

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE EĞİTİM
MERKEZİ YATAKLI SERVİSLERİNDE YATMAKTA OLAN
HASTALARDA GELİŞEN *ACINETOBACTER* KAN DOLAŞIMI
İNFEKSİYONLARININ PROSPEKTİF İZLEMİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET UÇAR**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MURAT KUTLU**

DENİZLİ - 2014

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

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE EĞİTİM
MERKEZİ YATAKLI SERVİSLERİNDE YATMAKTA OLAN
HASTALARDA GELİŞEN *ACINETOBACTER* KAN DOLAŞIMI
İNFEKSİYONLARININ PROSPEKTİF İZLEMİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET UÇAR**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MURAT KUTLU**

DENİZLİ - 2014

Yrd. Doç. Dr. MURAT KUTLU danışmanlığında Dr. MEHMET UÇAR tarafından yapılan "Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi Yataklı Servislerinde Yatmakta Olan Hastalarda Gelişen Acinetobacter Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının Prospektif İzlemi ve Risk Faktörlerinin Analizi" başlıklı tez çalışması 29/09/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Hüseyin TURGUT,

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Murat KUTLU,

ÜYE Selmin Dergisi GAYLAK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
29/09/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin TURGUT olmak üzere, Doç. Dr. Selda Sayın KUTLU, Doç. Dr. Şerife AKALIN ve tez çalışmalarımnda en yoğun zamanlarında bile desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Murat KUTLU'ya; istatistik çalışmalarındaki katkılarında dolayı Dr. Utku UZUN'a; ailem gibi gördüğüm ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarım Doğaç, Öznur, Türkan, Egemen ve Ceyda'ya; beni dünyaya getiren ve iyi bir doktor olmam için her zaman fedakârlık gösteren anneme ve babama; bana yaşama sevinci veren biricik oğlum Talha'ya ve evlendiğimiz ilk günden beri her zaman her konuda yardımcım olan ve desteğini esirgemeyen canım eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Uçar

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TAKSONOMİ VE TARİHÇE	3
GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
PATOGENEZ VE VİRÜLANS	5
<i>ACINETOBACTER</i> İNFEKSİYONLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ	6
Solunum Yolu İnfeksiyonları	6
Bakteriyemiler	7
Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları	8
Üriner Sistem İnfeksiyonları	9
İntrakraniyal İnfeksiyonlar	9

Diğer İnfeksiyonlar	9
DİRENÇ MEKANİZMALARI	10
Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları	10
Aminoglikozit Direnci Mekanizması	11
Kinolon Direnci Mekanizması	11
Tetrasiklin Direnci Mekanizması	12
Polimiksin/Kolistin Direnç Mekanizması	12
<i>ACINETOBACTER</i> İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ	12
Sulbaktam ve Kombinasyonları	13
Polimiksinler	13
Karbapenemler	13
Tigesiklin	13
Kombinasyon Tedavisi	14
MORTALİTE	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA	16
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	17
TANIMLAMALAR	17
ETİK KURUL ONAYI	18
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
BULGULAR	19
TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKLAR	36
EKLER	

KISALTMALAR

Hİ: Hastane İnfeksiyonu

VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni

DYDİ: Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonu

ÜSİ: Üriner Sistem İnfeksiyonu

PAÜSARUM: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi

MV: Mekanik Ventilasyon

ÇİD: Çoklu İlaça Direnç

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SVK: Santral Venöz Kateter

PVK: Periferik Venöz Kateter

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

KT: Kemoterapi

AYBÜ: Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi

BCYB: Beyin Cerrahi Yoğun Bakım

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi kaynakları	19

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Klinik örneklerden sık izole edilen <i>Acinetobacter</i> türlerinin ayırımında kullanılan özellikleri	4
Tablo 2 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi için tanımlanmış risk faktörleri	8
Tablo 3 <i>Acinetobacter</i> infeksiyonlarında mortaliteyi etkileyen faktörler	15
Tablo 4 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi olan ve kontrol grubu 1 ve kontrol grubu 2’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi	21
Tablo 5 Vaka grubu ile kontrol gruplarının risk faktörleri açısından çok değişkenli analiz sonuçları	22
Tablo 6 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi olan grup ve kontrol grubu 1’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi	24
Tablo 7 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi olan grup ile kontrol grubu 1’deki olguların risk faktörlerinin çok değişkenli analizi	25
Tablo 8 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi olan grup ve kontrol grubu 2’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi	27
Tablo 9 <i>Acinetobacter</i> bakteriyemisi olan grup ile kontrol grubu 2’deki Olguların risk faktörlerinin çok değişkenli analizi	28
Tablo 10 <i>Acinetobacter</i> suşlarının antibiyotik direnç durumları	28
Tablo 11 Çalışmadaki hastaların mortalite oranları	29

