleridir. Günümüzde *Acinetobacter* türleri, geniş spektrumlu beta laktamlar (3. kuşak sefalosporinler, karboksipenisilinler, karbapenemler), aminoglikozidler ve kinolonlar da dahil olmak üzere hemen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir. *Acinetobacter* türlerinde son yıllarda artış gösteren bu antibiyotik direnci özellikle yoğun bakım ünitelerinde ağırlıklı olmak üzere hastanede yatan hastaların morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede arttırmıştır. Özellikle son yıllarda bütün antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* türleri bildirilmektedir ve bu durum önemli bir halk sağlığı problemi olarak tüm dünyanın ilgisini çekmeye başlamıştır. Çoklu ilaç direncinin gelişmesinde hareketli genetik elemanlar olan plazmidler, integrinler ve transposonlar rol oynamaktadır. Hareketli genetik yapıların yanı sıra sık gözlenen doğal transformasyonların da direnç gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (3). Karbapenemler, bakteri tarafından üretilen beta laktamaz enzimlerinin hidrolizine karşı stabil olmaları nedeniyle dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olmuştur (4). Ancak son yıllarda karbapenemlere karşı da giderek artan bir direnç sorunu ortaya çıkmaya başlamıştır (5,6). *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direnci 1998'de %0 ilen 2006'da %55 olarak bildirilmektedir (7). Antibiyotik direnç sorunları nedeniyle bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kombine antibiyotik tedavileri gerekmektedir (8).

Acinetobacter bakteriyemisi, kontrolü ve tedavisi zor bir enfeksiyon türüdür. Bakteriyemi; hastanede kalış süresinin uzaması, mortalite ve morbiditenin artması,

tedavi süresinin uzaması gibi sorunları da beraberinde getirir. İnsidansı merkezden merkeze farklılık göstermektedir. *Acinetobacter* bakteriyemisi, en sık yoğun bakımda yatan hastalarda invazif işlemler sonrası fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Mekanik ventilasyon ve vasküler kateterler en sık bakteriyemi kaynağıdır. *Acinetobacter* türleri, tek patojen olarak veya birden çok etkenle beraber bakteriyemiye yol açabilir. Daha önce *Acinetobacter* kolonizasyon ve enfeksiyon risk faktörlerine yönelik yapılan çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak, hastane ve YBÜ’de uzamış yatış süresi, daha önceden yoğun bakım ve hastane yatış hikayesi, parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin), invazif girişimler (santral venöz kateter takılması, mekanik ventilasyon, cerrahi girişim), immünsupresyon tespit edilmiştir (9-10).

Acinetobacter enfeksiyonları için en riskli hedef grup kronik hastalığı bulunan ağır hastalardır. Özellikle cilt bütünlüğü bozulmuş yanık hastaları, invaziv prosedür uygulanan hastalar ve mekanik ventilatöre bağlı olan hastalar ciddi risk altındadır. Bu tür hastalar daha çok hastanelerin yoğun bakım ünitelerine yatırıldığından *Acinetobacter* özellikle son yıllarda yoğun bakım üniteleri ile ilgilenen sağlık çalışanları için giderek artan sıklıkta sorun olmaya devam etmektedir (1).

Mikroorganizma solunum yolu, orofarinks, deri, üriner sistem ve gastrointestinal sistemde kolonize olmaktadır. Sıklıkla solunum yolu mukozasında kolonize olan mikroorganizma, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni ve sepsise yol açmaktadır (1-11). *Acinetobacter* spp. sıklıkla pnömoni, kan akımı enfeksiyonu, yara enfeksiyonuna, nadiren menenjit, endokardit, üriner sistem enfeksiyonu, toplum kaynaklı pnömoni, implant ilişkili enfeksiyon ve kolanjite yol açmaktadır (12). Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Surveyans (NNIS) verilerine göre; pnömonilerin %6.9, kan akımı enfeksiyonlarının %2.4, yara enfeksiyonlarının %2.1, üriner sistem enfeksiyonlarının %1.6’sında etken patojendir (13).

Acinetobacter enfeksiyonlarında mortalite hızları çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte %5 ile %54 arasında, hastanın yattığı servise ve patojenin virulansına bağlı olarak değişim göstermektedir. Poutanen ve arkadaşlarının 1997 yılında erişkinlerde yaptığı çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite %7.8 olarak saptanmıştır (14).

Acinetobacter türlerinin en dikkat çeken özellikleri salgın yapma eğilimleridir. Kuru ortamlara dirençli olması ve çoğul antibiyotik direncinin gözlenmesi, salgınlara yol açan en önemli özellikleridir. İnsan derisinin normal florasında bulunması, tıbbi cihazlarda ve hastane ortamında kolay kolonize olabilmesi salgınlara yayılmasını kolaylaştırırken, kontrolünü zorlaştıran etkenlerdir. Enfekte veya kolonize bireylerin servisler arasındaki nakli, birden çok serviste görülen salgıların ana nedenidir (15).

Acinetobacter'in özellikle dirençli türlerinde, tedavi seçeneğinin az olması, kolonizasyonun genelde invaziv enfeksiyona öncülük etmesi, sıklıkla salgınlara neden olması, salgınlara önlenmesinin zor ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile hastanelerde *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlem alınması büyük önem taşımaktadır. Antibiyotik direnç oranları hastaneden hastaneye farklılık göstermektedir. Bu nedenle tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek için her hastanede lokal sürveyans ile sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi gerekmektedir. Hastanemizde, *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal duyarlılıklar önceden rapor edilmiştir ancak sistematik bir değerlendirme henüz yapılmamıştır.

Bu çalışmada Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde; yatan hasta servisleri ve yoğun bakımlarda görülen *Acinetobacter* bakteriyemisinde hastaların epidemiyolojik, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek; enfeksiyon ile ilişkili risk faktörlerini saptamak ve bu risk faktörleri dikkate alınarak kontrole yönelik yeni stratejiler belirlenmesine olanak sağlamak, mortalite ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemek, hastanemizde görülen *Acinetobacter* bakteriyemisine yol açan izolatların antibiyotik duyarlılıklarını ve direnç durumunu saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genel Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter türleri; gram negatif, zorunlu aerob, sporsuz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketsiz ve non-fermantatif kokobasillerdir. *Acinetobacter* türlerinin özellikle pozitif kan kültürleri ile hazırlanan direkt yaymalarda bazen gram pozitif kok görünümünde olabileceği ve bu nedenle mikrobiyologların bunu daha dikkatli değerlendirmesi gerektiği bilinmektedir.

Normal laboratuvar ortamında 20-37°C'da ürerler fakat optimum üreme sıcaklıkları 33-35°C'dur. Antibiyotik içeren katı besiyerlerinde ve sıvı besiyerlerinde erken üreme fazında çoğunlukla basil formunda bulunurlarken seçici olmayan agarda sabit üreme fazında kokobasil formunda görülürler. Bakteriler 1.0- 1.5 µm X 1.5- 2.5 µm boyutlarındadır. Oksidaz, DNaz ve indol negatif, katalaz pozitifdir. Birçok türü nitratları nitritlere indirgeyemez (16).

İnsan kaynaklı olan *Acinetobacter* türleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sık kullanılan seçici olmayan katı besiyerlerinde 35-37°C' da kolayca üreyebilirler. Kanlı agardaki kolonileri 24 saat sonunda 2-3 mm çapına ulaşır ve bazı türleri hemolitik özellikler gösterir. MacConkey agarda ve Eozin Metilen Blue agarda laktoz negatif koloniler oluştururlar. Enterobakterlerden daha küçük, düzgün, opak, pigmentsiz, bazen mukoid görünümde gri-beyaz renkli S tipi koloniler meydana getirirler. Birçok suş MacConkey agarda renksiz veya hafif pembe renkte koloniler oluşturur. Bazı suşlar daha zor ürer, kanlı agarda ortası delik görünümde koloniler meydana gelir. Bu koloniler sıvı besiyerinde üreyemezler. Glukozu okside eden belli bazı *Acinetobacter* türleri tirozin içeren kalp infüzyon agarda veya glukoz eklenmiş kanlı agarda kahverengi renk değişimine neden olmaktadır. Bu fenomen MacConkey ve Mueller-Hinton besiyerlerinde de gözlenmiştir. Klinik örneklerden izole etmek için seçici-ayırıcı besiyerleri geliştirilmiştir. Safra tuzları, şeker ve bromkrezol moru içeren Herelea agar, Holton's agar ve Leeds *Acinetobacter* Medium (LAM) bu amaçla kullanılabilir. Bakterileri dışkı gibi kontamine klinik örneklerden ya da çevredeki kaynaklardan; asetat veya başka uygun karbon kaynakları ile zenginleştirilmiş, nitrojen kaynağı olarak amonyum veya nitrat tuzları içeren, pH 5.5-6.0 olan sıvı mineral besiyerine inoküle ederek izole etmek mümkündür (4, 17).

Bu belirtilen üreme özellikleri ve biyokimyasal testlerle *Acinetobacter* cinsi içerisinde tür ayrımı yapılabilir. Bu ayrım için kullanılan belli başlı testler glukoz oksidatif etki, laktoza oksidatif etki, 44°C’da üreyebilme yeteneği ve hemoliz özellikleridir (18). Örneğin diğer türler daha çok 35-37°C’da ürerken 44°C’da üreyebilme yeteneği *Acinetobacter baumannii*’nin karakteristik bir özelliğidir. Diğer *Acinetobacter* türleri daha küçük koloniler oluşturmalarına rağmen *A.baumannii complex* türleri *Enterobacteriaceae* türlerinin 1.5-3 mm’lik kolonilerini andıran daha büyük çapta koloniler oluştururlar. *A.haemolyticus* ve diğer bazı isimlendirilmeyen türler (*Acinetobacter genomic tür 6, 13BJ, 14BJ, 15BJ, 16, 17*) kanlı agarda hemoliz yaparken *A. calcoaceticus*- *A. baumannii complex* türlerinde bu özellik görülmez.

Klinik izolatlar arasında en sık izole edilen 4 *Acinetobacter* türünün özellikleri Tablo-2.1.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.1 Sık saptanan *Acinetobacter* türlerinin ayırımında kullanılan temel özellikler

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

2.2 Taksonomi ve Tarihçe

Acinetobacter türleri ilk kez 20. yüzyılın başlarında, 1911 yılında Hollanda’lı bir mikrobiyolog olan Beijerinck tarafından kalsiyum asetat içeren bir besiyeri kullanılarak topraktan izole edilmiş ve o dönemde *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir (19). İlerleyen yıllarda benzer mikroorganizmalar tanımlanmaya devam edilmiş ve bu bakteriler günümüze kadar 15’in üzerinde farklı isimle anılmıştır. Bu isimlerin bazıları; *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Neisseria winogradskyi*, *B5W*, *Cytophaga*, *Achromobacter anitratus* ve *Achromobacter mucosus*’tur. *Acinetobacter* adı ise ilk kez 1954 yılında

Brisou ve Prévot tarafından *Achromobacter* türleri arasında gösterilen bu hareketsiz mikroorganizmaları hareketli olanlardan ayırt etmek için önerilmiştir (20). Bu önerinin kabul edilmesi 1960'lı yılların sonlarına doğru olmuştur. Baumann ve ark. 1968 yılında kapsamlı bir çalışma yayınlayarak oksidaz negatif olan ve *Moraxella* türü içinde gösterilen bu mikroorganizmaların aslında farklı bir tür olduğunu savunmuşlar ve bu yeni cinse *Acinetobacter* adını önermişlerdir (21). 1974 yılında yayınlanan "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" adlı kitapta *Acinetobacter* adı resmi olarak kabul edilmiştir. Her ne kadar o döneme kadar yapılan analizler bu yeni cins içinde farklı türler olduğunu göstermiş olsa da o zamanın koşullarında farklı türlerin birbirinden ayırt edilmesi mümkün olmamış ve *Acinetobacter* grubu tek tür olarak *Acinetobacter calcoaceticus*'tan oluşmuştur (22).

1980 yılına gelindiğinde ise glukozu asidifiye eden tür *A. calcoaceticus*, glukozu asidifiye etmeyen tür ise *A. Iwoffii* olarak isimlendirilmiş ve böylelikle *Acinetobacter* cinsi bakteriler 2 türe ayrılmıştır. Bu iki tür "Approved Lists of Bacterial Names"te yayınlanmıştır (23). Bundan sonra ise *Acinetobacter* ile ilgili çalışmalar devam etmiştir. Bu mikroroganizma ile ilgili yapılan çalışmalardan belki de en önemlisi 1986 yılında Bouvet ve Grimont'un yaptığı çalışmadır. Bouvet ve Grimont DNA-DNA hibridizasyon yöntemiyle 12 tür (genomic species, genomospecies, genomotür) belirlemişler, bunlardan 6 tanesine özel isim vermişler, 6 tanesini ise sayı vererek isimlendirmişlerdir. Özel isim verilen türler *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, ve *A. Iwoffii*'dir (24). Bu çalışmadan sonra ise 1989 yılında ilk önce Tjenberg ve Ursing tarafından genomotür 13-14-15 tanımlanmış (25), daha sonra yine aynı yılda Bouvet ve Jeanjean tarafından genomotür 13-17 arasını içeren 5 proteolitik genomotür tanımlanmıştır (26).

1993-2003 yılları arasında yeni türler tanımlanmaya devam edilmiştir. Bu süre içerisinde 12 yeni tür belirlenmiş, 10 tanesine özel tür ismi verilmiş, 2 tanesi sayısal olarak isimlendirilmiştir. Özel isim verilen bu 10 tür içinde 3 tanesi insan kaynaklıdır ve isimleri *A. parvus*, *A. schindleri* ve *A. ursingii*'dir (27, 28). Diğer 7 tür ise doğadan, lağım suları etrafındaki çamurda yetişen bitkilerden elde edilmiştir ve adları *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. grimontii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. tandoii*, ve *A. gernerii*'dir (29). Böylelikle *Acinetobacter* cinsi bakteriler 17 tanesine özel isim verilen, 14 tanesi ise sayısal olarak isimlendirilen 31 türe ayrılmıştır.

Günümüzde taksonomik olarak *Acinetobacter*'ler *Gammaproteobacteria* sınıfında; *Moraxella* ve *Psychrobacter* ile birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde sınıflandırılmıştır (30). *Acinetobacter* türlerinden *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter genomik tür 3* ve *Acinetobacter genomik tür 13TU* fenotipik özellikleri bakımından birbirine çok benzemektedir ve ayırt edilmeleri oldukça güçtür. Bu nedenle 4 benzer tür *A. calcoaceticus*- *A. baumannii* kompleksi olarak isimlendirilmektedir (31, 32). Bu 4 türden 3 tanesi insan kaynaklıdır ve bu bakterinin yol açtığı toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık rastlanan ajanlardır. Bunlar *A. baumannii*, *Acinetobacter genomik tür 3* ve *Acinetobacter genomik tür 13TU*'dur. *A. calcoaceticus* ise sıklıkla toprak ve sudan izole edilmiştir ve şu anki bilgilerimize göre herhangi bir klinik önemi yoktur. *Acinetobacter* türlerinin sınıflandırılması ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 2.2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.2.1. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin genomik tür ve suşları (24-30)

Tür adı	Genomik tür	Suş tipi
<i>A. calcoaceticus</i>	1	ATCC 23055
<i>A. baumannii</i>	2	ATCC 19606
<i>A. haemolyticus</i>	4	ATCC 17906
<i>A. junii</i>	5	ATCC 17908
<i>A. johnsonii</i>	7	ATCC 17909
<i>A. Iwoffii</i>	8, 9	ACTC 15309/ ATCC 9957
<i>A. radioresistens</i>	12	IAM 13186
<i>A. ursingii</i>		NIPH 137
<i>A. schindleri</i>		NIPH 1034
<i>A. parvus</i>		NIPH 384
<i>A. bouvetii</i>		DSM 14964
<i>A. baylyi</i>		DSM 14961
<i>A. towneri</i>		DSM 14962
<i>A. tandoii</i>		DSM 14970
<i>A. grimontii</i>		DSM 14968
<i>A. tjernbergiae</i>		DSM 14971
<i>A. gernerii</i>		DSM 14967
<i>A. venetianus*</i>		ATCC 31012
-	3	ATCC19004
-	6	ATCC17979
-	10	ATCC 17924
-	11	ATCC 11171
-	13BJ, 14TU**	ATCC 17905
-	13TU	ATCC 17903
-	14BJ	CCUG 14816
-	15BJ	SEIP 23.78
-	15TU	M 151a
-	16	ATCC 17988
-	17	SEIP Ac87.314
-	Between 1 and 3	10095
-	Close to 13TU	10090

- isimlendirilmemiş genomik tür

* *A. venetianus* okyanus sularında bulunan bir türdür. *Acinetobacter* cinsi için bütün özelliklere sahip olmasına rağmen resmi olarak sınıflandırmada henüz yer almamaktadır (33).

** Bouvet ve Jeanjean tarafından (26) genomtür 13BJ olarak adlandırılan bu tür Tjenberg ve Ursing tarafından (25) genomtür 14TU olarak adlandırılmıştır. Bu bakteri günümüzde tek bir tür olarak değerlendirilmekte ve çalışmayı yapanların baş harfleriyle karakterize edilmektedir.

2.3 Patojenite ve Virölans Faktörleri

Bundan birkaç sene önce *Acinetobacter* düşük virölanslı bir patojen olarak değerlendirilmekteydi. Fakat hastane kaynaklı fulminan pnömoni tablosuna sebep olması bu mikroorganizmanın bazen invaziv hastalık tablosuna yol açabilecek yüksek patojeniteye sahip olabildiğini göstermiştir (34).