ÖZET

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi Yataklı Servislerinde Yatmakta Olan Hastalarda Gelişen *Acinetobacter* Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının Prospektif İzlemi ve Risk Faktörlerinin Analizi **DR. MEHMET UÇAR**

Acinetobacter türleri, hastane infeksiyonuna yol açan etkenler arasında önemli bir yer tutmaktadır. *Acinetobacter* spp. birçok antibakteriyele kolay direnç geliştirebilmesi ve kuruluğa dirençli olması nedeniyle zor kontrol edilebilen salgınlara yol açabilmektedir. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM)'inde *Acinetobacter* türleri ile gelişen bakteriyemilerde risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma prospektif vaka-kontrol çalışması olarak 18 ay süre ile yürütülmüştür. *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi olan 23 hasta tespit edildi. *Acinetobacter* dışı diğer etkenler ile bakteriyemisi olan ve bakteriyemi klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan iki kontrol grubu, vaka grubunda yer alan hastalar ile cinsiyet, servis ve yatış zamanı açısından eşleştirilerek oluşturuldu. Vaka grubundaki hastaların 7'si anestezi yoğun bakım ünitesinde (AYBÜ), 12'si hematoloji servisinde, 2'si onkoloji servisinde, 1'er tanesi ise nefroloji servisi ve beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı. Vaka grubunun kontrol grupları ile karşılaştırılması ile tek değişkenli analizde hastanede yatış süresinin uzun olması ($p=0,008$) ve total parenteral nutrisyon ($p=0,001$), kanser kemoterapisi ($p=0,048$), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ($p=0,001$), karbapenem ($p=0,007$), teikoplanin ($p=0,002$) ve antifungal ($p=0,008$) tedavilerini almak *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi için risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise analize dahil edilen değişkenlerden hiçbirisi risk faktörü olarak gösterilemedi. Ancak total parenteral nutrisyon kullanımı istatistiksel olarak neredeyse anlamlı bulundu ($p=0,051$). Sonuç olarak morbiditesi ve mortalitesi yüksek *Acinetobacter* spp. bakteriyemileri için tek değişkenli analizde de olsa risk faktörlerinin saptanmış olması, hastalığın kontrolü ve uygun tedavinin başlanmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter*, bakteriyemi, karbapenem, prospektif olgu-kontrol çalışması, risk analizi

SUMMARY

Prospective Follow-up and Analysis of Risk Factors for *Acinetobacter* bloodstream infections in Pamukkale University Faculty of Medicine, Health Research and Application Center

DR MEHMET UCAR

Acinetobacter baumannii has become an important cause of nosocomial infection, especially in intensive care units. At the same time many antibacterials can also easily develop resistance and hardly controllable because of being resistant to dryness may lead to outbreaks. The study was planned as a prospective case – control. In this study, Pamukkale University Faculty of Medicine, Health Research and Application Center patients with *Acinetobacter* species was to determine the risk factors for developing bacteremia. During the study, *Acinetobacter* spp in blood cultures 23 patients with growth detected in Pamukkale University Health Research Center. *Acinetobacter* bacteremia with other non- factors and bacteremia with clinical and laboratory findings of two non- control group , the patients in the case group and sex, which was matched in terms of service and hospitalization time was. This case group consisted of 23 patients. 7 patients in the intensive care unit (ICU) and 12 hematology ward , 2 in oncology services , is one of them lay in the nephrology and brain surgery intensive care unit. At the and of the study; duration of hospitalization (p = 0.008), total parenteral nutrition (p = 0.001), chemotherapy (p = 0.048), beta -lactam / beta-lactamase inhibitör (p = 0.001), carbapenem (p = 0.007), teicoplanin (p = 0.002) and antifungal (p = 0.008) were found to be risk factors such multivariate analysis , but no one has been identified as a risk factor. However, the use of total parenteral nutrition were statistically almost significant (p = 0.051) . As a result of the high morbidity and mortality of *Acinetobacter* spp. for bacteremia in univariate analysis of risk factors have been identified , though , the disease control and will contribute to the initiation of appropriate treatment.

Key words: *Acinetobacter*, bacteremia, prospective case-control study, carbapenem, risk analysis

1.GİRİŞ

Hastane infeksiyonları (Hİ), önemli bir halk sağlığı problemidir. Neden olduğu morbidite, mortalite ve yol açtığı ek maliyetten dolayı son yıllarda üzerinde yoğun olarak durulan bir konu haline gelmiştir (1).

Acinetobacter türleri, Hİ'na yol açan etkenler arasında önemli bir yer tutmaktadır ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde sorun patojen haline gelmiştir (2,3). Aynı zamanda birçok antibakteriyele direnç geliştirebilmesi ve kuruluğa dirençli olması nedeniyle kontrolü zor salgınlara yol açabilmektedir (4).

Acinetobacter gram negatif, hareketsiz, non-fermentatif, oksidaz negatif bir kokobasildir. Çevre koşullarına dayanıklı olması nedeniyle doğada, su, toprak gibi çeşitli ortamlarda yaşayabilir. İnsan derisinin normal florasında bulunabilmekle birlikte hastanede yatan hastaların solunum yollarından da izole edilmektedir (3, 5, 6).

Acinetobacter baumannii hastane ortamından ve hastalardan en çok izole edilen *Acinetobacter* türüdür (7). *Acinetobacter* türleri, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), bakteriyemi, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları (DYDİ) ve üriner sistem infeksiyonlarına (ÜSİ) neden olabilmektedir. *Acinetobacter* infeksiyonları sırasında geçici bakteriyemi yanı sıra septik şok ve ölüm gelişebilmektedir (8). Cerrahi girişim, üriner kateter, santral venöz kateter, daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon (MV) gibi nedenler *Acinetobacter* infeksiyonları için risk faktörleridir (9).

Acinetobacter bakteriyemisinin kontrolü ve tedavisi zordur. Hastanede kalış süresinin uzaması, morbidite ve mortalitenin artması gibi birçok soruna yol açmaktadır. En sık, yoğun bakımda yatan hastalarda invaziv işlemler sonrası infeksiyona neden olmaktadır (10). Mekanik ventilasyon ve vasküler kateterler bakteriyemi için en sık saptanan risk faktörleridirler (10,11). Bakteriyemi kaynağı olarak sıklıkla pnömoni, idrar yolu infeksiyonu ve yara yeri infeksiyonu gösterilmektedir (12).

Bu alışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PA-SARUM)'inde *Acinetobacter* türleri ile gelişen bakteriyemilerde risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TAKSONOMİ VE TARİHÇE

Acinetobacter türleri ilk kez Beijerinck tarafından 1911 yılında topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir (13). Günümüzde kullanılan *Acinetobacter* kelimesi 1954 yılında, Brisou ve Prevot tarafından hareketli *Achromobacter* cinsi bakterilerden ayırt etmek amacıyla Yunanca akinetos (hareketsiz) kelimesinden türetilmiş ve 1971 yılında resmi olarak taksonomide yerini almıştır (12).

1986 yılında Bouvet ve Grimont, DNA-DNA çalışmalarına dayanarak 12 *Acinetobacter* türü tanımlamışlardır. Bunlar arasında *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus* ve *A. johnsonii*, *A. junii* ve *A. lwoffii* başlıcalarıdır (14). Daha sonra yapılan çalışmalarla 20 ek *Acinetobacter* türü daha tanımlanmış ve genomik tür sayısı 32'ye ulaşmıştır (12,15)

Acinetobacter calcoaceticus, *A. baumannii*, genomik tür 3 ve 13 TU arasında benzerlik vardır ve bir çok araştırmacı tarafından bu türler *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex olarak tanımlanmıştır (12). Hastane infeksiyonlarında en sık karşılaşılan genomik tür *A. baumannii* olup, onu *A. lwoffii* ve *A. johnsonii* izlemektedir (16).

2.2. GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Acinetobacter türleri gram negatif, non-fermentatif, zorunlu aerob, sporsuz, hareketsiz bakterilerdir. Antibiyotik içeren katı ve sıvı besiyerlerinde çoğunlukla basil formunda bulunurken seçici olmayan besiyerinde kokobasil formunda bulunabilirler. Oksidaz, Deoksiribonükleaz ve indol negatif, katalaz pozitifler ve birçoğu nitratları nitritlere indirgeyemez (17).

Genel üretim besiyerlerinde 35-37 °C' de kolayca üretilebilirler. Kanlı agardaki kolonileri 24 saat sonunda 2-3 mm çapa ulaşırlar ve bazı türler hemolitik özellik gösterebilir. Laktoz negatif koloniler oluştururlar ve enterobakterilerden daha küçük, opak pigmentsiz, S tipi koloniler meydana getirirler (17).

Biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre de tür ayrımı yapılabilmektedir. Bu ayırmada glukoz oksidasyonu, 44 °C’de üreyebilme ve hemoliz yapma özelliklerinden yararlanır. Klinik örneklerden sık izole edilen dört *Acinetobacter* türünün bu özellikleri Tablo 1’de yer almaktadır (17).