Acinetobacter türleri hastane ortamında uzun süre canlı kalabilen, birçok antimikrobiyal ajana dirençli, temizlik- kurulum işlemlerine karşı dayanıklı olabilen ve hastadan hastaya kolayca yayılabilen fırsatçı patojenlerdir (4). Yapılan deneysel çalışmalarla *Acinetobacter* türlerinin diğer gram negatif bakterilere oranla parmak uçlarında ve kuru yüzeylerde daha uzun süre canlı kalabildiği gösterilmiştir (35, 36). *A. radioresistens* kuru ortamda ortalama 157 gün canlı kalabilmişken (37), *A. baumannii* 30 gün, *A. Iwoffii* ise 21 gün canlı kalmıştır (38). *Acinetobacter* türlerinin patojenitesinde rol oynayan çeşitli virölans faktörleri şunlardır:

2.3.1. Lipopolisakkarit kapsül (LPS) ve endotoksin: Mikroorganizmayı konak savunma mekanizmalarından koruyan en önemli faktörlerden biridir (34). Bir bakteride LPS bulunması makrofaj aktivasyonuna, ateş yüksekliğine ve şoktan ölüme kadar varabilen çeşitli hemodinamik değişimlerin oluşmasına yol açabilir (39). Komplemanın hücre duvarına girişini bloke eder ve bu sayede kompleman sisteminin alternatif yoldan aktive olmasını önler (40). Fagositozu önler. Ayrıca LPS bakterinin major immunstimulan faktörlerinden birisidir. Enfeksiyon sırasında İL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasına ve makrofaj aktivasyonuna yol açar (41).

LPS, diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi O polisakkarit ve lipid A'dan oluşur. O polisakkaridine karşı oluşan antikorlar çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (42, 43). Anti-O antikorları farklı serotipler için spesifik özelliktedir (44). Lipid fraksiyonu olan Lipid A ise diğer enterobakterilerin endotoksik özelliklerine benzer özellikler göstermektedir (45) ve insanlar da dahil çeşitli memelilerin serumunda bu yapıya karşı olan antikorlar saptanmıştır (46).

2.3.2. Adezinler ve fimbria: *Acinetobacter* cinsi bakterilerde major adherens faktörleri; fimbria (pili), kapsüler polisakkarit ve dış membran proteinleridir (47, 48). Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada *A.baumannii* 'nin bronş epitel hücrelerine

2 şekilde adherens gösterdiğini saptamışlardır. Bunların ilkinde bakteri doğrudan adherens faktörleri ile konak bronş epitel hücrelerine yapışmakta, ikincisinde ise birçok bakteri bir araya gelerek bir küme oluşturarak konak hücrelerin bazı bölümlerine tutunmakta ve burada bir mikrokoloni oluşturmaktadır (49). *A. baumannii*'nin ekzopolisakkarit ve pili yapılarına sahip olması hastane ortamında bulunan cansız objelere ve yüzeylere yapışmasına ve o bölgelerde biofilm formasyonu ile uzun süre canlı kalmasına olanak sağlamaktadır.

2.3.3. Hidrofobik yapı: Membran hidrofobisitesi bakteriyi fagositozdan koruyan ve cansız polimer yapıdaki yüzeylere affiniteyi sağlayan en önemli özelliklerden biridir (50). Mikroorganizmanın kateter ve protezler gibi plastik yapılara yapışmasını sağlar (51, 52). Endotrakeal tüp ve kateterlerden elde edilen *A. baumannii* türlerinin sağlıklı deri taşıyıcılarından elde edilen *A. baumannii* türlerinden daha fazla membran hidrofobisitesine sahip olduğu gösterilmiştir (53).

2.3.4. Mitokondrial porinler ve dış membran proteinleri: Bakterilerin duvarında porin adı verilen bazı proteinler bulunmaktadır. Bu proteinler hücresel yapının bütünlüğünü sağlar, bakteriyel konjugasyona ve bakteriofaj bağlanmasına aracılık eder, antibiyotik direncinde rol oynar ve hücre membranından küçük moleküllerin penetrasyonunu sağlar (54). Benzer yapılar mitokondri membranında da bulunmaktadır. *A. baumannii*'de saptanan en önemli porin Omp38 (outer membrane protein 38) adı verilen bir proteindir ve bu protein apoptozu indükleyici çeşitli faktörlerin salınmasını uyarak konak epitelyum hücrelerinin apoptoz yolu ile ölmelerine sebep olmaktadır. Özellikle insan bronş epitel ve insan monosit hücrelerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir. Bu mukozal bozulma bakterinin daha derin dokulara geçişini kolaylaştırmaktadır (55).

2.3.5. Enzimatik aktivite: Esteraz, aminopeptidaz, üreaz ve asid fosfataz gibi enzimler özellikle *A. baumannii* enfeksiyonlarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Esterazlar kısa zincirli yağ asitlerinin ester bağlarını hidrolize ederek dokularda bulunan lipid yapıların bozulmasına yol açar (56). Üreaz aktivitesi *Acinetobacter* türleri arasında farklılık gösterir ve bakterinin midede kolonize olarak hipoklorhidrik ya da aklorhidrik gastrit oluşturmaya yol açar (57).

2.3.6. Sideroforlar: Bakterilerin hücre duvarında bulunan; dış ortamda bulunan demirin hücre içine alınmasını sağlayan düşük molekül ağırlıklı dış membran

proteinleridir. Aynı zamanda düşük miktarda demir bulunan ortamlarda polimerik yapıdaki demir oksid-hidroksitleri çözünebilir demir şelatlarına dönüştürebilecek aktiviteleri vardır. Bu sayede düşük demir stresi durumunda bakterinin büyümesinde ve enfeksiyonun ilerlemesinde önemli bir rol oynar (58).

2.3.7. Quorum Sensing mekanizması: Quorum Sensing, bir bakteri popülasyonunda gen ekspresyonunun, bütün bir popülasyonun gen ekspresyonu dikkate alınarak koordineli bir şekilde gerçekleşmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir iletişim mekanizmasıdır. *Acinetobacter* türlerinde N-acylhomoserine-lactone biosensörlerini aktive eden 4 farklı sinyal molekülü saptanmıştır (59). Bu mekanizmanın, özellikle *Acinetobacter* gibi fırsatçı patojenlerde multipl virülans faktörlerinin genler aracılığıyla oto-indüksiyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (34).

2.4 Tiplendirme Yöntemleri

Tiplendirme yöntemleri bulaş kaynağının ve yolunun tespitinde rol oynamaktadır. Türlerin ayırtedilmesinde uzunca bir süre klasik fenotipik metodlar kullanılmışken günümüzde artık genotipik metodlar bu amaçla daha sık kullanılır hale gelmiştir. Fenotipik metodlardan spektrometrik ölçümler de gününüzde alternatif metodlar arasındadır. *Acinetobacter* türlerinin tiplendirilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır (4). Tiplendirmede kullanılan yöntemler Tablo 2.4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4.1 <i>Acinetobacter</i> türlerinin tiplendirilmesinde kullanılan yöntemler
Biyotiplendirme
Antibiyogram
Serotiplendirme
Faj tiplendirmesi
Bakteriosin tiplendirme
Protein profili
Multilokülasyon enzim elektroforez tiplendirme
Plazmid profilleri
Pulse field jel elektroforez
Ribotiplendirme
PZR tabanlı metodlar
Amplifiye edilmiş 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi
DNA-DNA hibridizasyonu
Çoğaltılmış parça uzunluk polimorfizmi ile yüksek rezolüsyonlu analiz
PZR-electrospray iyonizasyon kütle spektrometresi

2.5 Doğal Ortamlar

Acinetobacter türleri doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan örneklerinden ikinci en sık izole edilen nonfermenter grubu bakteridir (Birinci sırada *Pseudomonas aeruginosa* gelir). Nemli ve kuru ortamda yaşayabilirler, gıdalarda ve sağlıklı insan cildinde bulunabilirler. İnsan cildinde nemli bölgelerin normal florasında bulunmaktadır. *A. baumannii* türlerinin, %31 nem oranında, 20 gün kadar varlıklarını sürdürebildikleri gösterilmiştir (37). Enfekte hastanın taburculuğundan 9 gün sonra hastanın yatağından izole edilebildiği saptanmıştır (60). *Acinetobacter* türleri kuru ortamlarda morfolojik değişime uğrar. Hücre duvarı ve nükleik asitleri daha kalın ve daha çok negatif yüklü hale gelir (38). Hastane mobilya ve ekipmanları da *Acinetobacter* türleri için ikincil rezervuar olabilir. Salgınlarda birçok ekipmanın çevresel kontaminasyonu bulunmuştur (Tablo 2.5.1). *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı bireylerde patojen olmadığı, düşkün kişilerde enfeksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnsanlardan en sık izole edilen tür *Acinetobacter baumannii* (asimilasyon testleri ile 19 biyotip, 34 serovar)'dir.

Tablo 2.5.1 <i>Acinetobacter</i> salgınlarında çevresel kontaminasyonu gözlenen hastane mobilyası ve ekipmanlar
İnfüzyon pompaları
Ventilatör
Higroskopik bandajlar
Yastık, minder ve yatak örtüleri
Paslanmaz çelik sedye
Vakum ekipmanları
Duş başlıkları ve musluklar
Nemlendirici
Resüsitasyon ekipmanları
Masa
Komudin
Yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter ve transduser
Distile su
İdrar torbası
Sıvı sabun
Çöp kutuları
Tansiyon aleti manşonları
Bronkoskopi ekipmanları

Birçok *Acinetobacter* türü insan klinik örneklerinden izole edilmiştir. *Acinetobacter*'ler insan cilt florasının üyesidir.(61). *Acinetobacter* türlerinin insan cildi ve mukozalarda kolonizasyonunu değerlendiren epidemiyolojik bir çalışmada toplumda %43'e varan bir oranda taşıyıcılık saptanmıştır (62). En sık izole edilen türler *A. lwoffii* (58%), *A. johnsonii* (20%), *A. junii* (10%), ve *Acinetobacter genomik tür 3* (6%)'dür. Benzer bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde taşıyıcılık oranı %44 saptanmıştır ve en sık izole edilen türler *A. lwoffii* (61%), *Acinetobacter genomik tür 15BJ* (12%), *A. radioresistens* (8%) ve *Acinetobacter genomik tür 3* (5%) olarak saptanmıştır (63). Hastanede yatan hastalarda ise bu taşıyıcılık oranı %75'e kadar yükselmektedir (62). Fekal taşıyıcılık ile ilgili yapılan çalışmalarda ise sağlıklı bireylerde fekal taşıyıcılık oranı %25 saptanmıştır ve *A. johnsonii* ve *A. genomik tür 11* predominant olarak izole edilmiştir (64).

A. baumannii klinik olarak en önemli *Acinetobacter* türü olmasına karşın yapılan çalışmalarda cilt florasında %0.5-3, gaitada ise %0.8 oranında saptanmıştır. Turton ve arkadaşlarının rapor ettiği *Acinetobacter baumannii*'nin epidemik suşlarını tiplendirmek için kullanılan integronlar epidemiyolojik çalışmalar için kıymetli bilgiler sağlamıştır (65). Bu mikroorganizmanın antimikrobiyal çoğul direnç kazanma yeteneği ve dış ortamda birçok yüzeyde canlı kalma kapasitesi hastane enfeksiyonları açısından önemini artırmaktadır. Hastanede yatmakta olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda, kolonizasyonunun düşük bireylerde ve salgın dönemlerinde gözlemlendiği tespit edilmiştir. Kolonizasyon daha çok deride olmaktadır. Sindirim ve solunum sisteminde de, özel durumlarda hakim bölge olmak üzere kolonizasyon gözlemlenebilir. Kolonizasyonun kaynağı daha çok hastane çevresi veya diğer hastalardır (4). Corbella ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların sindirim sisteminin hastane salgını etkeni çoğul antibiyotik dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için önemli bir epidemiyolojik rezervuar olduğunu göstermiş, fekal sürveyans programı uygulamasını bir salgın durumunda erken dönemde hasta izolasyonu önlemlerinin alınmasını sağlamak açısından önermişlerdir (11). Hastane salgınları birçok tiplendirme metodu ile araştırılmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar sıklıkla endotrakeal tüp veya trakeostomilere bağlı olarak solunum sisteminde, üriner sistemde ve yara yerinde görülmekte ve klinik tablo sepsisemiye kadar ilerlemektedir. Ayaktan devamlı peritoneal dializ peritoniti, endokardit, menenjit, osteomyelit, artrit, korneal perforasyon da bildirilmiştir. *Acinetobacter* türlerinin özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde giderek artan sıklıkta etken olarak gösterildiği rapor edilmektedir (4). Risk faktörleri antibiyotik tedavisi, cerrahi girişim, yabancı cisim uygulamaları, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış olmakla birlikte, klinik izolatlar enfeksiyon etkeni olmaktan ziyade kolonize eden bakterilerdir. Başlangıç antibiyotik tedavisinin uygun olmamasına bağlı olarak ölümle sonuçlanan toplum kaynaklı *Acinetobacter* pnömonileri de bildirilmiştir (66). En son olarak Irak ve Afganistan'da yaralanan Amerikan askeri birliklerinde çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı gelişen ciddi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir (34).

Acinetobacter johnsonii, *Acinetobacter radioresistens* ve *A. lwoffii* gibi diğer türler insan cildinin yanı sıra orofarenks ve vajinanın flora bakterileri olarak görülmektedir.

A. lwoffii diğer *Acinetobacter* türlerine göre menenjit ile daha sık ilişkilidir. *Acinetobacter ursungii*'nin hastanede yatan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter junii* nadiren oküler enfeksiyonların nedenidir ve pediatrik hastalarda bakteriyemi yapabilir.

Human immunodeficiency virus (HIV)-pozitif bir hastada toplum kaynaklı *A. radioresistens* bakteriyemisi bildirilmiştir. *Acinetobacter schindleri* birçok klinik örnekten (vajinal, servikal, boğaz, burun, kulak, konjunktiva, idrar) izole edilmekle birlikte çoğunlukla klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir (16).

2.6 Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter türü bakteriler günümüzde yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmışlardır. Özellikle son yıllarda karbapenemler de dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli olan *A. baumannii* türlerinin ortaya çıkması bu mikroorganizmaların değişen çevre koşullarına ne kadar hızlı uyum sağladığının en önemli göstergesidir.

2.6.1 Beta laktam direnci: Beta laktam direnci daha çok enzimatik yolla sağlanır. Beta laktam antibiyotikleri enzimatik yolla inaktive eden enzimler;

- ❖ *Acinetobacter* kökenli sefalosporinazlar (AKS)
- ❖ Geniş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL): VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43,
- ❖ Dar spektrumlu beta laktamazlar (DSBL): TEM-1, TEM-2
- ❖ Serin oxacillinaz (OXA),
- ❖ Metallo beta-laktamaz (MBL): IMP, VIM, SIM

Bu enzim grupları içerisinde en çok dikkat çeken grup MBL'dir. OXA enzimleri ile birlikte karbapenemaz aktivitesine sahip olan MBL; *Acinetobacter baumannii*'de OXA'ya göre daha az rastlanmakla birlikte karbapenemaz aktivitesi 100-1000 kat daha fazladır (67). MBL grubu enzimler karbapenemler de dahil bütün beta laktam antibiyotikleri hidrolize edebilirler. OXA tip enzimler plasmidler aracılığı ile kodlanırken MBL tipi enzimler özelleşmiş rezistans determinantları içeren integronlar tarafından kodlanırlar.

Non-enzimatik mekanizmalar da *Acinetobacter* türlerinde beta laktam direncinde önemlidir. Bu mekanizmalar; dış membran proteinlerinde (DMP) değişiklikler, multidrug dışa atım pompaları ve penisilin bağlayıcı proteinlerin modifikasyonudur.

- ❖ Dış Membran Proteinlerinde (DMP) Değişiklikler: Antibiyoterapi baskısı ile membran por yapısında oluşan yapısal değişiklik veya por yapımında azalma ile direnç meydana gelmektedir. *Acinetobacter* türlerinin dış membranındaki por sayısının az ve boyutlarının küçük olması diğer gram negatif bakterilere göre antibiyotiklere karşı membran geçirgenliğinin az olmasına yol açmaktadır (68). Özellikle salgınlar sırasında saptanan klonlarda yapılan moleküler genetik araştırmalarda bu por yapılarının kaybı gösterilmiştir. Bunlardan en çok bilinenleri CarO ve Omp25 adı verilen membran proteinleridir. CarO'nun kaybedilmesinin imipenem ve meropenem direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (69).
- ❖ Çoklu İlaç Dışa Atım Pompaları (Multidrug efflux pump systems): *Acinetobacter* genomu birden çok ve yapısal olarak birbirinden farklı birçok antimikrobiyal ajanın hücre dışına atılmasında rol oynayan ilaç dışa atım pompalarını kodlama yeteneğine sahiptir. Bu sistemler Tablo 2.6.1' de gösterilmiştir.
- ❖ Penisilin Bağlayan Proteinlerin Modifikasyonu: *Acinetobacter* türlerinde özellikle karbapenem direncinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Gehrlein ve arkadaşlarının çalışmasında, dirençli mikroorganizmalarda bazı penisilin bağlayıcı proteinlerde azalma tespit edilmiştir (70).

Tablo 2.6.1 *Acinetobacter* membranında bulunan dışa atım pompaları ve etkiledikleri antimikrobiyaller

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, florokinolonlar, trimetoprim
AbeM	Çoklu ilaç ve toksik madde atım	Norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin, gentamisin

2.6.2 Aminoglikozid direnci: Aminoglikozid modifiye edici enzimler rol oynar. Asetiltransferaz, nukleotidiltransferaz ve fosfotransferaz gibi enzimler bu sınıftadır ve *Acinetobacter* türlerinde, özellikle çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'de varlıkları gösterilmiştir (71). Son zamanlarda ise Japonya, Kore ve A.B.D'de *A. baumannii*'de 16S RNA metilasyonu saptanmıştır (72). Bu direnç mekanizması aminoglikozidlerin hedef bağlanma bölgelerine bağlanmasını engellemekte; gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi kliniklerde oldukça sık kullanılan antibiyotiklere karşı ileri derecede direnç oluşmasına sebep olmaktadır (73).

Dışa atım pompalarından AdeABC ve AbeM aminoglikozid direncine katkıda bulunmaktadır

2.6.3 Kinolon direnci: Kinolon grubu antibiyotiklerin esas hedef proteinleri bakteride bulunan DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'dür. *Acinetobacter* türlerinde, özellikle *A. baumannii*'de bu enzimleri kodlayan gyrA ve parC genlerinde oluşan mutasyonlar sonucunda kinolonlara karşı direnç gelişir.

Ayrıca aminoglikozidlerde olduğu gibi dışa atım pompalarından AdeABC ve AbeM kinolon direncine katkıda bulunmaktadır.