Tablo 1. Klinik örneklerden sık izole edilen *Acinetobacter* türlerinin ayırımında kullanılan özellikleri

<i>Acinetobacter</i> türü	44 °C’de üreme	Glukoz oksidasyonu	Hemoliz
<i>A. baumannii</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
<i>A. calcoaceticus</i>	Negatif	Pozitif	Negatif
<i>A. haemolyticus</i>	Negatif	Pozitif	Negatif
<i>A. lwoffii</i>	Negatif	Negatif	Pozitif

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Acinetobacter türleri diğer *Neisseriaceae* üyesi bakterilerden farklı olarak canlı ve cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilirler. Toprak, su, pastörize süt, dondurulmuş gıdalar, fabrikalar, hastane havalandırma sistemleri, hasta yastıkları ve sabunluklar gibi pek çok yüzeyden izole edilebilirler (5,16). Sebze ve meyvelerde bulunabilmesi hastane yemeklerinden dolayı hastalarda intestinal kolonizasyona yol açabilir (5). *Acinetobacter* türleri kuru ve cansız yüzeylerde beş ay gibi uzun süre yaşayabildikleri için insan rezervuarları ve hastane materyalleri vasıtasıyla hastadan hastaya geçiş özelliği gösterirler (2).

Acinetobacter türleri deri, balgam, idrar, dışkı ve vajinal sekresyon gibi örneklerde kolonize olabilir. Tropikal iklimde sahip ülkelerde alkol bağımlılarında %10’dan fazla boğaz taşıyıcılığı saptanmıştır (18). Hastanelerde bulunan sağlıklı bireylerin %25’inden fazlasında cilt kolonizasyonu, %7’sinde boğaz kolonizasyonu tespit edilmiştir (19). Hastane personelinin ellerinde ve trakeostomi kenarlarında en sık ve en uzun süre kolonize olan gram negatif bakterilerdir (20).

Avrupa’da 1980 yılından bu yana ortaya çıkan *A. baumannii* kaynaklı hastane salgınları epidemiyolojik tiplendirme metotları kullanılarak incelenmiştir. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *A. baumannii* suşlarının hastaneler, hatta şehirler ve ülkeler arasında yayılımı kolonize hastalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. İngiltere’deki güneydoğu klonu ve OXA 23 klon 1 ve 2’nin yayılımı, Portekiz’deki bir ÇİD *A. baumannii* klonunun yayılması Fransa’da VEB-1 Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz (GSBL) üreten bir *A. baumannii* klonunun 55 medikal merkez ve hastaneler arasında yayılımı ve İspanya’nın değişik bölgelerindeki dokuz hastane arasında yayılan bir *A. baumannii* klonunun gözlenmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (12).

National Nosocomial Infection Surveillance Control (NNIS) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* türlerine bağlı pnömoni sıklığı 1986 yılında %4 iken 2003 yılında %7 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde 2003 yılındaki hastane kökenli pnömonilerin %6,9’u, bakteriyemilerin %2,4’ü, cerrahi alan infeksiyonlarının %2,1’i ve üriner sistem infeksiyonlarının %1,6’sında etken olarak *Acinetobacter* türleri saptanmıştır (21).

Avrupa’da ise 2011 yılında yoğun bakımda gelişen pnömonilerin %4,2’si, bakteriyemilerin %4,1’i ve üriner sistem infeksiyonlarının %1,9’u *Acinetobacter* türleri ile gelişmiştir. İnfeksiyon oranının en yüksek olduğu ülkeler ise İtalya, Romanya ve Slovakya’dır (22). Türkiye’de 2001 yılında 22 merkezin katılımıyla yapılan nokta prevalans çalışmasında yoğun bakımda gelişen infeksiyonların %18,2’sinin *Acinetobacter* türleri ile geliştiği saptanmıştır (23).

2.4. PATOGENEZ VE VİRÜLANS

Acinetobacter baumannii, biyofilm oluşturarak biyolojik ve biyolojik olmayan yüzeylere nüfuz edebilir. Biyofilm, bakteriye kolonizasyon, antibakteriyellere direnç kazanımı ve konağın immun sisteminden kurtulmak gibi özellikler kazandırır (24,25). *A. baumannii*’nin biyofilm oluşturması, hastane ortamında ve cihazların yüzeyinde uzun süre canlı kalabilmesi nedeniyle, özellikle kateter kaynaklı hastane

infeksiyonlarında önemli bir virülans faktörüdür. Yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* türlerinin %14 oranında biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir (26).