2.6.4 Tetrasiklin direnci: Tetrasiklin direncinden esas sorumlu olan mekanizma dışa atım pompalarıdır. Bu pompalardan tetrasikline spesifik olan tetA yalnızca tetrasiklin direnci ile ilişkiliyken; tetE ve tetB gibi dışa atım pompaları tetrasiklin dışında minosikline karşı da direnç oluşmasına sebep olmaktadır. Çoklu ilaç ve toksik madde atımından sorumlu olan AdeABC pompası da tetrasiklin direncine sebep olur.

2.6.5 Diğer antibiyotik direnç mekanizmaları: Bazı *A. baumannii* suşlarında integron yapılarında trimetoprim, kloramfenikol ve sulfonamid direncine sebep olan genler saptanmıştır. Çoklu ilaç direncine ait genleri içeren bu integronlar özellikle *A. baumannii*'de saptanmış olup bakterinin diğer direnç mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır (74).

2.7 Acinetobacter Türlerine Bağlı Oluşan Enfeksiyonlar

2.7.1 Hastane kaynaklı pnömoni: Hastane kaynaklı pnömonilerin %3-5'inde *Acinetobacter*'in etken olduğu bildirilmiştir (75). Mekanik ventilasyon gereken ve hastane kaynaklı pnömoni tespit edilmiş olan yoğun bakım hastalarında, kontamine olmamış bronkoskopik teknikte elde edilen örneklerde, tüm pnömoni epizodlarının en az birinde, %15 ile %24 oranında etkenin *Acinetobacter* olduğu bulunmuştur (76). A.B.D'de yapılan geniş kapsamlı sürveyans çalışmalarında yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane kaynaklı pnömonilerde *A. baumannii* %5-10 oranında etken olarak saptanmıştır (77). Birçok faktör *Acinetobacter*'e bağlı hastane kaynaklı pnömoninin veya alt solunum yolu kolonizasyonunun açığa çıkmasında rol oynamaktadır. İleri yaş, yoğun bakımda yatma, kronik akciğer hastalığı, cerrahi, immunsupresyon, antimikrobiyal ajan kullanma, endotrakeal ve gastrik tüp gibi invaziv araç kullanılması bu faktörler arasında sayılabilir (78).

Acinetobacter'e bağlı hastane kaynaklı pnömonide kaba mortalite oranı %30-75 arasında bulunmuştur. En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastalarda tespit edilmiştir. Mortalite oranının, *P. aeruginosa*'ya bağlı pnömoni haricindeki tüm gram-negatif ve gram-pozitif etkenlere bağlı olan pnömonilerden daha fazla olduğu gözlenmiştir (79). Solunum sistemi enfeksiyonu tanısının konduğu andaki hastalık ciddiyeti ve tedaviye başlama süresi en önemli prognostik faktörlerdir. Yaş, altta yatan kronik hastalık, ventilasyon ihtiyacı gibi faktörlerin eşleştirildiği bir çalışmada,

Acinetobacter pnömonisine bağlı mortalite oranı %40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ölüm riskinin 2,5 kat arttığı gözlenmiştir (80).

2.7.2 Toplum kaynaklı pnömoni: Pnömoni, en sık gözlenen toplum kökenli enfeksiyon tipidir. *A. baumannii*'ye bağlı toplum kaynaklı pnömoni Avustralya ve Asya kıtasının tropikal bölgelerinde tanımlanmıştır. Toplum kaynaklı pnömoni daha çok yoğun alkol kullanma, diyabet, kanser veya bronkopulmoner hastalık hikayesi bulunan kimselerde görülmektedir. Tropikal ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Sıcak ve nemli aylarda daha sık tespit edilmektedir.

Bazı vakalarda solunum sıkıntısı nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. *A. baumannii*'ye bağlı toplum kaynaklı pnömoninin en önemli özelliği fulminan klinik seyri, sekonder kan akımı enfeksiyonu geliştirmesi ve %40-60'lara varan mortalite oranıdır. Enfeksiyon olası kaynağı olarak boğaz taşıyıcılığı düşünülmüştür. Kronik alkol kullanımı olan sağlıklı bireylerde boğaz taşıyıcılığı %10'lara kadar varan yüksek oranlarda saptanmıştır (81).

2.7.3 Kan akımı enfeksiyonu: *Acinetobacter* türleri, tek patojen olarak monomikrobiyal veya diğer etkenlerle beraber polimikrobiyal bakteriyemiye yol açabilir. A.B.D'de nozokomiyal kan akımı enfeksiyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada *A.baumannii* tüm hastane kaynaklı monomikrobiyal kan akımı enfeksiyonlarında %1.3 oranında saptanmış ve tüm etyolojik ajanlar arasında 10. sırada yer almıştır. İnsidans ise 0.6/10.000 saptanmıştır (82). Yoğun bakım ünitelerindeki kan akımı enfeksiyonlarında %1.6 oranında görülürken hastanedeki diğer yataklı servislerde %0.9 oranında saptanmıştır. *A. baumannii*'ye bağlı kan akımı enfeksiyonlarında mortalite oranı yoğun bakımda %34 ile %43.4 iken diğer servislerde %16.3 saptanmıştır. Bu oranlar ile *A. baumannii*; *Pseudomonas aureginosa* ve *Candida* türlerinden sonra yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranı en yüksek olan 3. enfeksiyon ajanı olmuştur. Bu yüksek mortalite oranının bakterinin kendi özelliklerinden mi, yoksa altta yatan kronik kritik hastalıklardan mı kaynaklandığı halen net olarak belirlenmiş değildir.

Acinetobacter kan akımı enfeksiyonlarının bir diğer önemli özelliği de diğer hastane enfeksiyonu ajanlarına oranla hospitalizasyonun daha geç dönemlerinde (ortalama 26 gün) ortaya çıkmasıdır (82).

Bakteriyemi tespit edilen hastaların %54'ü yoğun bakım ünitelerinde yatmaktadır. Bakteriyemili hastaların %19'unda sepsis veya septik şok gözlenmektedir (83). Erişkin hastalarda bakteriyemi en fazla immünkompromize bireylerde gözlenmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan 50 yaş üzeri erkekler, tipik hasta profilini oluşturmaktadır (84). Malign hastalıklar, yanık ve travma en sık karşılaşılan kolaylaştırıcı faktörlerdir. Bakteriyeminin en sık kaynağı, solunum sistemi enfeksiyonlarıdır ve çoğunlukla hastaneye yatışı takiben ikinci hafta içinde gelişen pnömoniye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanlarda da bakteriyemi sık görülmektedir. Yanık, cerrahi yara enfeksiyonları ve vasküler kateterle ilişkili *Acinetobacter* bakteriyemisi sık gözlenmektedir (85). Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan damar içi transduserler ile ilişkili bakteriyemi bildiren yayınlar mevcuttur (86). Prognozu altta yatan hastalık belirlemektedir. Malign hastalarda ve yanıklı bireylerde prognoz travma vakalarına göre daha kötüdür. Uygun antibiyotik tedavisinin başlaması ile mortalitede anlamlı derecede azalma gözlenmektedir. Tanı öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanma, ileri yaş, immunsupresyon, bakteriyemiye bağlı septik sok, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik ve solunum yetmezliği gelişmesi, kısa süre önce geçirilmiş cerrahi hikayesi prognozun kötü olmasına neden olan diğer faktörlerdir (87).

2.7.4 Menenjit: *Acinetobacter* menenjit, daha çok beyin cerrahisi işlemlerine veya kafa travmasına sekonder olarak nozokomiyal menenjit şeklinde gelişmektedir. Mortalite oranı serilerde %20 ile %27 arasında değişmektedir. Çoğu birey lomber ponksiyon, miyelografi, ventrikülografi veya diğer beyin cerrahisi işlemleri yapılmış olan erkeklerdir. Ventrikül ile dış çevrenin devamlı bağlantısının olması, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistülü, beş günden uzun süre kalan ventrikül kateteri risk faktörlerini oluşturmaktadır. Beyin cerrahisi yoğun bakımlarında kullanılan antimikrobiyal ajanlara bağlı görülme sıklığı artmaktadır (88).

2.7.5 Üriner sistem enfeksiyonları: *Acinetobacter*'e bağlı üriner sistem enfeksiyonları nadir olarak görülmektedir. Hospitalize olan yaşlı ve debil erkeklerde daha siktir. Yoğun bakımda yatış, kalıcı üriner katater varlığı riski arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının %1.6'sını oluşturmaktadır (77).

2.7.6 Savaş yaralanmaları ve yanık sonrası cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları:

Yoğun bakımda görülen cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında %2.1 oranında saptanmıştır (77). Ayrıca yanık ünitelerinde sık görülen ve eradike etmesi oldukça güç olan bir bakteridir. Özellikle *A. baumannii*, Afganistan ve Irak gibi savaş bölgelerinde yaralanan askerlerin yara yeri enfeksiyonlarında etken olarak izole edilmiştir. Yapılan bir çalışmada savaş bölgelerinde açık tibia fraktürü olan yaralılarda %32.5 ile en çok izole edilen etken olmuştur (89). Aynı çalışmada *Acinetobacter* uygun antibiyotik ile tedavi edildiği takdirde tekrarlayan kültürlerde ürememiş ve enfeksiyon sebebi ile amputasyona giden hasta olmadığı gibi kırığın iyileşme sürecinde uzama saptanmamıştır.

2.7.7 Diğer enfeksiyonlar: *Acinetobacter*'e bağlı endokardit görülebilmektedir. Açık kalp ameliyatı, protez kalp kapakçıkları ve dental işlemler risk faktörüdür. Önemli varyasyonlar içerse de klinik olarak diğer mikroorganizmaların yaptığı endokarditlere benzemektedir (90).

Acinetobacter'e bağlı peritonit; periton dializi 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.

Literatürde shiga benzeri toksin üreten *A. haemolyticus*'a bağlı diare gelişen 3 aylık bir vaka da bildirilmiştir (91).

2.8 *Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Patogenezi ve Risk Faktörleri

Acinetobacter türleri ile gelişen enfeksiyonları kolaylaştıran birçok faktör mevcuttur (Tablo 2.8.1). 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 (92). Altta yatan ciddi kronik hastalık varlığı ve buna bağlı uzamış yoğun bakım yatışı, mekanik ventilatörle uzun dönemli solunum tedavisi ve

önceki antimikrobiyal uygulamaları *Acinetobacter* enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde tek değiştirilebilen risk faktörün antibiyotik kullanımı olması nedeni ile gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmanın kolonizasyonun ve enfeksiyonların önlenmesinde öncelikli olduğu düşünülmektedir. *Acinetobacter* türleri düşük virulanslı patojenler olarak değerlendirilmektedirler. Polisakkarit kapsülün kompleman sisteminin aktivasyonunu önlemesi, fibria veya kapsüler polisakkarit ile insan epitel hücrelerine yapışma yeteneği, doku lipidlerini hasarlayan enzimlerin varlığı, konak hücre duvarına toksik lipopolisakkarit sentezi ve mikroorganizmanın hücre duvarında bulunan Lipit A varlığı, enfeksiyona yol açan bakterilerde virulansı arttıran faktörlerdir. Endotoksin yapımı, *Acinetobacter* septisemisinde gözlenen hastalık semptomlarına yol açmaktadır. Polimikrobiyal enfeksiyonlarda, *Acinetobacter*'in virulansı artmaktadır. İnsan vücudundan gerekli demir içeriğini alma yeteneği bakterilerde önemli virulans belirleyicisidir. Bazı *Acinetobacter* türleri, siderofor sentezleyerek virulansını arttırmaktadır.

Tablo 2.8.1 *Acinetobacter* enfeksiyonlarında risk faktörleri

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

2.9 *Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Acinetobacter, çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlara yol açan fırsatçı bir patojendir. Son yirmi yıl içinde yoğun bakım ünitelerinde invaziv tanı ve tedavi metodlarının artması ile *Acinetobacter* enfeksiyonlarda görülen artış paralellik göstermektedir. Özellikle antimikrobiyal ilaçların batılı ülkelerde aşırı kullanımına bağlı olarak son on yıl içinde çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* sayısında belirgin artış gözlenmektedir (93). *Acinetobacter*'i diğer gram-negatif bakterilerden ayıran en önemli özellik çevresel devamlılığıdır. 1990 ile 2004 yılları arasında Avrupa ülkelerinde bulunan sağlık merkezlerinde 86 salgın tespit edilmiştir. Bu salgınların 26'sı (%59) erişkin yoğun bakım ünitelerinde, 2'si birden çok sağlık merkezinde ve 2'si de aynı sağlık merkezinde birden çok serviste gözlenmiştir (1) (Tablo 2.9.1) .

Salgınlara genelde hastane personelinin eli veya solunum cihazı ekipmanlarının kolonizasyonunun neden olduğu düşünülse de; toplum kaynaklı mikroorganizmaların bireylerin eli yolu ile yayılması da yol açabilmektedir (94). *Acinetobacter baumannii* hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık izole edilen 15. mikroorganizmadır. Tüm izole edilen mikroorganizmaların %1.2' sini oluşturmaktadır (95). Salgınların tespit edilmesi sonrası esas tedavi yöntemi, kaynak veya rezervuarın eradikasyonudur. Ancak patojenin özelliği nedeni ile eradikasyon sağlanamazsa; ünitenin kapatılması, hasta-personel eşleşmesinin yapılması, sıkı el hijyeni, çevresel dezenfeksiyon, temas veya sıkı izolasyon önlemleri, tüm kolonize hastaların taburcu edilmesi, kontrollü antibiyotik kullanımı ve yeni vakaların hızlı tespitinin yapılması gibi önlemlerin alınması gerekmektedir (1).

Hastaların enfeksiyon öncesi *Acinetobacter* ile kolonize olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakınca *Acinetobacter* enfeksiyonunun, kolonizasyon buzdağının 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. *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 (86), Tilley ve arkadaşlarının çalışmasında ise salgın olmayan bir dönemde 1000 hastane kabulünde 0,3 vaka tespit edilmiştir (96). *Acinetobacter* türleri, nadir olarak özellikle tropikal ve

subtropikal bölgelerde; eşlik eden hastalığı olan, yoğun alkol ve sigara içicilerinde toplum kökenli enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Tablo 2.9.1 Sağlık merkezlerinde *Acinetobacter* salgınlarının tespit edildiği yerler

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

2.10 *Acinetobacter* Bakteriyemisinin Tanımı

Nozokomiyal bakteriyemiler için birtakım tanımlamalar yapılmıştır (97). Hastanın hastaneye yattıktan 48 -72 saat sonra alınan kan kültüründe klinik olarak önemli kan kültür pozitifliğinin olması nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlanır. Bir önceki pozitif kan kültüründen 72 saat sonra elde edilen yeni kan kültürü pozitifliği yeni bakteriyemik epizod olarak isimlendirilir. Bir bakteriyemik epizodda birden fazla mikroorganizmanın izolasyonu polimikrobiyal bakteriyemi olarak tanımlanmaktadır. Pozitif kan kültürü klinik olarak önemli ise bu gerçek bakteriyemi olarak isimlendirilir. Psödobakteriyemi kontaminasyon ile eş anlamda kullanılmaktadır ve üreyen mikroorganizma kan dolaşımı dışındaki başka bir yerden kaynaklanmaktadır. Pozitif kan kültürü elde edildiği zaman, hastada aynı bakterinin üretildiği başka bir anatomik yerin olmaması durumuna primer kan dolaşımı enfeksiyonu denmektedir. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu ise vücudun herhangi bir anatomik yerindeki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemi sonucu gelişen enfeksiyondur. Laboratuvar olarak enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültüründe aynı mikroorganizmanın izole edilmesi ile tanı konur.

2.11 *Acinetobacter* Enfeksiyonu Tedavi Stratejileri

Acinetobacter enfeksiyonlarında antimikrobiyal seçeneği direnç gelişimi nedeniyle oldukça azdır. 1970'ler öncesinde *Acinetobacter* enfeksiyonları, aminoglikozidler, beta laktamlar ve tetrasiklinler ile tedavi edilebiliyorken günümüzde tüm antibiyotiklere karşı direnç saptanmıştır (4). Bununla birlikte ilaç firmalarının düşük finansal getiri riski nedeniyle yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için gerekli destekte bulunmaması da kullanılabilir antibiyotik seçeneklerini azaltmaktadır (98). Çoklu antibiyotik direnci (ÇAD) nedeniyle karbapenemler tedavide ilk basamak haline gelmiştir. Ancak son yıllarda karbapenem direnci de tüm dünyada hızla artış göstermiştir (99). Antibiyotik tedavisi doğru şekilde çalışılmış antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Antimikrobiyal duyarlılık ülkeler, hastaneler, hatta hastanelerin farklı birimleri arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle ampirik antibiyotik tedavisi lokal sürveyans verileri göz önüne alınarak seçilmelidir. Bakteriyemide tedavi seçimi net değildir. Alışılmış tedavi tek başına veya bir aminoglikozidle birlikte bir beta laktam kullanımıdır. Kombine tedaviler özellikle YBÜ'de yatan hastalara verilmektedir.

2.11.1 Sulbaktam: Üç beta laktamaz inhibitöründen biri olan sulbaktamın *Acinetobacter* ve *Bacteroides* türlerine karşı klinik olarak intrinsik antimikrobiyal aktivitesi bulunmaktadır (100). Sulbaktam ticari formu ülkemizde ampisilin veya sefoperazon ile kombine halde bulunmaktadır. *Acinetobacter* türüne göre hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterebilir. Ampisilin/sulbaktam ve tek başına sulbaktam, hayvan çalışmalarında ve insanlarda ÇAD'li *Acinetobacter* enfeksiyonlarda başarı ile kullanılmıştır. Sıklıkla ampisilinle birlikte 8 saatte bir 1 g olarak kullanılır. Urban ve ark. yaptıkları bir çalışmada imipeneme dirençli 10 hastanın dokuzunda üç günden fazla süre sulbaktam kullanımı ile klinik iyileşme bildirilmiştir (101). ÇAD'li *A. baumannii* menenjitinde etkili olabileceği saptanmıştır. *Acinetobacter* bakteriyemisinde imipenem kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak sulbaktam antibiyotik duyarlılık testleri sonucu duyarlı olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarında rahatlıkla kullanılabilir.

2.11.2 Polimiksinler: Polimiksinler polipeptid katyonik antibiyotiklerdir. Bu sınıfta kolistin (polimiksin E) ve polimiksin B tanımlanmıştır. Ticari olarak kolistinin 2 formu mevcuttur. Bu formlar kolistin sulfat ve kolistimetat sodyumdur. Kolistimetat

sodyum kolistin sulfata göre daha az etkili ve daha az toksiktir. Kolistin sulfat barsak dekontaminasyonu için, oral ve bakteriyel cilt enfeksiyonlarında topikal olarak kullanılır. Kolistimetat sodyumun parenteral kullanım için ticari formu mevcuttur ve intravenöz, intramuskuler ve nebulizasyon şeklinde uygulanabilir. 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 antimikrobiyaldir. Yapılan birçok prospektif kohort çalışmada; *A. baumannii* enfeksiyonlarında tek başına kolistin tedavisi ile diğer antibiyotik kombinasyonları (özellikle karbapenem içeren kombinasyonlar) karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunmuştur (102).

2.11.3 Aminoglikozidler: Amikasin bu grupta direnç gelişiminin en az olduğu antimikrobiyaldir. *Acinetobacter* türlerinde amikasin duyarlılığı ortalama %60'larda bulunmuştur (103). ÇAD'e sahip türlerde etkinliği azalmaktadır. Ciddi yan etkileri nedeniyle daha çok kombinasyon tedavisinde tercih edilirler.

2.11.4 Florokinolonlar: Kinolonlar 1990'lara kadar *A. baumannii*'ye karşı oldukça iyi aktivite gösterirken, klinik direnç giderek artan oranda sorun olmaya başlamıştır. Moksifloksasin gibi yeni kinolonlar siprofloksasin gibi eski ajanlara göre *A. baumannii*'ye karşı daha etkili olabilirler (104).

2.11.5 Karbapenemler: Antipsödomonal grup karbapenemler olan imipenem ve meropenem, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde hala en aktif ajanlardan kabul edilmektedirler. Ancak son zamanlarda tüm dünyada, klinik *Acinetobacter* izolatlarında giderek artan oranlarda karbapenem direnci rapor edilmektedir. Bazı merkezlerde *A. baumannii*'de karbapenem direnci %90'ları bulmaktadır (105).

2.11.6 Tigesiklin: Yeni bir antibiyotik olan tigesiklin, tetrasiklin grubundan minosiklin türevi bir glisilsiklindir. Çoğu gram pozitif ve *P. aeruginosa* dışındaki gram negatif, aerob ve anaerob bakterilere karşı güçlü invitro aktiviteye sahiptir. Tigesiklin, ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Komplike cilt, yumuşak doku ve intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (106). Ancak tigesiklinin yüksek oranda serum proteinlerine bağlanması nedeniyle serum düzeylerinin düşük olması tek

başına bakteriyemi tedavisinde kullanılmasından kaçınılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tigesiklin, yapılan çalışmalarda yoğun bakım hastalarında ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemi tedavisinde kombinasyon şeklinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir(106). Ancak yapılan başka bir çalışmada, tigesiklin nozokomiyal pnömoni tedavisinde etkili bulunmamıştır. Tigesikline klinik ve invitro olarak dirençli *Acinetobacter* türleri de mevcuttur (107).

2.11.7 Kombinasyon tedavisi: Karbapenemlerin sulbaktam, tobramisin, amikasin, rifampisin, aztreonam ile kombine edilerek, bakteriyemi dahil *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanımı incelenmiştir ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (105). Literatürdeki klinik veriler seçilmiş bir kombinasyon tedavisini önerecek kadar yeterli olmasa da klinisyenler antimikrobiyal etkinliği arttırmak ve direnç gelişimini azaltmak için antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden faydalanabilirler.

A. baumannii enfeksiyonlarında imipenem ve sulbaktam kombinasyonunun invitro iyi sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak bu kombinasyonun klinik sonuçları net değildir (108). *A. baumannii* ile oluşturulan hayvan pnömoni modelinde imipenem ve tobramisin kombinasyonunun, tek başına bu antibiyotiklerin kullanımına kıyasla daha olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (109). Meropenem ve kolistin kombinasyonunun ÇAD'ne sahip Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında tek başına kolistin tedavisine üstün olmadığı gösterilirken başka bir çalışmada ise bu kombinasyonun klinik sonuçları bilinmese de sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (105). İmipenem rifampisin kombinasyonunun invitro etkinliği olsa da (110), klinik faydaları gösterilememiştir. İmipenem ve tigesiklin tedavisinin sinerjistik etkisi bulunmamıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada, ÇAD olan *A. baumannii* bakteriyemisinde, karbapenem ile ampisilin/sulbaktam kombinasyonu klinik sonuçlar açısından karbapenem ile amikasin kombinasyonu ya da karbapenem monoterapisine göre daha üstün bulunmuştur (111). Kolistin, imipenem ve rifampisinin üçlü kombinasyonunun in vitro sinerjistik etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak Wareham ve ark. karbapenem dirençli suşlarda bu etkiyi saptayamamışlardır (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastane Servisi ve Bilgi Toplama

Bu çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2005 ile Aralık 2011 tarihleri arasında yatan hastalar dahil edilmiştir. Hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonu değerlendirildiği için en az 72 saat hastanede yatırılan ve kan kültürü alınan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada 2 hasta grubu oluşturulmuştur. Vaka grubu, kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan hastalardan oluşturulmuş, kontrol grubu olarak kan kültüründe üreme olmayan hastalar seçilmiştir. Risk faktörlerini değerlendirmek için çalışma retrospektif olgu kontrol çalışması olarak düzenlenmiştir.

Belirtilen süreler arasında hastanede yatan hastalar arasında kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan hastalar belirlenmiş, yatıştan sonraki ilk 72 saat içinde alınan kan kültüründe üremesi olan hastalar toplum kökenli olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca kan kültüründe üremesi olan hastalardan; klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon ile uyumlu bulguları olmayanlarda üreme dışarıdan bulaşma olarak düşünülüp bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), yattıkları servis, başvuru klinik tablo, üreme günü, üreme sırasındaki klinik durum, toplam yatış süresi, üreme öncesi antibiyotik kullanımı ve süreleri, son 1 sene içinde hastanede yatış ve sayısı, son 1 senede yoğun bakıma yatış, uygulanan invaziv girişimler (mekanik ventilasyon, kan ürünü uygulanması, nazogastrik sonda, idrar sondası, toraks tüpü, santral venöz kateter, periton diyaliz kateteri), beslenme özellikleri, immunsupresif tedavi, nötropeni varlığı ve mortalite açısından değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu olarak üremenin olduğu ay içinde aynı serviste yatan, 72 saatten daha uzun süre hastanede yatan, 72. saatten sonra ateş yüksekliği ya da klinik durumda bozulma olması sebebi ile kan kültürü alınan ve alınan bu kan kültüründe herhangi bir üremesi olmayan hastalar alınmıştır. Vaka grubu için bakılan bütün veriler kontrol grubu için de incelenmiş ve standart forma kaydedilmiştir.

Acinetobacter üremesi olan hastaların kültür antibiyogram sonuçları incelenmiş ve çeşitli antibiyotiklerin direnç ve duyarlılık durumları saptanmıştır.

3.2 Mikrobiyoloji

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2011 yılları arasında yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen suşlar çalışmaya alınmıştır. Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültüründe rapor edilen 35 *Acinetobacter* suşu antibiyotik hassasiyeti açısından değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinden (otomatize kan kültür cihazı: Bact-Alert, Biomerieux, France) soyutlanan *Acinetobacter* suşlarının identifikasyon ve antibiyogramı Vitek-2 compact, Biomerieux, France sisteminde yapılmıştır. Antibiyogram ; aynı otomatize sistemde MİK değerleri üzerinden, AST-N090 ve bu kartın güncellenmesiyle yerine kullanılan AST-N174 kartlarında yer alan antimikrobiyallerin duyarlılıkları üzerinden yapılmıştır. Suşların; imipenem, meropenem, 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, TMP-SMX, piperasilin, piperasilin tazobaktam, ampisilin, ampisilin sulbaktam, sefoperazon, sefoperazon sulbaktam, seftazidim ve siprofloksasine olan duyarlılık durumu tespit edilmiştir.

3.3 Tanımlar

Formda kullanılan tanımlar

Hastanede yatış öyküsü: Son 1 sene içerisinde olan yatışlar

Major cerrahi: Son 3 ay içerisinde genel anestezi altında laparoskopik ya da laparotomik olarak cerrahi uygulanması

Bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanım öyküsü: son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı olarak belirlendi. Daha önce yapılan farklı çalışmalarda bu süre 15 gün ve 30 gün olarak belirlenmiştir (105, 108, 111)

Uzamış antibiyotik kullanımı: 10 günden uzun süreli, parenteral geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

Septik şok: Organ hipoperfüzyonunun varlığı, sistolik kan basıncının <90 mmHg olması, vazopressör tedavisi alıyor olmak

İmmunsupresyon: Bakteriyemiden en aza bir ay önce >10mg/gün prednizolon eş değeri steroid almak, kemoterapi alıyor olmak ya da son 6 hafta içinde kemoterapi almış olmak

Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı < 500/mm³, şeklinde tanımlanmıştır.

3.4 İstatistikler

Çalışma sırasında *Acinetobacter* üremesi tespit edilen hasta grubu ile üreme gözlenmeyen hasta grubu risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca üreme saptanan hastalar da mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler açısından karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler için Kikare ve Fischer's kesin kikare testi kullanılmış, relatif risk ve eşlik eden CI %95 hesaplanmıştır. p değeri <0,05 olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılmayan devamlı değişkenlerin 2 grup arasında karşılaştırılması için ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Çalışmanın istatistiksel verileri, SPSS 15 programı ile değerlendirilmiştir.

3.5 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 30 Haziran 2011 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2011 yılları arasında servislerde yatarak tedavi edilen hastalardan 42 olguda kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi tespit edilmiştir. Bu hastalardan 4 tanesindeki üreme yatıştan sonraki ilk 48 saat içinde alınan kan kültüründe olduğu için ve üreme hastane kaynaklı bakteriyemi tanımına uymadığı için toplum kaynaklı enfeksiyon ya da dışarıdan bulaşma olarak değerlendirilip çalışmaya dahil edilmemiştir. 3 vakada ise üreme ilk 48 saatten sonraki dönemde alınan kan kültüründe olmasına rağmen bu vakalarda klinik ya da laboratuvar olarak hiçbir enfeksiyon bulgusu olmaması sebebi ile bu üremeler dışarıdan bulaşma olarak değerlendirilmiş ve hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya yatıştan 48 saatten sonra alınan kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi saptanan, klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon ile ilgili bulguları olan 35 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde mikrobiyolojik çalışma yapılmıştır. Kontrol grubu; çalışmaya alınan hastalarla aynı tarihlerde aynı serviste yatan ve ilk 48 saatten sonra alınan kan kültüründe üreme olmayan 70 hastadan oluşmaktadır.

4.1 Hastanemizdeki Kan Kültürlerinde *Acinetobacter*'in Yeri

Hastanemizde 2005-2011 yılları arasında yatan hastalardan toplam 43.133 kan kültürü alınmış, alınan bu kan kültürlerinin %12,4'ünde üreme olmuştur (5355/43.133). Bu süre içinde toplam 42 tane (%0,8) *Acinetobacter* üremesi tespit edilmiştir.

Tüm üremelerin 725 tanesini (%13,5) gram negatif bakteriler oluşturmuştur. Gram negatif üremeler içinde *Acinetobacter* türleri %5,8 ile en sık üreyen 6. etken olarak saptanmıştır. Tüm gram negatif üremeler ile ilgili bilgiler Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1 Hastanemizdeki kan kültürlerinde gram negatif üremeler (2005-2011)

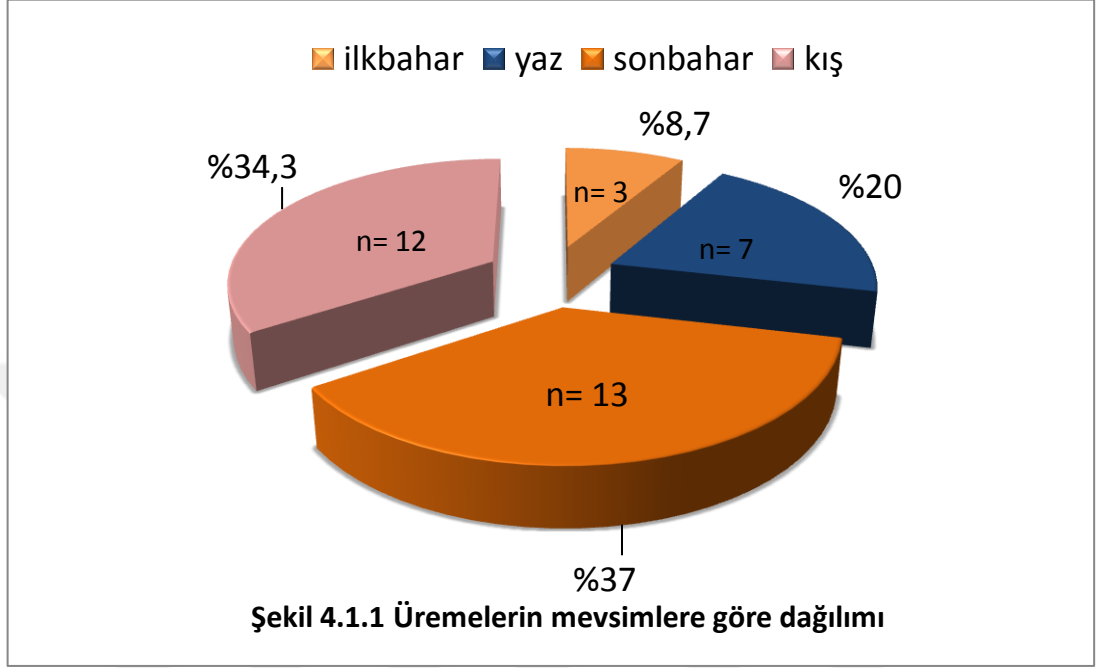
Üreyen etken	Toplam (n=725)	Yüzde (%)
1- <i>Klebsiella</i>	187	25,8
2- <i>Pseudomonas</i>	126	17,4
3- <i>E.coli</i>	121	16,7
4- Diğer	79	10,9
5- <i>Enterobacter</i>	58	8,0
6- <i>Acinetobacter</i>	42	5,8
7- <i>Serratia</i>	42	5,8
8- <i>Brucella</i>	39	5,4
9- <i>Salmonella</i>	31	4,2

Hastanemiz yoğun bakımlarında 2005-2011 yılları arasında alınan kan kültürlerindeki toplam 922 üremenin %18,7'sini (n=172) gram negatif bakteriler, %20,3'ünü mantarlar, geriye kalan %61'ini ise gram pozitif bakteriler oluşturmuştur. Yoğun bakımdaki bütün üremelerin %1,6'sını *Acinetobacter* türleri oluşturmaktadır (15/922). *Acinetobacter* türleri %8,7 ile yoğun bakımda kan kültüründe üreyen gram negatif bakteriler arasında 5. sırada yer almıştır (Tablo 4.1.2)

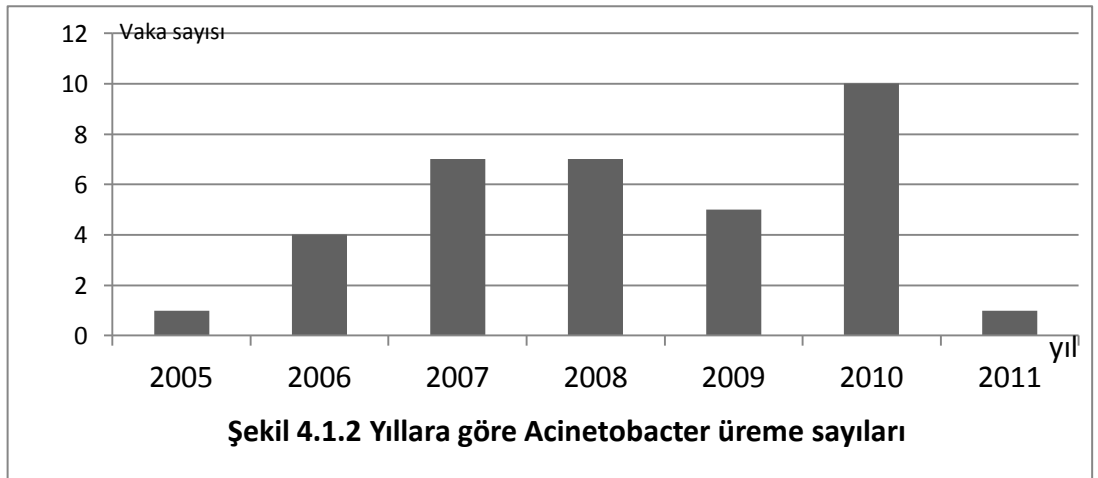
Tablo 4.1.2 Yoğun bakımdaki kan kültürlerinde gram negatif üremeler (2005-2011)

Üreyen etken	Toplam (n=172)	Yüzde (%)
1- <i>Klebsiella</i>	48	27,9
2- <i>Pseudomonas</i>	37	21,6
3- <i>E.coli</i>	19	11,0
4- <i>Enterobacter</i>	16	9,3
5- <i>Acinetobacter</i>	15	8,7
6- Diğer	15	8,7
7- <i>Serratia</i>	14	8,1
8- <i>Stenotrophomonas</i>	4	2,3
9- <i>Proteus</i>	2	1,2
10- <i>Burkholderia</i>	2	1,2

Çalışmaya alınan 35 üreme; üremenin olduğu mevsime göre değerlendirildiğinde en çok üreme 13 hasta ile sonbahar aylarında olmuştur (%37). Kış mevsiminde 12 üreme (%34,3), yaz mevsiminde 7 üreme (%20), ilkbaharda ise 3 üreme (%8,7) olmuştur (Şekil 4.1.1).



Yıllara göre *Acinetobacter* üremeleri değerlendirildiğinde 2010 yılında 10 üreme olduğu görülmüştür. En fazla üreme 2010 yılında olmuşken en az üreme 1 üreme ile 2011 yılında olmuştur. Yıllara göre üremeler Şekil 4.1.2’de verilmiştir.