Acinetobacter türlerinde bulunan polisakkarit kapsül bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve bakteriyi fagositozdan korur. Fimbrialar konak epiteline, intravenöz kateter ve trakeal kanül gibi materyallerin yüzeyine tutunmayı sağlayarak virülansı artırır (2).

Bakteri için diğer bir virülans faktörü ise demir kullanımımıdır. Bakteri siderofor ve acinetobaktin gibi demir elde etmeyi sağlayan molekülleri salgılar. *A. baumannii* bakteriyemisi geçirdikten sonra iyileşen bireylerde, demir bağlayıcı proteinlere karşı immün yanıt geliştiği gözlenmiştir (15).

2.5 ACINETOBACTER İNFEKSİYONLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Konağa ait bazı faktörler, *Acinetobacter* infeksiyonlarının gelişmesinde hazırlayıcı rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında yaş, ağır cerrahi girişimler, malignite ve altta yatan ciddi hastalık varlığı yer almaktadır. İnfeksiyonlar daha çok yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ortaya çıkar. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, mekanik ventilasyon, özellikle 3. kuşak sefalosporin, kinolon ya da karbapenem grubu antibiyotiklerle tedavi öyküsü, enteral beslenme, santral venöz kateterizasyon, trakeostomi ve idrar sondası kullanımı bu bakteriler ile oluşan infeksiyonlar için risk faktörleridir (27-29).

2.5.1 Solunum yolu infeksiyonu

Acinetobacter infeksiyonlarının en sık lokalizasyonu ve en önemli kolonizasyon yeri solunum yollarıdır (30). Orofarenksin geçici kolonizasyonu ve trakeostomi infeksiyon riskini arttırmaktadır (31).

Toplum kaynaklı *A. baumannii* pnömonileri daha çok tropikal iklime sahip ülkelerde alkolizm, sigara kullanımı, diyabet, böbrek yetmezliği gibi altta yatan hastalığı olanlarda görülür (5).

Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu hastane kökenli akciğer infeksiyonu salgınları tanımlanmaktadır ve *Acinetobacter* türlerinin

ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) nedenleri arasında sıklığı artmaktadır (32). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada VİP’lerin %29,2’sinin *Acinetobacter* ile meydana geldiği belirlenmiştir (33).

Yoğun bakımda yatış, ileri yaş, altta yatan hastalık varlığı, geçirilmiş cerrahi, antibiyotik kullanımı, entübasyon *Acinetobacter* ile alt solunum yolları kolonizasyonunu ve infeksiyonunu arttıran faktörler olarak tanımlanmıştır (20,34,35).

2.5.2 Bakteriyemi

Nozokomiyal bakteriyemi hastalarda ölüm riski ile beraber hastanede yatış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetini de arttırmaktadır. Yoğun bakımda nozokomiyal bakteriyemi geliştiğinde hastanede yatış süresi 24 gün uzamakta ve ek 4000 dolar tedavi maliyeti getirmektedir (36). *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen bakteriyemiler, geçici bakteriyemiden septik şoka kadar değişen geniş bir klinik tablo gösterir ve kaba mortalite hızı %46’ya kadar ulaşabilmektedir (8).

ABD’de 1995-2002 yılları arasında nozokomiyal bakteriyemi ile ilgili yapılan bir çalışmada *A. baumannii* en sık izole edilen 10’uncu etken olarak belirlenmiştir. Bakteriyemi sıklıkla yoğun bakımda görülür ve yoğun bakımda mortalite hızı %34-43,4 iken, yoğun bakım dışı ünitelerde bu oran %16,3’tür. Yoğun bakım ünitelerindeki bakteriyemi etkenleri arasında *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türlerinden sonra 3. en yüksek mortaliteye sahiptir. *A. baumannii* bakteriyemisi hastane kaynaklı bakteriyemiler içerisinde ortalama 26 gün ile en geç ortaya çıkmaktadır (12,37). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili kan dolaşım infeksiyonlarında %23,2 ile en sık etkenin *Acinetobacter* spp. olduğu tespit edilmiştir (33).

Acinetobacter bakteriyemisi sıklıkla pnömoni ve damar içi katater kullanımı sonrası ve daha az sıklıkla da üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından sonra gelişmektedir (5). Çeşitli çalışmalarda; ileri yaş, geçmişte *Acinetobacter* kolonizasyonu varlığı, solunumsal ve kardiyak hastalık bulunması, geçmişte karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatma, pnömoni, geçirilmiş cerrahi, travma, immunsupresyon

varlığı ve santral venöz kateterizasyon (SVK), mekanik ventilasyon (MV), nazogastrik tüp ve idrar sondası gibi çeşitli invaziv girişimlerin uygulanması *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörleri olarak saptanmış (8,28,40).