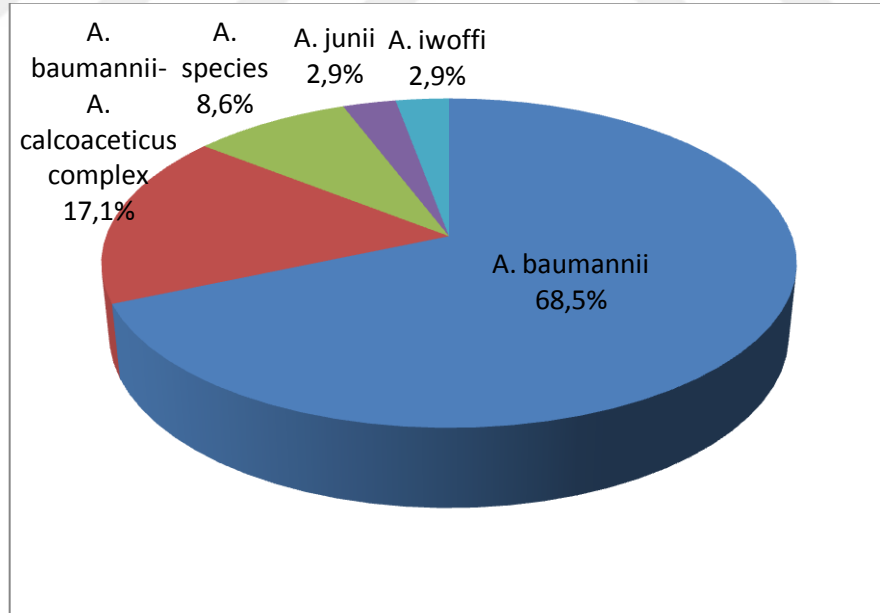


4.2 Bakteriyemiye Yol Açan *Acinetobacter* Türleri ve Antibiyotiklere Karşı Direnç Özellikleri

Bakteriyemiye yol açan türlerin %68,5'i *A. baumannii*, %17,1'i *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* complex, %8,6'sı *A. species*, %2,9'u *A. junii*, %2,9'u *A. iwoffi* olarak gözlendi. *Acinetobacter* türlerinin dağılımı Tablo 4.2.1 ve Şekil 4.2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1 Bakteriyemiye yol açan *Acinetobacter* türlerinin dağılımı

	Üreme sayısı (n=35)	Yüzde (%)
<i>A. baumannii</i>	24	68,5
<i>A. baumannii</i> - <i>A. calcoaceticus</i> complex	6	17.1
<i>A. junii</i>	1	2,9
<i>A. iwoffi</i>	1	2,9
<i>A. species</i>	3	8,6

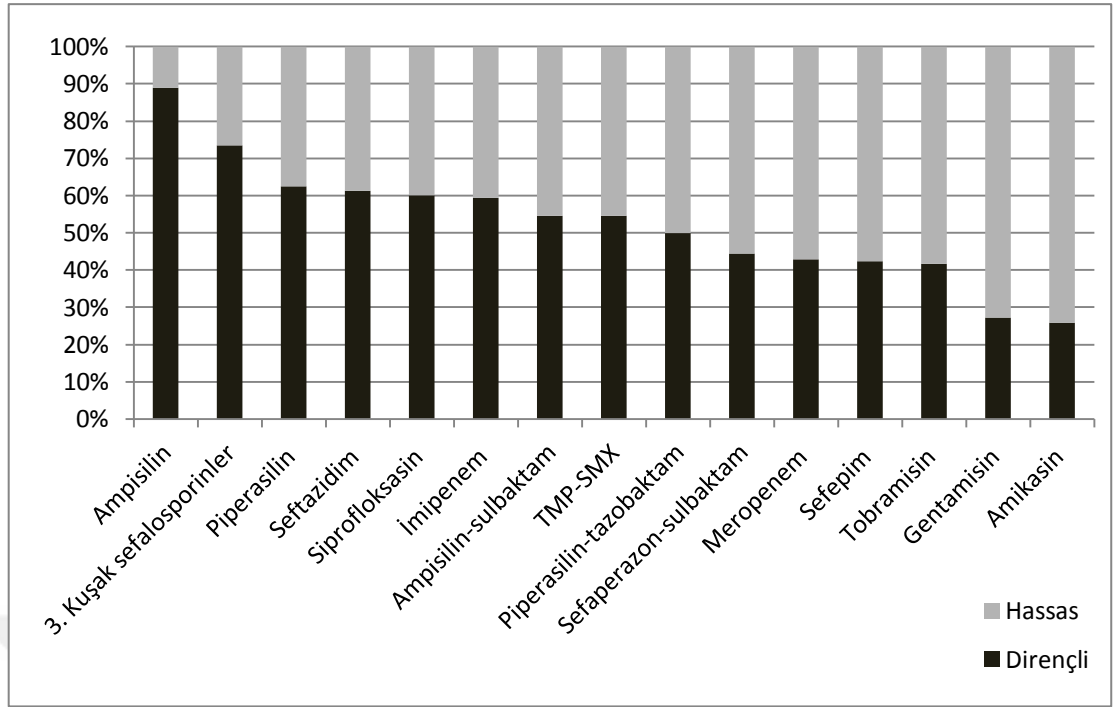


Şekil 4.2.1 Bakteriyemiye yol açan *Acinetobacter* türlerinin dağılımı

Yıllara göre antibiyogramlarda farklı farklı antibiyotik kombinasyonları kullanıldığı için hastalarda standart bir antibiyogram elde edilememiştir. Hastaların kültür antibiyogram sonuçlarına göre olguların yarısından fazlasında çalışılan antibiyotikler incelemeye alınmıştır. Çalışmaya 15 antibiyotik alınmıştır. Ampisiline karşı direnç oranı %88,9 saptanmıştır ve bu oran ile *Acinetobacter* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin olarak gözlenmiştir. Amikasinine karşı direnç ise %25,8 ile en düşük direnç oranı olarak saptanmıştır. Klinikte sık kullanılan karbapenem grubundan meropeneme direnç oranı %42,9 olarak bulunmuştur. *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu Tablo 4.2.2 ve Şekil 4.2.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2.2 *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç durumu

Antibiyotik adı	Dirençli suşların sayısı	Bakılan hasta sayısı	Direnç yüzdesi (%)
Ampisilin	24	27	%88,9
3.Kuşak sefalosporinler	25	34	%73,5
Piperasilin	15	24	%62,5
Seftazidim	19	31	%61,3
Siprofloksasin	12	20	%60,0
İmipenem	16	27	%59,3
Ampisilin-sulbaktam	12	22	%54,5
TMP-SMX	18	33	%54,5
Piperasilin-tazobaktam	15	30	%50,0
Sefaperazon-sulbaktam	8	18	%44,4
Meropenem	15	35	%42,9
Sefepim	14	33	%42,4
Tobramisin	10	24	%41,7
Gentamisin	9	33	%27,3
Amikasin	8	31	%25,8



Şekil 4.2.2 *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık durumu

4.3 Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Bakteriyemi saptanan 35 hastanın 14'ünün kız (%40), 21'inin erkek (%60) olduğu gözlenmiştir. Hastaların median yaşı 7 ay (1ay-14,4 yaş) olarak saptanmıştır. Bakteriyemisi olan 35 hastanın 21 tanesinin 1 yaşın altında (%60), 14 tanesinin 1 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır (%40).

Hastanemizde 4 tane Y.B.Ü bulunmaktadır. Bunlar pediatri Y.B.Ü, cerrahi Y.B.Ü, yenidoğan Y.B.Ü ve kalp-damar cerrahisi Y.B.Ü'dir. Hastalar yattıkları servislere göre değerlendirildiğinde *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastaların büyük bir kısmının (%45,7) Y.B.Ü'de yatmakta olduğu gözlenmiştir. En çok üreme 8 hasta ile (%22,9) pediatri Y.B.Ü'de ve yine 8 hasta ile pediatri servislerinde olmuştur. Yenidoğan Y.B.Ü'de 7 hastada (%20), yenidoğan servisinde 6 hastada (%17,1), hematoloji onkoloji servisinde 3 hastada (%8,6), cerrahi Y.B.Ü'de 1 hastada (%2,9), cerrahi servisinde 1 hastada (%2,9) ve yanık servisinde 1 hastada (%2,9) *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanmıştır. Hastaların yattıkları servislere göre olan dağılımları Tablo 4.3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1 *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastaların yattıkları servisler

	Sayı (n=35)	Yüzde (%)
Pediatric servisi	8	22,9
Pediatric Y.B.Ü	8	22,9
Yenidoğan servisi	6	17,1
Yenidoğan Y.B.Ü	7	20
Cerrahi servisi	1	2,9
Yanık servisi	1	2,9
Cerrahi Y.B.Ü	1	2,9
Hematoloji-Onkoloji servisi	3	8,6

Hastalar kan kültüründe üreme olduğu sırada klinik tanıları açısından değerlendirildiğinde 9 hasta primer bakteriyemi olarak değerlendirilmiş ve bu hastalarda kan dışında vücutta herhangi bir bölgede enfeksiyon lehine bulgu saptanmamıştır. 9 hastada pnömoni, 7 hastada ise santral kateter ilişkili enfeksiyon saptanmıştır. 6 hasta ise klinikte sepsis olarak değerlendirilmiştir. SSS enfeksiyonu tanısı alan hastaya lomber ponksiyon yapılmış ve BOS kültürü gönderilmiştir. Fakat bu hastanın BOS'da üreme olmamıştır. Hasta klinik olarak menenjit olarak değerlendirilmiştir. Peritonit olarak değerlendirilen hastadan gönderilen periton sıvısında da *Acinetobacter* üremesi olmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastanın gönderilen idrar kültüründe de *Acinetobacter* üremesi olmuştur. Yanık sonrası cilt enfeksiyonu saptanan hastadan gönderilen yara sürüntüsü kültüründe *Acinetobacter* üremesi olmuştur.

Hastaların üreme sırasındaki klinik tanıları göz önüne alınarak yapılan değerlendirme Tablo 4.3.2'de verilmiştir.

Tablo 4.3.2 *Acinetobacter*'e bağı enfeksiyon türleri

	Sayı (n=35)	Yüzde (%)
Pnömoni	9	25,7
Primer bakteriyemi	9	25,7
Kateter ilişkili enfeksiyon	7	20
Sepsis	6	17,1
İdrar yolu enfeksiyonu	1	2,9
SSS enfeksiyonu	1	2,9
Peritonit	1	2,9
Yanık-cilt enfeksiyonu	1	2,9

Çalışmaya alınan 35 hastada altta yatan hastalıklar ve tıbbi durumlar açısından değerlendirildiğinde 29 hastada (%82,9) altta yatan en az bir tane kronik hastalık saptanmışken 6 hastada (17,1) altta yatan bir hastalık olmadığı saptanmıştır. 10 hastada (%28,6) prematürite ve buna bağlı problemler, yine 10 hastada nörometabolik hastalıklar saptanmıştır. Olguların altta yatan hastalık durumları Tablo 4.3.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3.3 *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan olgularda altta yatan hastalıklar ve klinik özellikler*

	Sayı (n=35)	Yüzde (%)
Nörometabolik hastalık	10	28,6
Prematürite	10	28,6
Hematolojik malignite	4	11,4
Konjenital kalp hastalığı	3	8,6
Kronik akciğer hastalığı	2	5,7
Renal hastalık	2	5,7
Konjenital anomali	1	2,9

(*Bazı hastalarda altta yatan birden fazla hastalık vardı)

Olgular beslenme özellikleri açısından değerlendirildiğinde 35 hastanın 14 tanesinin (%40) oral, 14 tanesinin (%40) TPN ile, 7 tanesinin ise enteral beslendiği saptanmıştır.

Acinetobacter bakteriyemisi saptanan 35 hastanın 4 tanesinin (%11,4) immunsupresif tedavi aldığı, 5 tanesinin (%14,3) üreme sırasında nötröpenik olduğu saptanmıştır. Olguların 10 tanesinde son bir sene içinde bir veya daha fazla sayıda hastanede yatış öyküsü olduğu, 1 vakada ise son 1 senede YBÜ'ne yatış öyküsü olduğu bulunmuştur.

Acinetobacter bakteriyemisi saptanan hastalarda mortalite oranı %31,4 saptanmıştır (11/35). Hastalarda üremenin median 13.günde (4-288) olduğu, toplam yatış sürelerinin ise median 24 gün (6-359) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.4)

Tablo 4.3.4 Hastalarda üremenin tespit edildiği gün ve toplam yatış süreleri

Üremenin olduğu gün (minimum-maximum)	(median)	13 (4-288)
Toplam yatış süresi (minimum-maximum)	(median)	24 (6-359)

4.4 *Acinetobacter* Bakteriyemisine Sebep Olabilecek Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Olası risk faktörlerinin değerlendirmek için çalışmaya *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan 35 hasta ile kan kültüründe üreme saptanmayan 70 kontrol hastası alınmıştır. Hastalar demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır.

Acinetobacter bakteriyemisi olan vaka grubu ve üreme olmayan kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.1). Üreme olan grupta median yaş 7 ay, üreme olmayan grupta ise median yaş 4,5 ay saptanmıştır. Yaş açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1 Üreme olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Kız	14 (%40)	36 (%51,4)	-
Erkek	21 (%60)	34 (%48,6)	0,26
Yaş (median)(minimum- maximum)	7 ay (1ay-14,4 yaş)	4,5 ay (1ay-14,1 yaş)	0,95

Çalışmaya dahil edilen hastaların toplam yatış sürelerine bakıldığında *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grupta median yatış günü 24 gün (6-359), üreme olmayan grupta ise 16 gün (3-169) olarak saptandı. Bakteriyemi olan grupta toplam yatış süresi üreme olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2 Üreme olan grup ile üreme olmayan grupta toplam yatış süreleri

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Toplam yatış günü (median)	24 (6-359)	16 (3-169)	0,01

Çalışmaya alınan hastalarda; kontrol grubu olarak seçilen grupta çalışmaya alınma kriteri olarak aynı serviste aynı zamanda yatma koşulu olduğu için üreme olan grup ile üreme olmayan grup arasında yattığı servis açısından bir fark saptanmamıştır. Üreme saptanan her hastaya karşılık olarak üreme olmayan 2 hasta kontrol grubuna dahil edilmiştir (Tablo 4.4.3).

Tablo 4.4.3 Hastaların yattıkları servise göre sınıflandırılması

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)
Pediatric servisi	8 (%22,9)	16 (%22,9)
Pediatric Y.B.Ü	8 (%22,9)	16 (%22,9)
Yenidoğan servisi	6 (%17,1)	12 (%17,1)
Yenidoğan Y.B.Ü	7 (%20)	14 (%20)
Cerrahi servisi	1 (%2,9)	2 (%2,9)
Yanık servisi	1 (%2,9)	2 (%2,9)
Cerrahi Y.B.Ü	1 (%2,9)	2 (%2,9)
Hematoloji-Onkoloji servisi	3 (%8,6)	6 (%8,6)

Üreme olan hastaların %71,4'ünde (25/35), üreme olmayan hastaların ise %32,9'unda (23/70) son 1 senede hastaneye yatış öyküsü olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında son 1 senede hastaneye yatış öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.4).

Tablo 4.4.4 Hastaların son 1 senede hastaneye yatış öyküsü açısından değerlendirilmesi

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Son 1 senede hastaneye yatış öyküsü	25 (%71,4)	23 (32,9)	0,65

Çalışmaya alınan her iki grupta da en sık saptanan kronik hastalık prematürite olarak saptanmıştır. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grupta nörometabolik hastalıkların görülme sıklığı kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşken diğer bazı kronik hastalıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.5).

Tablo 4.4.5 Hastaların altta yatan hastalıkları*

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Konjenital kalp hastalığı	3 (%8,6)	11 (%15,7)	0,37
Kronik akciğer hastalığı	2 (%5,7)	4 (%5,7)	1,00
Renal hastalık	2 (%5,7)	4 (%5,7)	1,00
Hematolojik malignite	4 (%11,4)	2 (%2,9)	0,09
Hematoloji dışı malignite	0	5 (%7,1)	-
Konjenital anomali/sendrom	1 (%2,9)	2 (%2,9)	1,00
Prematürite	10 (%28,6)	21 (%30)	0,88
Nörometabolik hastalık	10 (%28,6)	6 (%8,6)	<0,01
Endokrin hastalık	0	1 (%1,4)	-
İmmüsupresif tedavi	4 (%11,4)	9 (%12,9)	1,00
Nötropeni	5 (%14,3)	6 (%8,6)	0,50
Kronik karaciğer hastalığı	0	1 (%1,4)	-

*Üreme olan grupta 8 hastada, üreme olmayan grupta 14 hastada altta yatan birden fazla kronik hastalık olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarda mortalite oranları incelendiğinde üreme olan grupta 1 ay içinde mortalite oranı %31,4 , üreme olmayan grupta ise %28,6 saptanmıştır. Her iki grup arasında mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.6).

Tablo 4.4.6 Hastaların mortalite oranları

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Mortalite	11 (%31,4)	20 (28,6)	0,76

Hastalar beslenme özellikleri açısından incelendiğinde üreme olan hastaların 14 tanesinin (%40), üreme olmayan hastaların ise 27 tanesinin (%38,6) TPN ile

beslendiği saptanmıştır. Her iki grup arasında beslenme özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.7).