Acinetobacter bakteriyemisi ile ilgili yirmi çalışmanın değerlendirildiği bir çalışmada ise başta karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanım öyküsü olmak üzere antibiyotik kullanım hikayesinin en sık risk faktörü olduğu belirlenmiştir. İkinci en sık risk faktörü olarak MV saptanmış, diğer risk faktörleri olarak da yoğun bakım ünitesinde yatış, SVK ve idrar sondası kullanımı tespit edilmiştir (38).

Tablo 2. *Acinetobacter* bakteriyemisi için tanımlanmış risk faktörleri (8,28,29,38-40).

-
- İleri yaş
 - Altta yatan hastalıklar (diyabet, böbrek yetmezliği, malignite)
 - İmmüsupresyon varlığı
 - Pnömoni varlığı
 - Travma
 - Geçirilmiş cerrahi
 - Hastanın kolonizasyonu
 - Antibiyotik kullanım öyküsü
 - İnvaziv girişim uygulanması (santral kateterizasyon, entübasyon, MV, idrar sondası)
 - Hastanede veya yoğun bakımda yatış ve süresi
-

2.5.3 Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları (DYDİ)

Acinetobacter baumannii, kateter ilişkili selülide yol açabilmektedir (5). Özellikle savaş yaraları başta olmak üzere travmatik yaralarda, yanıklarda ve postoperatif insizyon alanlarında önemli bir infeksiyon etkeni haline gelmiştir. Tropik iklime sahip bir ülke olan Vietnam'da yaşanan savaşta yaralardan en sık izole edilen gram negatif bakteri *A. baumannii*'dir (5).

Asinetobakteriler yumuşak dokuda polimikrobiyal infeksiyonun bileşeni deolabilmektedir. Nekrotizan fasiitte, *Streptococcus pyogenes* ile sinerjistik etki gösterip, hastalığın şiddetlenmesine neden oldukları gösterilmiştir (41).

2.5.4 Üriner Sistem İnfeksiyonları (Sİ)

Acinetobacter türlerinin neden olduğu üriner sistem infeksiyonları nadirdir. Genellikle yaşlı, üriner kateteri olan ve yoğun bakımda yatan erkek hastalarda etken olarak saptanmaktadır (2).

Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonlarında *Acinetobacter* türlerinin görülme oranının %7,5 olduğu saptanmıştır (33).

2.5.5 İnrakraniyal İnfeksiyonlar

Özellikle beyin ve sinir cerrahisi işlemi ve kafa travmasını takiben gelişen menenjitlerde etken olarak *Acinetobacter* türleri saptanabilmektedir. Hastaların çoğunu erkekler ve miyelografi, ventrikülografi ve diğer invaziv beyin ve sinir cerrahisi işlemleri uygulanan hastalar oluşturmaktadır (42). Uzamış operasyon süresi, serebrospinal fiştl, uzamış external ventriküler drenaj ve yoğun antibiyotik kullanımı santral sinir sistemi infeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (43).

2.5.6 Diğer İnfeksiyonlar

Konjunktivit, endoftalmit, kornal ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir. Ayrıca *A. baumannii* doğal ve prostetik kapak endokarditinde tanımlanmıştır. Osteomiyelit, septik artrit, pankreatit ve karaciğer apselerinde de rapor edilmiştir (5,44).

2.6 DİRENÇ MEKANİZMALARI

Acinetobacter infeksiyonlarında yıllar içinde giderek artan oranlarda görülen antibiyotik direnci nedeniyle tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. 1970'li yıllarda hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonları ampisilin, gentamisin, kloramfenikol ve nalidiksik asit gibi sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara duyarlı bulunmuş, ancak zaman içerisinde izolatların direnç oranlarında artış ortaya çıkmıştır (45).

Acinetobacter suşlarının direnç mekanizmaları; enzim üretimi (sefalosporinaz, karbapenemaz, aminoglikozit modifiye edici enzimler), antibiyotik hedef bölge değişiklikleri, hücre duvarında bulunan porinlerdeki değişiklikler ve eflüks pompasıdır (5,12,15).

2.6.1 Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

A. baumannii'nin beta-laktam antibiyotiklere karşı direncinden sorumlu mekanizmalardan biri kromozom veya plazmid kontrolünde betalaktamaz enzimlerinin üretilmesidir (46). Antibiyotiğe özgü dış membran porinlerinin kaybı ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler de beta-laktam direncinde rol oynayan mekanizmalardandır (47).