Tablo 4.4.7 Hastaların beslenme özellikleri

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
TPN	14 (%40)	27 (%38,6)	-
Enteral/oral	21 (%60)	43 (%61,4)	0,88

Hastalar uygulanan invaziv işlemler açısından karşılaştırıldığında santral venöz kateter uygulaması, nazogastrik tüp uygulaması ve 10 günden uzun süren antibiyotik kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Santral venöz kateter ve nazogastrik tüp uygulaması üreme olan grupta daha fazlayken 10 günden uzun süren antibiyotik kullanımı ise üreme olmayan grupta daha fazla bulunmuştur. Uzaşmış yatış süresi (>20gün) açısından üreme olan grup ile üreme olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,01). Hastalara uygulanan invaziv işlemler Tablo 4.4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.8 Hastalara uygulanan invaziv işlemler*

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
Üriner kateter	3 (%8,6)	5 (%7,1)	1,00
Santral venöz kateter	6 (%17,1)	2 (%2,9)	0,01
Nazogastrik tüp	19 (%54,3)	23 (%32,9)	0,03
Mekanik ventilasyon	14 (%40)	21 (%30)	0,30
Toraks tüpü	2 (%5,7)	2 (%2,9)	0,59
Periton diyaliz kateteri	1 (%2,9)	1 (%1,4)	1,00
Major cerrahi	3 (%8,6)	1 (%1,4)	0,10
Kan ürünü uygulaması	16 (%45,7)	24 (%34,3)	0,25
10 günden uzun süren antibiyotik uygulaması	18 (%51,4)	50 (%71,4)	0,05
20 günden uzun süren hastane yatışı	24 (%68,6)	30 (%42,9)	0,01

*Bazı hastalarda birden fazla invaziv işlem uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar kullandıkları antibiyotikler açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında kullanılan antibiyotikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların kullandıkları antibiyotikler Tablo 4.4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.4.9 Hastaların kullandıkları antibiyotikler

	Üreme var (n=35)	Üreme yok (n=70)	p değeri
SAM	16 (%45,7)	37 (%52,9)	0,49
Makrolid	2 (%5,7)	4 (%5,7)	1,00
2.kuşak sefalosporin	3 (%8,6)	5 (%7,1)	1,00
3.kuşak sefalosporin	18 (%51,4)	32 (%45,7)	0,58
4.kuşak sefalosporin	2 (%5,7)	6 (%8,6)	0,71
Aminoglikozid	10 (%28,6)	28 (%40)	0,25
Karbapenem	11 (%31,4)	18 (%25,7)	0,53
Glikopeptit	12 (%34,3)	23 (%32,9)	0,88
Linezolid	1 (%2,9)	1 (%1,4)	1,00
Florokinolonlar	1 (%2,9)	2 (%2,9)	1,00
Piperasilin tazobaktam	4 (%11,4)	14 (%20,0)	0,27
TMP/SMX	1 (%2,9)	3 (%4,3)	1,00
Metronidazol	3 (%8,6)	4 (%5,7)	0,68
Anti-fungal	6 (%17,1)	9 (%12,9)	0,55

4.5 Üreme Olan Hastalarda Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörleri

Acinetobacter bakteriyemisi olan hastalarda 30 gün içerisinde mortalite oranı %31,4 saptanmıştır (11/35). Mortalite olan 11 hastanın 6 tanesi kültür alındıktan sonraki ilk 3 gün içinde kaybedilmiştir. Bakteriyemisi olan hastalarda kültür alındıktan sonraki ilk 3 gün içindeki mortalite oranı ise %17,1 bulunmuştur (6/35).

Mortalite olan 11 hastanın 1 tanesinin kız (%9,1), 10 tanesi ise erkek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.5.1). Mortalite olan ve olmayan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5.1 Acinetobacter bakteriyemisi olan hastalarda cinsiyet-mortalite ve yaş-mortalite ilişkisi

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
Kız	1 (%9,1)	13 (%54,2)	-
Erkek	10 (%90,1)	11 (%45,8)	0.02
Yaş (median)(ay)	1 ay (1-90)	11 ay (1-173 ay)	0,13

Acinetobacter bakteriyemisi olan hastalar sırasıyla 1 yaş ve 3 ay sınır kabul edilerek 2 gruba ayrıldığında 1 yaş altındaki ve üstündeki hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.2). Aynı şekilde 3 ay altındaki ve 3 ay üstündeki hastalarda mortalite yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.3).

Tablo 4.5.2 Bir yaşından küçük ve büyük hastalarda mortalite oranları

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
1 yaş altı hastalar	8 (%72,8)	13 (%54,2)	-
1 yaş üstü hastalar	3 (%27,2)	11 (%45,8)	0,46

Tablo 4.5.3 Üç aydan küçük ve büyük hastalarda mortalite oranları

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
3 ay altı hastalar	7 (%63,6)	8 (%33,3)	-
3 ay üstü hastalar	4 (%36,4)	16 (%66,7)	0,14

Acinetobacter bakteriyemisi olan hastalar üreyen etken olarak *A. baumannii* ve *non-baumannii* olarak 2 gruba ayrıldığında mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.4)

Tablo 4.5.4 Bakteriyemiye sebep olan türlerin mortalite oranları

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
<i>A. baumannii</i>+ <i>A. baumannii complex</i> (n=30)	9 (%81,9)	21 (%87,5)	-
<i>Non-baumannii</i> (n=5)	2 (%18,1)	3 (%12,5)	0.64

Altta yatan hastalıklar ve önemli klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde altta yatan konjenital kalp hastalığı, hematolojik malignite, prematürite, nörometabolik hastalık, immunsupresif tedavi alma ve nötropenik olma ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.5).

Tablo 4.5.5 Altta yatan kronik hastalıklar ve mortalite oranları arasındaki ilişki

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
Konjenital kalp hastalığı	2 (%18,2)	1 (%4,2)	0,22
Hematolojik malignite	1 (%9,1)	3 (%12,5)	1,000
Prematürite	4 (%36,4)	6 (%25,0)	0,68
Nörometabolik hastalık	4 (%36,4)	6 (%25,0)	0,68
İmmunsupresif tedavi	1 (%9,1)	3 (%12,5)	1,000
Nötropeni	2 (%18,2)	3 (%12,5)	0,64
Kronik akciğer hastalığı	0	2 (%8,3)	-
Renal hastalık	0	2 (%8,3)	-
Konjenital anomali	1 (%9,1)	0	-

Beslenme özellikleri açısından değerlendirildiğinde mortalite olan 11 hastanın 7 tanesi (%63,6) TPN ile beslenirken 4 hasta (%36,4) oral ya da enteral yolla beslenmiştir. TPN alan grup ve enteral/oral beslenen grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.5.6).

Tablo 4.5.6 Beslenme ve mortalite oranları

Beslenme durumu	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
TPN	7 (%63,6)	7 (%29,2)	-
Oral/enteral	4 (%36,4)	17 (%70,8)	0,07

Mortalite olan hastaların tamamını (11/11) hastanemiz Y.B.Ü’de yatan hastalar oluşturmuştur. Y.B.Ü’de yatan 15 hastanın 11 tanesinde üremeden sonraki ilk 30 gün içerisinde mortalite görülmüştür.

Uygulanan invaziv işlemlere bakıldığında 35 hastanın 14 tanesinde mekanik ventilasyon (%40), 16 tanesinde kan ürünü transfüzyonu (%45,7), 6 tanesinde santral venöz kateter uygulaması (%17,1), 19 tanesinde (%54,3) nazogastrik tüp uygulaması olduğu görülmüştür. Uygulanan invaziv işlemler ile mortalite oranları değerlendirildiğinde mekanik ventilasyon uygulanması ve nazogastrik tüp takılması ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmışken santral venöz kateter uygulaması, kan ürünü transfüzyonu ve uzamış yatış ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5.7)

Tablo 4.5.7 Uygulanan invaziv işlemler ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
Santral venöz kateter	2 (%18,2)	4 (%16,7)	1,000
Nazogastrik tüp	9 (%81,9)	10 (%41,7)	0,02
Mekanik ventilasyon	8 (%72,7)	6 (%25,0)	0,01
Kan ürünü transfüzyonu	7 (%63,6)	9 (%37,5)	0,15
Uzamış antibiyotik kullanımı	8 (%72,7)	10 (%41,7)	0,08
Üriner kateter	1 (%9,1)	2 (%8,3)	-
Toraks tüpü	0	2 (%8,3)	-
Periton diyaliz kateteri	0	1 (%4,2)	-
Major cerrahi girişim	2 (%18,2)	1 (%4,2)	-

Üreme öncesinde 35 hastanın 34'ünde en az bir antibiyotik kullanımı olduğu saptanmıştır (%97,1). En çok kullanılan antibiyotiklerin 3. kuşak sefalosporinler ve SAM olduğu gözlenmiştir. Üreme öncesinde karbapenem ve glikopeptit grubu antibiyotik kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Üreme öncesinde kullanılan antibiyotikler ve bunların mortalite ile olan ilişkileri Tablo 4.5.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.8 Üreme öncesi kullanılan antibiyotiklerle mortalite arasındaki ilişki

	Mortalite var (n=11)	Mortalite yok (n=24)	p değeri
SAM	5 (%45,5)	11 (%45,8)	0,98
3. kuşak sefalosporin	4 (%36,4)	14 (%58,3)	0,22
Aminoglikozid	4 (%36,4)	6 (%25,0)	0,68
Karbapenem	7 (%63,6)	4 (%16,7)	0,01
Glikopeptit	7 (%63,6)	5 (%20,8)	0,02
Piperasilin tazobaktam	2 (%18,2)	2 (%8,3)	0,57
Anti-fungal	3 (%27,3)	3 (%12,5)	0,35
Makrolid	1 (%9,1)	1 (%4,2)	-
2. kuşak sefalosporin	0	3 (%12,5)	-
4.kuşak sefalosporin	2 (%18,2)	0	-
Linezolid	0	1 (%4,2)	-
Florokinolonlar	0	1 (%4,2)	-
TMP/SMX	0	1 (%4,2)	-
Metronidazol	2 (%18,2)	1 (%4,2)	-
Anti-fungaller	3 (%27,3)	3 (%12,5)	-

Acinetobacter suşlarında görülen direnç durumu ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde gentamisin direnci ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.5.9). Diğer antibiyotikler ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.5.9 Gentamisin direnci ve mortalite

	Gentamisin duyarlı (n=24)	Gentamisin dirençli (n=9)	p değeri
Mortalite var	5	6	
Mortalite yok	19	3	0.03

5. TARTIŞMA

Acinetobacter baumannii başta olmak üzere, *Acinetobacter* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar tüm dünyada hızla artış göstermektedir. Bakteriyemi; hastalarda ölüm riski ile beraber hastanede yatış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetini önemli ölçüde arttırmaktadır. *Acinetobacter*'in antimikrobiyal ajanlara karşı hızla çoğul direnç kazanma yeteneği ve dış ortamda birçok yüzeyde uzun süre canlı kalabilme kapasitesi hastane enfeksiyonları açısından önemini arttırmaktadır. *Acinetobacter* bakteriyemisinin özellikleri birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen bakteriyemi ilk kez sistematik olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen bakteriyemi için risk faktörlerinin belirlenmesi, mortalitesi ve maliyeti yüksek olan bu enfeksiyonun özelliklerinin incelenmesi ve önlenmesi için değerlendirme yapılması, suşların antibiyotiklere karşı olan direnç durumlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları 1970'li yıllarda gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombinasyonlar halinde kolayca tedavi edilebilmekteyken özellikle son 10-20 senede giderek dirençli suşlar görülmeye başlanmıştır (4).

Acinetobacter enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler diğer bazı hastane kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi (*ESBL pozitif E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aureginosa* vb.) son seçenek durumundadır ve bu nedenle *Acinetobacter*'lerde karbapenem direncinin ayrı bir önemi vardır. Karbapenem direnci son 10-20 yılda artmakla birlikte direnç oranları farklı ülkelerde, farklı hastanelerde ve hatta aynı hastanenin farklı servislerinde değişiklik göstermektedir. Ruiz ve ark. İspanya'da altı yıllık süre içerisinde 1532 *Acinetobacter* izolatında yaptıkları antibiyotik duyarlılık çalışmalarında birçok antibiyotiğe karşı olan direncin çalışma süresi içerisinde en az iki kat oranında arttığını saptamışlardır (113). Aynı çalışmada imipenem direncinin %1,3'den %80'e yükseldiği saptanmıştır. Karageorgopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada özellikle *A. baumannii*'de %90'lara varan karbapenem direnci saptamışlardır (105). Ülkemizde yapılan ve 4 yıllık bir süreyi kapsayan MYSTIC (The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) program sonuçlarına göre 779 *Acinetobacter* türünün imipeneme %42,

meropeneme ise % %48 oranında dirençli olduğu saptanmıştır (114). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşları bütün dünyada olduğu gibi bizim hastanemizde de önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda; 2006-2011 yılları arasında kan kültüründe üreyen *Acinetobacter* izolatlarında imipenem direnci %59,3, meropenem direnci ise %42,9 saptanmıştır (Tablo 4.2.2). Hem imipenem, hem de meropenem direnç oranı ise %42 olarak saptanmıştır (15/35). Hastanemizde görülen *Acinetobacter* suşlarındaki karbapenem direnç oranları literatür ile uyumluluk göstermektedir. Karbapenem direncinin hasta sağkalımı üzerine etkisinin analiz ettiğimizde meropenem direncinin (yaşayan/ölü=8/7, p=0,14) ve imipenem direncinin (yaşayan/ölü=9/7, p=0,23) mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Karbapenem direnci saptanan 15 hastanın 8 tanesinde üreme öncesi 1 aylık dönemde $15,8 \pm 9,1$ gün ampirik karbapenem kullanımının olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda karbapenem direncini yüksek bulmamıza rağmen özellikle meropenem aminoglikozidlerden sonra en yüksek duyarlılığa sahip antibiyotiklerden biri olarak saptanmıştır (Tablo 4.2.2). Karbapenemler *Acinetobacter* bakteriyemilerinde oldukça duyarlı ve etkin olarak gözüксе de gelişecek direnç düşünülerek ampirik antibiyotik kullanımlarında ilk seçenek olarak düşünülmemeli, ancak YBÜ’de yatan riskli hastalarda tercih edilmelidir. Bunun dışındaki durumlarda antibiyogram sonuçlarına göre tedavi belirlenmelidir.

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek derecede direnç olduğu saptanmıştır. Uzel ve ark. (115) %92 oranında seftriakson direnci olduğunu, Alp ve ark. (116) %87 oranında sefepim direnci olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda seftriakson direnci %73,5, seftazidim direnci %61,3 oranında saptanmışken sefepim direnci %42,4 olarak saptanmıştır. Özellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranını ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Yüksek direnç oranının bu grup antibiyotiklerin hastanemizde yaygın olarak kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda sefepim direnç oranları literatürdeki birçok çalışmaya göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bunun sebebi olarak hastanemizde sefepimin 3. kuşak sefalosporinlere göre ampirik antibiyotik seçiminde daha az kullanılan bir ajan olması düşünülmüştür. Seftriakson direnci olan 25 izolatın 14 tanesinde hastada üreme öncesi 1 aylık dönemde seftriakson kullanma öyküsü varken sefepim direnci olan 14 izolatın hiçbirinde üreme öncesinde hastada sefepim kullanım öyküsü

olmadığı saptanmıştır. 3. kuşak sefalosporin direnci ($p=0,68$) , seftazidim direnci ($p=0,41$) ve sefepim direnci ($p=0,13$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sulbaktam ve tazobaktam antibiyotik etkinliğinin olmaması sebebi ile *Acinetobacter* enfeksiyonlarında beta laktam grubundan bir antibiyotik ile kombine olarak kullanılmaktadırlar. Ampisilin sulbaktam, sefaperazon sulbaktam ve piperasilin tazobaktam klinik kullanımı olan beta laktamaz inhibitörü içeren antimikrobiyal ajanlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* suşlarının piperasilin tazobaktama %78-98, ampisilin sulbaktama %42-95 ve sefaperazon sulbaktama %64-88 oranlarında dirence sahip olduğu gösterilmiştir (117-118). Çalışmamızda ampisilin direnci %88,9 iken ampisilin sulbaktam direnci %54,5, piperasilin direnci %62,5 iken piperasilin tazobaktam direnci %50 ve sefaperazon sulbaktam direnci %44,4 saptanmıştır (Tablo 4.2.2). Türkiye’de ve Dünya’da yapılan çalışmalara kıyasla adı geçen kombinasyonlara karşı direnç oranları hastanemizde daha düşük saptanmıştır. Beta laktamaz içeren kombine antibimikrobiyal ajanlarda direnç oranları beta laktamaz içermeyen tekli ajanlara göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda dikkati çeken bir bulgu da tüm Dünya’da giderek artan oranlarda aminoglikozid dirençleri bildirilmesine rağmen çalışmaya aldığımız *Acinetobacter* izolatlarında en düşük direnç oranlarının aminoglikozid grubu antibiyotiklerde saptanmış olmasıdır (Tablo 4.2.2). Alp ve ark. yaptıkları çalışmada amikasin direnci %67,3, tobramisin direnci %54,9 oranında bildirilmiştir (116). Çalışmamızda tobramisin direnci %41,7, gentamisin direnci %27,3 ve amikasin direnci %25,8 oranında saptanmıştır. Aminoglikozid direncinin hasta sağkalımı üzerine etkisini analiz ettiğimizde gentamisin direncinin (yaşayan/ölü=3/6, $p=0,03$) mortalite üzerine anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür (Tablo 4.5.9). Amikasin ve tobramisinin mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.

Bu oranlar ile aminoglikozidlerin; özellikle amikasinin ve gentamisinin *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan hastalarda uygun endikasyonlarda tekli veya kombine tedavilerde düşünülmesi yararlı olabilir. Fakat *Acinetobacter* suşlarının aminoglikozidlere karşı da hızla direnç geliştirebilecek mekanizmalara sahip olduğu bilinmeli ve uygun endikasyon durumlarında kullanılması önerilmektedir.

Yurtdışında ve Türkiye genelinde yapılan bazı yayınlarda bildirilen ve son zamanlarda daha sık görülmeye başlanan, bütün antimikrobiyal ajanlara dirençli suşlara çalışmamızda rastlanmamıştır. Fakat genel olarak çoğu antibiyotik direnç oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. *Acinetobacter* türlerinde görülen bu yüksek direnç oranları tedavide kullanılabilecek olan antimikrobiyal ajan seçeneğini azaltmakla birlikte tedavi başarısını da düşürmektedir. Bu yüksek direnç oranlarının önemli nedenlerinden biri antibiyotik kullanma öyküsünün hastanemizde yüksek olması olabilir. Usluer ve arkadaşlarının 2002 yılında Türkiye’de yaptığı; 18 kurumu içeren çok merkezli bir çalışmada, üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı’na bağlı eğitim araştırma hastanelerinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. Yatan 9471 hastanın 2900’ünün (%30,6) antibiyotik kullandığı, kullanılan antibiyotiklerin %78,4’ünün ampirik olarak başladığı fakat çoğu tedavinin irrasyonel olduğu belirtilmiştir (119). Ülkemizde 2003 yılından beri antibiyotik kullanımının kısıtlanması yönünde bir politika izlenmektedir. Bu politikaya göre piperasilin-tazobaktam, sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, sefepim, meropenem, imipenem, vankomisin, teikoplanin, lipozomal amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazol reçetesi sadece enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından verilebilmektedir. Piperasilin, sefaperazon, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, kinolonların iv formları gibi antibiyotikler ise sadece ilk 3 günlük tedavi olarak diğer uzmanlar tarafından reçete edilebilmektedir.