Doğal betalaktamazlar türün temel özelliği olup, tür ya da cinsin tüm suşlarında bulunabilirler ve dikey yolla aktarılabilirler. *A. baumannii* kompleksine ait doğal betalaktamazlar izolatların neredeyse tamamlanmış olan OXA-51 benzeri betalaktamazlar ve AmpC tipi sefalosporinazlardır. OXA-51 enzim kümesi üyelerinin OXA tipi enzimlerle kombine olarak bulunduğu ve belli şartlar altında karbapenem direncinde rol alabileceği öne sürülmüştür (45,48-50).

AmpC betalaktamazlar, *A. baumannii*'ye özgü kromozom olarak kodlanmış sefalosporinazlardır. Bu tür betalaktamazlar genellikle klinik olarak fark edilebilir dirence neden olmayan düşük düzeyde bir salgılanmaya sahiptir. Bununla birlikte AmpC geninin yanında bir promotör insersiyon dizisi olan ISAba1'in eklenmesi, betalaktamazların üretilmesini arttırarak, sefotaksim ve seftazidim gibi geniş spektrumlu bileşiklere yüksek düzeyde dirence neden olur (45,51).

A. baumannii'nin ürettiği betalaktamazlar arasında Ambler sınıflandırmasında A grubunda yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12- TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43 gibi genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar önemli yer tutmaktadır (46).

A. baumannii'de metallobetalaktamazlar (MBL) OXA tip karbapenemazlardan daha az sıklıkta görülmesine rağmen, karbapenemlere karşı hidrolitik aktiviteleri daha fazladır. Bu enzimler karbapenemler de dahil olmak üzere bütün beta-laktamları hidrolize etme yeteneğine sahiptirler. Bugüne kadar tanımlanan 5 MBL grubundan sadece 3 tanesi (IMP, VIM, SIM) *A. baumannii*'de görülür (12,15).

Karbapenem direncinin en yaygın enzimatik modeli OXA-23, OXA-40 ve OXA-58 benzeri genler tarafından kodlanan oksasilinaz üretimidir. OXA-51 tipi enzimler ise beta-laktam direncine yol açabilmek için ISAbal elementine ihtiyaç duyarlar. Bu element ayrıca sulII'nin aracılık ettiği sulfonamid direncinin de uyarıcısıdır (12,15).

2.6.2 Aminoglikozit Direnci Mekanizması

Aminoglikozit direncinde aminoglikozit modifiye edici enzimlerin üretilmesi önemli rol oynamaktadır. Bu enzimler fosfotransferazlar, asetiltransferazlar ve nükleotidiltransferazlar yer almaktadır (46).

2.6.3 Kinolon Direnci Mekanizması

Kinolonlar 1990 yılına kadar *Acinetobacter* türlerine karşı iyi aktivite göstermişlerdir ancak zamanla izolatlar bu antibiyotiklere hızla direnç geliştirmeye başlamışlardır. DNA giraz ve Topoizomeraz IV enzimlerinin alt birimlerindeki değişiklikler kinolon direncine yol açmaktadır. Bu değişikliğin *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. *GyrA* mutasyonu tek başına orta düzeyde bir direnç sağlarken her iki mutasyonun bir arada olması yüksek düzey direnç sağlamaktadır. Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile kinolonların hücre içindeki konsantrasyonları azaltılabilmekte ve bakterinin duyarlılığında azalma olabilmektedir (2,12,45).

2.6.4 Tetrasiklin Direnci Mekanizması

Tetrasikline özgü direnç 2 mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. İlki, eflüks pompa sistemleridir. Bunlardan TetA ve TetB *Acinetobakter* için tanımlanmış olup, TetA sadece tetrasiklin, TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açmaktadır. Diğer mekanizma ise, tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe yol açan mutasyonlardır (46). Tigesiklin duyarlılığında azalma ise AdeABC eflüks pompa sistemi ile olmaktadır (52).

2.6.5 Polimiksin/Kolistin Direnç Mekanizması

Son yıllarda ÇİD *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin neden olduğu infeksiyonlarda kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır (53). *A. baumannii*'nin lipopolisakkarit tabakasındaki mutasyon kolitsin direncindeki en önemli mekanizmadır. Bununla birlikte hücre duvar kanallarındaki dış membran porinlerinde meydana gelen değişiklikler ve eflüks pompası da direnç gelişimine neden olabilmektedir (38). Bazı raporlarda *Acinetobacter* türleri arasında kolitsin için heterorezistans tanımlanmıştır. İn vitro veriler göre bu durum kolitsin dozu ile ilgilidir ve tedavi başarısızlığına neden olabilir. Kolitsinin tek başına kullanımı, uygun olmayan dozda kullanımı ve uzun süreli kullanımı heterorezistans için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (46,54,55).