A.B.D’de 1995-2002 yılları arasında yapılan ve nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmada *Acinetobacter* türleri tüm monomikrobiyal kan akımı enfeksiyonlarında %1,3 ile en sık rastlanan 10. etyolojik ajan olarak bildirilmiştir (82). Aynı çalışmada yoğun bakım dışındaki servislerde görülen nozokomiyal bakteriyemilerde tüm üremelerin %0,9’u *Acinetobacter* iken Y.B.Ü’deki üremelerde %1,6’sında saptanmıştır. Çalışmamızda 2005-2011 yılları arasında hastanemizdeki kan kültürü üremeleri değerlendirildiğinde *Acinetobacter* türleri %0,8 ile en sık rastlanan 10. etyolojik ajan olarak tespit edilmiştir. YBÜ’deki kan kültürü üremelerinde *Acinetobacter* türleri %1,6 oranında saptanırken YBÜ dışındaki servislerde %0,6 oranında saptanmıştır. Hastanemizdeki kan kültürlerinde *Acinetobacter* üreme yüzdesi ve bu üremelerin YBÜ’de daha yüksek oranda görülmesi literatürdeki veriler ile benzerlik göstermektedir. Kan kültürlerindeki gram negatif üremeler değerlendirildiğinde ise YBÜ’de *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*

ve *enterobakter*lerden sonra %8,7 ile en sık rastlanan ajan *Acinetobacter* türleridir (Tablo 4.1.2). Bu rakamlar; *Acinetobacter* türlerinin tüm Dünya’da ve Türkiye’de olduğu gibi hastanemizde de özellikle kritik hastalar için bir tehdit oluşturduğunun göstergesidir.

Acinetobacter bakteriyemisi saptanan ve çalışmaya alınan 35 hastanın 10 tanesinde üreme 2010 yılında olmuştur. Yıllara göre üreme sayıları değerlendirildiğinde en çok üreme 2010 yılında olmasına rağmen, aynı sürelerde bir serviste yatan birden fazla hastada üreme olmamıştır. 2005-2011 yılları arasında hastanemiz YBÜ’leri ve diğer servislerde *Acinetobacter* salgını olmamıştır.

Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonlarında mevsimsel bir değişkenlik olduğunu bildiren bazı çalışmalar vardır. McDonald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaz aylarında *Acinetobacter* enfeksiyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (120). Bunun yazın artan hava sıcaklıkları ve nem oranı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda üremelerin 13 tanesi sonbahar aylarında olmuştur (%37). Kış mevsiminde 12 üreme (%34,3), yaz mevsiminde 7 üreme (%20), ilkbaharda ise 3 üreme (%8,7) olmuştur (Şekil 4.1.1). Hastanemizde kış ve sonbahar gibi daha soğuk mevsimlerde *Acinetobacter* bakteriyemisinin daha sık görülmesi bu anlamda literatürdeki veriler ile farklılık göstermektedir.

Daha önce yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* türleri arasında en sık bakteriyemiye yol açan ajan *A. baumannii* olarak saptanmıştır (4, 82, 96). Bazı çalışmalarda *Acinetobacter* türleri arasında %80’lere varan oranlarda *A. baumannii* üstünlüğü dikkat çekmektedir (96). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık bakteriyemiye yol açan *Acinetobacter* türü %68,5 ile *A. baumannii* olmuştur. *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* complex %17,1, *A. species* %8,6, *A. junii* %2,9 ve *A. iwoffii* %2,9 oranında saptanmıştır. Choi ve arkadaşları *A. baumannii*’ye bağlı bakteriyemiye diğer *Acinetobacter* türlerine bağlı bakteriyemi ile kıyasladıklarında, her iki grup arasında hasta özellikleri ve klinik sonuç açısından anlamlı fark bulmamışlardır (121). Çalışmamızda üreme olan hastalar üreyen etken açısından *A. baumannii* ve non- *A. baumannii* olarak iki gruba ayrıldığında her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.5.4). *A. baumannii* dışı diğer etkenlerin sayısı az olduğu için türe göre klinik özellikler mortalite dışında incelenmemiştir.

Diğer çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da bakteriyemi çoğunlukla nozokomiyal olarak saptanmıştır. 2005-2011 yılları arasında hastanemizde saptanan 42 *Acinetobacter* bakteriyemisinin 3 tanesi dışarıdan bulaşma olarak değerlendirilmiş, 3 vakada (%7,1) toplum kaynaklı bakteriyemi saptanmış, geri kalan 35 vakadaki üreme ise (%83,3) nozokomiyal bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir. Valero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 59 *Acinetobacter* bakteriyemisinin 17'sinin (%29) toplum kökenli olduğu gözlenmiştir (83). Çalışmamızda toplum kaynaklı bakteriyemi oranı çok daha düşük saptanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda; erkek cinsiyet (122), yüksek APACHİ-2 skoru (122), prematürite (1), cerrahi ve invaziv işlemler (1, 34, 87), santral venöz kateter uygulaması (1, 34, 87), mekanik ventilasyon ve süresi (1, 34, 87, 123), üreme öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü (1, 34, 87, 105, 123), kan veya kan ürünleri transfüzyonu (1), kontamine parenteral solusyonlar veya total parenteral nutrisyon uygulaması (1, 87), enteral beslenme (1, 122, 124), hastane ve yoğun bakımda uzamış yatış süresi (1, 122, 124), hastane personelinin artmış iş yükü (1), enfekte veya kolonize hastaların yoğun olarak bulunduğu servise yatış (1), önceki hastane ve yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü (1, 124), kemoterapi uygulaması ve immunsupresyon (87) *Acinetobacter baumannii* başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerinin çeşitli enfeksiyon tiplerinin ortaya çıkmasında ve kolonizasyonunda risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza aldığımız hastalarda üreme olan ve üreme olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.1). Kontrol grubu olarak seçilen hastalar, üreme saptanan hastalarla aynı serviste yatan hastalar arasından seçildiğinden bu durum kontrol grubunun yaş ve cinsiyet gibi özellikler açısından uygun olarak oluşturulduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda üreme olan grup ve üreme olmayan grup arasında yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.01$). Üreme olan grupta median yatış süresi 24 gün, üreme olmayan grupta ise 16 gün olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında kronik hastalıklar açısından ciddi fark olmadığı ve kontrol grubu olarak seçilen hastaların çoğu kronik hastalık grubunda üreme olan hastalar ile benzer oranlarda kronik hastalığa sahip oldukları düşünüldüğünde toplam yatış süreleri arasındaki bu farkın temel olarak *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Uzamış yatış sürelerinin; beraberinde artmış mortalite ve morbiditeye sebep olacağı ve maliyet oranlarını önemli ölçüde arttıracığı düşünüldüğünde *Acinetobacter* üremeleri için yeterli önlemlerin alınması gereği bir kez daha ortaya çıkmıştır. Uzamış yatış süresi açısından üreme olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,01$, Tablo 4.4.8). Bu istatistik; hem *Acinetobacter* bakteriyemisinin toplam yatış süresini arttırdığı yönünde, hem de uzamış yatış sürelerinin *Acinetobacter* bakteriyemisi için bir risk faktörü olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Uygulanan invaziv işlemler açısından değerlendirildiğinde santral venöz kateter uygulaması ($p=0,01$) ve nazogastrik tüp uygulaması ($p=0,03$) üreme olan grup ve üreme olmayan grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır (Tablo 4.4.8). Nazogastrik sonda uygulaması üreme olan grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmesine rağmen bu işlem bakteriyemiye sebep olabilecek olası bir risk faktörü olarak düşünülmemiştir. Wisplinghoff ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nazogastrik tüp uygulamasını risk faktörü olarak bulmuş fakat bunun daha çok kronik hastalarda ya da kritik hastalarda uygulanan bir girişim olması sebebi ile bakteriyemi ile nazogastrik tüp uygulaması arasında direkt olarak bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (82). Santral venöz kateter uygulaması üreme olan grupta %17,1 oranında saptanmışken üreme olmayan grupta ancak %2,9 oranında izlenmiştir. Kateter uygulamalarının, özellikle santral venöz kateter girişimlerinin *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptandığı birçok çalışma mevcuttur (1, 34, 87).

Kronik hastalıklar ve *Acinetobacter* bakteriyemisi ilişkisi değerlendirildiğinde üreme olan hastalarda en sık görülen kronik hastalıklardan; prematürite %28,6, nörometabolik hastalık %28,6 oranında saptanmıştır. Hematolojik malignite %11,4, konjenital kalp hastalığı %8,6 oranında saptanmıştır (Tablo 4.3.3). Çelebi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nörolojik hastalık %25,2, prematürite %24,2, renal hastalık %14,7, malignite %12,6, kronik karaciğer hastalığı %11,5, immun yetmezlik %9,4 oranlarında saptanmıştır (125). Aynı çalışmada prematürite ve renal hastalık *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörleri olarak saptanmışken çalışmamızda nörometabolik hastalık görülme sıklığı üreme olan grupta üreme olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.4.5, $p<0,01$). Diğer kronik hastalıkların büyük kısmı her iki grupta benzer oranlarda görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı mortalite oranları %22-44 olarak bildirilmiştir (124). Çalışmamızda mortalite oranı %31,4 olarak bulunmuştur (11/35) ve literatüre göre kabul edilebilir düzeyde mortalite oranımız olduğu düşünülmüştür. Dikkat çeken bir bulgu da ilk 3 gün içinde mortalite oranının oldukça yüksek olmasıdır. Kaybedilen 11 hastanın 6 tanesinde ölüm kültür alındıktan sonraki ilk 3 gün içerisinde olmuştur. Mortalite oranları açısından *Acinetobacter* üremesi olan grup ile üreme olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,76$). Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, YBÜ’de yatış, immün yetmezlik, renal hastalık, mekanik ventilasyon uygulaması, çoklu ilaç direnci olan suşa bağlı gelişen enfeksiyonlar, altta yatan maligniteler, DİC gelişmesi olarak bildirilmiştir (1, 87, 124). Çalışmamızda erkek cinsiyet (Tablo 4.5.1), YBÜ’de yatış, mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp uygulaması (Tablo 4.5.7), üreme öncesi karbapenem ve glikopeptit grubu antibiyotik kullanımı (Tablo 4.5.8), izolattaki gentamisin direnci (Tablo 4.5.9) mortalite ile ilişkili saptanmıştır.

Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması hasta sayısının az olmasına sebep olmuştur. Bakteriyemi saptanan hastaların büyük bir kısmında diğer kültürler (idrar, beyin omurilik sıvısı, aspirasyon kültürleri, yara yeri sürüntü kültürleri, vb.) alınmadığı için bakteriyeminin kaynağı ve hastalardaki kolonizasyon durumları net olarak değerlendirilememiştir. 2005-2011 yılları arasında *Acinetobacter* üremelerinde standart bir antibiyogram kullanılmamış, yıllara göre antibiyogramda çalışılan antibiyotikler farklılık göstermiştir. Ayrıca tüm Dünya’da kolistin direnci ile ilgili ayrıntılı yayınlar yapılmasına rağmen çalışmamızda çok az hastada kültür antibiyogramda kolistin çalışılmıştır. İleride yapılacak çalışmaların prospektif olarak planlanmasının, bu tür kısıtlılıkların ortadan kalkmasını sağlayacağı ve daha güvenilir bulguların ortaya çıkmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acinetobacter bakteriyemisi özellikle hastanelerin YBÜ’de görülen, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bir nozokomiyal enfeksiyon türüdür. *Acinetobacter* türlerindeki antimikrobiyal ajanlara karşı çoğul direnç kazanma yeteneği ve dış ortamlarda uzun süre canlı kalabilme kapasitesi tedavide çeşitli zorluklara yol açmaktadır. Çalışmamızda 2005-2011 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi’nde yatan, *Acinetobacter* bakteriyemisi saptanan 35 hastada bakteriyemi ve mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiş, ayrıca izolatların antibiyotik dirençleri incelenmiştir. Tüm bu değerlendirmelerin ışığında:

- 1) *Acinetobacter* türleri yoğun bakımdaki gram negatif üremelerde %8,7 ile en çok üreyen 5. etken olmuştur. Genel olarak yüksek antibiyotik direnç oranları ve bakteriyemi sonrasındaki 1 aylık dönemde yüksek mortalite oranları göz önüne alındığında *Acinetobacter* bakteriyemisi tüm Dünya’da olduğu gibi hastanemizde de, özellikle Y.B.Ü’de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle bakteriyemi ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirecek çok merkezli ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
- 2) Çalışma döneminde izole edilen *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler aminoglikozidler olarak saptanmıştır. Bu nedenle aminoglikozidler; özellikle gentamisin ve amikasin bakteriyemi tedavisinde antibiyotik seçiminde tekli ya da kombine tedavide seçilebilecek uygun bir tercih olarak görünmektedir. Fakat aminoglikozidlere karşı hızla direnç gelişimi olabileceği düşünülerek uygun hastalarda ve uygun endikasyonlarda, mümkünse antibiyogram sonuçlarına göre kullanılması önerilmektedir.
- 3) *Acinetobacter* bakteriyemisi hastanede yatış süresini uzatmakta ve dolayısıyla mortalite, morbidite ve maliyet oranlarının artırmaktadır. Ayrıca uzamış hastane yatışları da bakteriyemi ile ilişkili saptanmıştır.
- 4) Daha önce yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da tanı ve tedavi amacı ile yapılan bazı invaziv girişimler ile bakteriyemi arasında ilişki saptanmıştır (örn; santral venöz kateter). Bu nedenle hastalara yapılacak girişimler, uygulanacak

enstrümantasyon ve kateterizasyonların endikasyonu olan durumlarda yapılması ve mümkün olan en kısa sürede sonlandırılması gerekmektedir.

5) Gentamisin direnci ve mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Bu nedenle profilaktik ya da ampirik antibiyotik kullanımından olabildiğince sakınmak gerekmektedir. Çalışmamızda kullanılan antibiyotikler ve üreme arasında ilişki saptanmamış olsa da gereksiz antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi arasında ilişki daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle antibiyotikler uygun endikasyonlarda, uygun hastalarda ve uygun sürelerde kullanılmalıdır.

6) Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması hasta sayısının az olmasına sebep olmuştur. Bakteriyemi saptanan hastaların büyük bir kısmında diğer kültürler (idrar, beyin omurilik sıvısı, aspirasyon kültürleri, yara yeri sürüntü kültürleri, vb.) alınmadığı için bakteriyeminin kaynağı ve hastalardaki kolonizasyon durumları net olarak değerlendirilememiştir. İleride yapılacak çalışmaların prospektif olarak planlanmasının bu tür kısıtlılıkların ortadan kalkmasına ve daha güvenilir bulguların ortaya çıkmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fournier, P.E. and H. Richet, *The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities*. Clin Infect Dis, 2006. 42(5): p. 692-9.
2. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171(4): p. 388-416.
3. Palmen, R., et al., *Physiological characterization of natural transformation in Acinetobacter calcoaceticus*. J Gen Microbiol, 1993. 139(2): p. 295-305.
4. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter spp as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features*. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148- 65.
5. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A and Gales A. *Evaluation of a New Etest for Detecting Metallo- β -lactamases in Routine Clinical Testing*. J Clin Microbiol. 2002; 40: 2755- 2759.
6. Paton RH, M.R., Hood J, Amyes SGB, *ARI-1: Beta-lactamase mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii* Int J Antimicrob Agents, 1993. 2: p. 81-88.
7. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, et al. *Bloodstream infection due to Acinetobacter spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 607-12.
8. Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Bosso JA. *Evaluation of antibiotic synergy against Acinetobacter baumannii: a comparison with E-test, time-kill and checkerboard methods*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38: 43- 50.
9. Mulin B, Talon D, Viel JF et al. *Risk factor for nosocomial colonization with multiresistant Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 569–76.
10. Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. *Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of Acinetobacter baumannii: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 92–7.

11. Corbella N, Pujol M, Ayats J, et al. *Relevance of Digestive Tract Colonization in the Epidemiology of Nosocomial Infections Due to Multiresistant Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1996; 23: 329-34.
12. Go J, Cunha BA. *Acinetobacter baumannii: Infection control implications*. Infect Dis Pract 1999; 23: 65-8.
13. Gaynes R, Edwards JR, NNIS System. *Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis 2005; 41: 848-54.
14. Poutanen, S.M., M. Louie, and A.E. Simor, *Risk factors, clinical features and outcome of Acinetobacter bacteremia in adults*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997. 16(10): p. 737-40.
15. www.ccr.jussieu.fr/cclin/Alertes&Avis/clotureAcineto.pdf.
16. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH. (Eds.). *Manuel of Clinical Microbiology* 9 th ed. Washington ASM Pres 2007: 770- 802.
17. Jawad A, Hawkey PM, Heritage J, Snelling AM. *Description of Leeds Acinetobacter Medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important Acinetobacter spp., and comparison with Herellea agar and Holton's agar*. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2353- 58.
18. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9th (International) Ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1994: 129.
19. Beijerinck, M. 1911. *Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien*. Versl. Koninklijke Akad. Wetensch. Amsterdam 19:1092–1103.
20. Brisou, J., and A. R. Prevot. 1954. *Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Achromobacter group*. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 86:722–728.
21. Baumann, P., M. Doudoroff, and R. Y. Stanier. 1968. *A study of the Moraxella group. II. Oxidative-negative species (genus Acinetobacter)*. J. Bacteriol. 95:1520–1541.
22. Lautrop, H. 1974. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, MD.

23. Skerman, V. B. D., V. McGowan, and P. H. A. Sneath. 1980. Approved list of bacterial names. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 30:225–420.
24. Bouvet, P. J., and P. A. Grimont. 1986. *Taxonomy of the genus Acinetobacter with the recognition of Acinetobacter baumannii sp. nov., Acinetobacter haemolyticus sp. nov., Acinetobacter johnsonii sp. nov., and Acinetobacter junii sp. nov., and emended description of Acinetobacter calcoaceticus and Acinetobacter lwoffii.* *Int. J. Syst. Bacteriol.* 36:228–240.
25. Tjernberg, I., and J. Ursing. 1989. *Clinical strains of Acinetobacter classified by DNA-DNA hybridization.* *APMIS* 97:595–605.
26. Bouvet, P. J., and S. Jeanjean. 1989. *Delineation of new proteolytic genomic species in the genus Acinetobacter.* *Res. Microbiol.* 140:291–299.
27. Nemec, A., T. De Baere, I. Tjernberg, M. Vaneechoutte, T. J. van der Reijden, and L. Dijkshoorn. 2001. *Acinetobacter ursingii sp. nov. and Acinetobacter schindleri sp. nov., isolated from human clinical specimens.* *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51:1891–1899.
28. Nemec, A., L. Dijkshoorn, I. Cleenwerck, T. De Baere, D. Janssens, T. J. Van Der Reijden, P. Jezek, and M. Vaneechoutte. 2003. *Acinetobacter parvus sp. nov., a small-colony-forming species isolated from human clinical specimens.* *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 53:1563–1567.
29. Carr, E. L., P. Kampfer, B. K. Patel, V. Gurtler, and R. J. Seviour. 2003. *Seven novel species of Acinetobacter isolated from activated sludge.* *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 53:953–963.
30. Rossau, R., A. van Landschoot, M. Gillis, and J. de Ley. 1991. *Taxonomy of Moraxellaceae fam. nov., a new bacterial family to accomodate the genera Moraxella, Acinetobacter, and Psychrobacter and related organisms.* *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41:310–319.
31. Gerner-Smidt, P. 1992. *Ribotyping of the Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex.* *J. Clin. Microbiol.* 30:2680–2685.
32. Gerner-Smidt, P., I. Tjernberg, and J. Ursing. 1991. *Reliability of phenotypic tests for identification of Acinetobacter species.* *J. Clin. Microbiol.* 29:277–282.
33. Vaneechoutte, M., I. Tjernberg, F. Baldi, M. Pepi, R. Fani, E. R. Sullivan, J. Van der Toorn, and L. Dijkshoorn. 1999. *Oil-degrading Acinetobacter strain*

- RAG-1 and strains described as “Acinetobacter venetianus sp. nov.” belong to the same genomic species. Res. Microbiol. 150:69–73.*
34. Joly-Guillou, M. L. 2005. *Clinical impact and pathogenicity of Acinetobacter. Clin. Microbiol. Infect. 11:868–873.*
 35. Getchell-White, S. I., Donowitz, L. G., and Gröschel, D. H. M. 1989. *The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of Acinetobacter calcoaceticus. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 10:402–407.*
 36. Musa, E. K., Desai, N., and Casewell, M. W. 1990. *The survival of Acinetobacter calcoaceticus inoculated on fingertips and on formica. J. Hosp. Infect. 15:219–227.*
 37. Jawad, A., Snelling, A. M., Heritage, J., and Hawkey, P. M. 1998. *Exceptional desiccation tolerance of Acinetobacter radioresistens. J. Hosp. Infect. 39:235–240.*
 38. Houang, E. T. S., Sormunen, R. T., Lai, L., Chan, C. Y., and Leong, A. S-Y. 1998. *Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of Acinetobacter baumannii and Acinetobacter lwoffii. J. Clin. Microbiol. 51:786–788.*
 39. Peterson, J. W. 1996. *Bacterial pathogenesis. In Medical Microbiology*, ed. S. Baron. Galveston: University of Texas Medical Branch.
 40. Goel, V. K., and Kapil, A. 2001. *Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane proteins of Acinetobacter baumannii are bactericidal. BMC Microbiol. 1:16–24.*
 41. Erridge, C., O. L. Moncayo-Nieto, R. Morgan, M. Young, and I. R. Poxton. 2007. *Acinetobacter baumannii lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling. J. Med. Microbiol. 56:165–171.*
 42. Haseley, S. R., and Wilkinson, S. G. 1998. *Structure of the O-7 antigen from Acinetobacter baumannii. Carbohydr. Res. 306:257–263.*
 43. Vinogradov, E. V., Brade, L., Brade, H., and Holst, O. 2003. *Structural and serological characterisation of the O-antigenic polysaccharide of the lipopolysaccharide from Acinetobacter baumannii strain 24. Carbohydr. Res. 338:2751–2756.*

44. Pantophlet, R., Severin, J. A., Nemec, A., Brade, L., Dijkshoorn, L., and Brade, H. 2002. *Identification of Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex with monoclonal antibodies specific for O antigens of their lipopolysaccharides*. Clin Diagn. Lab. Immunol. 9:60–65.
45. Brade, H., and Galanos, C. 1983. *Biological activities of the lipopolysaccharide and lipid A from Acinetobacter calcoaceticus*. J. Med. Microbiol. 16:211–214.
46. Brade, H., and Galanos, C. 1983. *A new lipopolysaccharide antigen identified in Acinetobacter calcoaceticus: occurrence of widespread natural antibody*. J. Med. Microbiol. 16:203–210.
47. Rosenberg, M., Bayer, E. A., Delarea, J., and Rosenberg, E. 1982. *Role of thin fimbriae in adherence and growth of Acinetobacter calcoaceticus RAG-1 on hexadecane*. Appl. Environ. Microbiol. 44:929–937.
48. Rosenberg, E., Kaplan, N., Pines, O., Rosenberg, M., and Gutnick, D. 1983. *Capsular polysaccharides interfere with adherence of Acinetobacter calcoaceticus to hydrocarbon*. FEMS Microbiol. Lett. 17:157–160.
49. Lee, J. C., Koerten, H., van den Broek, P., Beekhuizen, H., Wolterbeek, R., van den Barselaar, M., van der Reijden, T., van der Meer, J., van de Gevel, J., and Dijkshoorn, L. 2006. *Adherence of Acinetobacter baumannii strains to human bronchial epithelial cells*. Res. Microbiol. 157:360–366.
50. Rosenberg, M. 1981. *Bacterial adherence to polystyrene: a replica method of screening for bacterial hydrophobicity*. Appl. Environ. Microbiol. 42:375–377.
51. Magnusson, K. E. 1982. *Hydrophobic interaction: a mechanism of bacteria binding*. Scand. J. Infect. Dis. 33:32–36.
52. Gospodarek, E., Grzanka, A., Dudziak, Z., and Domaniewski, J. 1998. *Electron microscopic observation of adherence of Acinetobacter baumannii to red blood cells*. Acta Microbiol. Pol. 47:213–217.
53. Boujaafar, N., Freney, J., Bouvet, P. J. M., and Jeddi, M. 1990. *Cell surface hydrophobicity of 88 clinical strains of Acinetobacter baumannii*. Res. Microbiol. 141:477–482.
54. Saint, N., Hamel, C. E., De´, E., and Molle, G. 2000. *Ion channel formation by N- terminal domain: a common feature of OprFs of Pseudomonas and OmpA of Escherichia coli*. FEMS Microbiol. Lett. 190:261–265.

55. Choi, C. H., Lee, E. Y., Lee, Y. C., Park, T. I., Kim, H. J., Hyun, S. H., Kim, S. A., Lee, S-K., and Lee, J. C. 2005. *Outer membrane protein 38 of Acinetobacter baumannii localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells*. Cell. Microbiol. 7:1127–1138.
56. Poh, C. L., and Loh, G. K. 1985. *Enzymatic profile of clinical isolates of Acinetobacter calcoaceticus*. Med. Microbiol. Immunol. 174:29–33.
57. Rathinavelu, S., Zavros, Y., and Merchant, J. L. 2003. *Acinetobacter lwoffii infection and gastritis*. Microbes Infect. 5:651–657.
58. Neilands, J. B. 1995. *Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds*. J. Biol. Chem. 270:26723–26726.
59. Gonzalez, R. H., Nusblat, A., and Nudel, B. C. 2001. *Detection and characterization of quorum sensing signal molecules in Acinetobacter strains*. Microbiol. Res. 155:271–277.
60. Catalano, M., et al., *Survival of Acinetobacter baumannii on bed rails during an outbreak and during sporadic cases*. J Hosp Infect, 1999. 42(1): p. 27-35.
61. Seifert, H., R. Baginski, A. Schulze, and G. Pulverer. 1993. *The distribution of Acinetobacter species in clinical culture materials*. Zentralbl. Bakteriol. 279:544–552.
62. Seifert, H., L. Dijkshoorn, P. Gerner-Smidt, N. Pelzer, I. Tjernberg, and M. Vaneechoutte. 1997. *Distribution of Acinetobacter species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods*. J. Clin. Microbiol. 35:2819–2825.
63. Berlau, J., H. Aucken, H. Malnick, and T. Pitt. 1999. *Distribution of Acinetobacter species on skin of healthy humans*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18:179–183.
64. Dijkshoorn, L., E. van Aken, L. Shunburne, T. J. van der Reijden, A. T. Bernards, A. Nemec, and K. J. Towner. 2005. *Prevalence of Acinetobacter baumannii and other Acinetobacter spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals*. Clin. Microbiol. Infect. 11:329–332.
65. Turton, J.F., et al., *Detection and typing of integrons in epidemic strains of Acinetobacter baumannii found in the United Kingdom*. J Clin Microbiol, 2005. 43(7): p. 3074-82.

66. Anstey, N.M., B.J. Currie, and K.M. Withnall, *Community-acquired Acinetobacter pneumonia in the Northern Territory of Australia*. Clin Infect Dis, 1992. 14(1): p. 83-91.
67. Poirel, L., and P. Nordmann. 2006. *Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology*. Clin. Microbiol. Infect. 12:826–836.
68. Obara, M. and T. Nakae, *Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in Acinetobacter calcoaceticus*. J Antimicrob Chemother, 1991. 28(6): p. 791-800.
69. Mussi, M. A., A. S. Limansky, and A. M. Viale. 2005. *Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of Acinetobacter baumannii: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins*. Antimicrob. Agents Chemother. 49:1432–1440.
70. Gehrlein, M., et al., *Imipenem resistance in Acinetobacter baumannii is due to altered penicillin-binding proteins*. Chemotherapy, 1991. 37(6): p. 405-12.
71. Nemec, A., L. Dolzani, S. Brisse, P. van den Broek, and L. Dijkshoorn. 2004. *Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European Acinetobacter baumannii clones*. J. Med. Microbiol. 53:1233–1240.
72. Lee, H., D. Yong, J. H. Yum, K. H. Roh, K. Lee, K. Yamane, Y. Arakawa, and Y. Chong. 2006. *Dissemination of 16S rRNA methylase-mediated highly amikacin-resistant isolates of Klebsiella pneumoniae and Acinetobacter baumannii in Korea*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 56:305–312.
73. Doi, Y., and Y. Arakawa. 2007. *16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides*. Clin. Infect. Dis. 45:88–94.
74. Gu, B., M. Tong, W. Zhao, G. Liu, M. Ning, S. Pan, and W. Zhao. 2007. *Prevalence and characterization of class I integrons among Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii isolates from patients in Nanjing, China*. J. Clin. Microbiol. 45:241–243.
75. Craven, D.E., et al., *Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors*. Semin Respir Infect, 1990. 5(3): p. 157-72.

76. Torres, A., et al., *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis, 1990. 142(3): p. 523-8.
77. Gaynes, R., and J. R. Edwards. 2005. *Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli*. Clin. Infect. Dis. 41:848–854.
78. Lortholary, O., et al., *Nosocomial acquisition of multiresistant Acinetobacter baumannii: risk factors and prognosis*. Clin Infect Dis, 1995. 20(4): p. 790-6.
79. Bergogne-Berezin, E. and M.L. Joly-Guillou, *Hospital infection with Acinetobacter spp.: an increasing problem*. J Hosp Infect, 1991. 18 Suppl A: p. 250-5.
80. Fagon, J.Y., et al., *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay*. Am J Med, 1993. 94(3): p. 281-8.
81. Anstey, N. M., B. J. Currie, M. Hassell, D. Palmer, B. Dwyer, and H. Seifert. 2002. *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. 40:685–686.
82. Wisplinghoff, H., T. Bischoff, S. M. Tallent, H. Seifert, R. P. Wenzel, and M. B. Edmond. 2004. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin. Infect. Dis. 39:309–317.
83. Valero, C., et al., *Acinetobacter bacteraemia in a teaching hospital, 1989-1998*. Eur J Intern Med, 2001. 12(5): p. 425-429.
84. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility*. Clin Infect Dis, 2000. 31(3): p. 690-7.
85. Seifert, H., et al., *Vascular catheter-related bloodstream infection due to Acinetobacter johnsonii (formerly Acinetobacter calcoaceticus var. lwoffii): report of 13 cases*. Clin Infect Dis, 1993. 17(4): p. 632-6.
86. Beck-Sague, C.M., et al., *Epidemic bacteremia due to Acinetobacter baumannii in five intensive care units*. Am J Epidemiol, 1990. 132(4): p. 723-33.

87. Chen, H.P., et al., *Predictors of mortality in Acinetobacter baumannii bacteremia*. J Microbiol Immunol Infect, 2005. 38(2): p. 127-36.
88. Siegman-Igra, Y., et al., *Nosocomial acinetobacter meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review*. Clin Infect Dis, 1993. 17(5): p. 843-9.
89. Johnson, E. N., T. C. Burns, R. A. Hayda, D. R. Hospenthal, and C. K. Murray. 2007. *Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties*. Clin. Infect. Dis. 45:409–415.
90. Graddon, J.D., E.K. Chapnick, and L.I. Lutwick, *Infective endocarditis of a native valve due to Acinetobacter: case report and review*. Clin Infect Dis, 1992. 14(5): p. 1145-8.
91. Grotiuz, G., A. Sirok, P. Gadea, G. Varela, and F. Schelotto. 2006. *Shiga toxin 2 producing Acinetobacter haemolyticus associated with a case of bloody diarrhea*. J. Clin. Microbiol. 44:3838–3841.
92. Peacock, J.E., Jr., et al., *Nosocomial respiratory tract colonization and infection with aminoglycoside-resistant Acinetobacter calcoaceticus var anitratus: epidemiologic characteristics and clinical significance*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1988. 9(7): p. 302-8.
93. Coelho, J., et al., *Multiresistant acinetobacter in the UK: how big a threat?* J Hosp Infect, 2004. 58(3): p. 167-9.
94. Zeana, C., et al., *The epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: does the community represent a reservoir?* Infect Control Hosp Epidemiol, 2003. 24(4): p. 275-9.
95. *Enquete de prevelance nationale 2001-resultats*.
96. Tilley, P.A. and F.J. Roberts, *Bacteremia with Acinetobacter species: risk factors and prognosis in different clinical settings*. Clin Infect Dis, 1994. 18(6): p. 896-900.
97. Pittet, D., et al., *Identifying the hospitalized patient at risk for nosocomial bloodstream infection: a population-based study*. Proc Assoc Am Physicians, 1997. 109(1): p. 58-67.
98. Spellberg, B., et al., *Trends in antimicrobial drug development: implications for the future*. Clin Infect Dis, 2004. 38(9): p. 1279-86.

99. Eraksoy, H., et al., *Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program*. J Chemother, 2007. 19(6): p. 650-7.
100. Williams, J.D., *beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone*. Clin Infect Dis, 1997. 24(3): p. 494-7.
101. Urban, C., et al., *Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus biotype anitratus*. J Infect Dis, 1993. 167(2): p. 448-51.
102. Pachon-Ibanez, M.E., et al., *Activity of tigecycline (GAR-936) against Acinetobacter baumannii strains, including those resistant to imipenem*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. 48(11): p. 4479-81.
103. Towner, K.J., *Acinetobacter: an old friend, but a new enemy*. J Hosp Infect, 2009. 73(4): p. 355-63.
104. Spence, R.P. and K.J. Towner, *Frequencies and mechanisms of resistance to moxifloxacin in nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother, 2003. 52(4): p. 687-90.
105. Karageorgopoulos, D.E. and M.E. Falagas, *Current control and treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii infections*. Lancet Infect Dis, 2008. 8(12): p. 751-62.
106. Gordon, N.C. and D.W. Wareham, *A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline*. J Antimicrob Chemother, 2009. 63(4): p. 775-80.
107. Peleg, A.Y., H. Seifert, and D.L. Paterson, *Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen*. Clin Microbiol Rev, 2008. 21(3): p. 538-82.
108. Lee, N.Y., et al., *Combination carbapenem-sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study*. Pharmacotherapy, 2007. 27(11): p. 1506-11.
109. Montero, A., et al., *Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in a mouse pneumonia model*. J Antimicrob Chemother, 2004. 54(6): p. 1085-91.

110. Tripodi, M.F., et al., *Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates producing OXA-58 carbapenemases*. Int J Antimicrob Agents, 2007. 30(6): p. 537-40.
111. Kuo, L.C., et al., *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome*. Clin Microbiol Infect, 2007. 13(2): p. 196-8.
112. Wareham, D.W. and D.C. Bean, *In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of Acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemases*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2006. 5: p. 10.
113. Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez- Campos L, Gomez J. *Evolution of resistance among clinical isolates of Acinetobacter over a 6-year period*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 292- 5.
114. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B; Turkish MYSTIC Study Group. *Antibiotic resistance surveillance over a 4- year period (2000- 2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59: 453- 7.
115. Uzel S, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M. *Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları*. Klinik Dergisi 1999; 12(2): 60- 4.
116. Alp E, Muhammet G, Orhan Y ve ark. *Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci*. Flora 2004; 9(2): 125- 31.
117. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. *Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suslarının örneklerle göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları*. ANKEM Dergisi 2006; 20: 202- 5.
118. Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B. *Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi*. Enfeksiyon Dergisi 2005; 19(1):75- 80.
119. Usluer, G., I. Ozgunes, and H. Leblebicioglu, *A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2005. 4: p. 16.

120. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR, *the National Nosocomial Infections Surveillance System. Seasonal variation of Acinetobacter infections: 1987–96. Clin Infect Dis* 1999; 29: 1133–7.
121. Choi, S.H., et al., *Clinical characteristics and outcomes of bacteremia caused by Acinetobacter species other than A. baumannii: comparison with A. baumannii bacteremia. J Infect Chemother*, 2006. 12(6): p. 380-6.
122. Mulin B, T.D., Viel JF, Vincent C, Leprat R, Thouverez M, Michel-Briand Y., *Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant Acinetobacter baumannii. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* , 1995. 14(7): p. 569-76.
123. Levin AS, M.C., Sinto SI, Sader HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, Sauaia N, Boulos M, *An outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii in a university hospital in São Paulo, Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996. 17(6): p. 366-8.
124. Cisneros, J.M. and J. Rodríguez-Baño, *Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clinical Microbiology and Infection*, 2002. 8(11): p. 687-693.
125. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yüce N, Karalı Z, Gül Y, Çakır D, Gedikoğlu S, *Risk factors and clinical outcomes of infections caused by Acinetobacter spp. in children: results of a 5 year study. J Pediatric Inf*, 2010. 4: 15-20