2.7 ACINETOBACTER İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Acinetobacter infeksiyonlarında antimikrobiyal seçenek direnç mekanizmaları nedeniyle oldukça azdır. 1970'lerden önce bu infeksiyonlar aminoglikozitler, beta-laktamlar ve tetrasiklinler ile tedavi edilebilirken, günümüzde tüm antibiyotiklere karşı direnç söz konusu olabilmektedir (2). ÇİD nedeniyle karbapenemler tedavide ilk basamak haline gelmişlerdir, ancak karbapenem direnci de tüm dünyada hızla artış göstermektedir (56).

2.7.1 Sulbaktam ve Kombinasyonları

Üç betalaktamaz inhibitöründen biri olan sulbaktamın *Acinetobacter* türleri üzerinde intrinsek aktivitesi bulunmaktadır (57). *Acinetobacter* türlerine karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterebilir (58). Optimal dozu net olmamakla birlikte *Acinetobacter* infeksiyonlarında birçok merkezde 6 gr/gün şeklinde kullanılmaktadır (59).

2.7.2 Polimiksinler

Kimyasal olarak 5 farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolitsin) kullanılmıştır. Kolitsin lipopolisakkarit moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya neden olur ve bakterinin ölümüne yol açar. Son yıllarda ÇİD *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* bakterilerinin neden olduğu infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli olan infeksiyonlarda kullanılmaktadır (60).

2.7.3 Karbapenemler

ÇİD’li *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde en önemli ajanlar olma özelliklerinin sürdürmektedirler ancak artan direnç oranları nedeniyle etkinliği azalmaktadır (59). Tedaviye karar verirken uygun laboratuvar desteğini almak önemlidir ve imipenem sonuçları meropeneme uyarlanamaz. Bir vaka raporunda imipenem duyarlılığı baz alınarak meropenem tedavisi verilen bir *A. baumannii* pnömonisi vakasının ölümle sonuçlandığı ve sonradan bu etkenin meropeneme dirençli olduğunun gösterildiği belirtilmiştir (61).

2.7.4 Tigesiklin

Tetrasiklin grubundan minosiklin türevi bir glisilsiklidir. Ribozomal 30S alt ünitesine bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Komplike deri-

yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (15). Yüksek oranda serum proteinlerine bağlanır ve bu nedenle serum düzeyleri düşük olabilir. Bu nedenden dolayı bakteriyemi tedavisinde tek başına kullanılmasından kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda ventilatör ilişkili pnömoni ve bakteriyemide kombinasyon tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (15,58).

2.7.5 Kombinasyon Tedavisi

Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombine antibiyotik kullanımı özellikle hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonların tedavisinde, dirençli suşlara karşı sinerjistik etki sağlanmasında, ilaçların doza bağlı olan toksisitesinin azaltılmasında ve polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde prognozu olumlu şekilde etkileyen faktör olarak değerlendirilmektedir (62).

Karbapenemlerin; sulbaktam, tobramisin, amikasin, rifampisin, aztreonam ile kombine edilerek bakteriyemi dahil dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında kullanımı incelenmiş ve değişik sonuçlar elde edilmiştir (58).

A. baumannii infeksiyonlarında imipenem+sulbaktam kombinasyonunun in vitro iyi sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir ancak, bu kombinasyonun klinik sonuçları net değildir (63).

Meropenem+kolistin kombinasyonunun ÇİD'li gram negatif bakteri infeksiyonlarında tek başına kolistin tedavisine üstün olmadığı gösterilmişken, başka bir çalışmada ise bu kombinasyonun klinik sonuçları bilinmese de sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (58,64). Retrospektif yapılan bir çalışmada ÇİD olan *A. baumannii* bakteriyemisinde karbapenem+ampisilin/sulbaktam kombinasyonunun sonuçlar açısından karbapenem+amikasin kombinasyonu ya da karbapenem monoterapisine göre daha üstün bulunmuştur (40).

Sonuç olarak kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmaların azlığı nedeniyle *A. baumannii* infeksiyonlarında kullanılacak kombinasyon tedavileri açısından belirgin bir tavsiye yapılamamaktadır (59).

2.8 MORTALİTE

Acinetobacter infeksiyonlarında mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Atfedilen mortalite oranı hastane kaynaklı infeksiyonlarda %7,8-23 iken; yoğun bakım ünitesi kaynaklı infeksiyonlarda %10-43 arasında değişmektedir (65-67).

Mortaliteyi etkileyen faktörler Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3: *Acinetobacter* İnfeksiyonlarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler (68-73)

-
- Uygun olmayan antibiyotik kullanımı
 - Diyabetes mellitus (DM)
 - Karbapenem direnci
 - Malignite
 - İleri yaş
 - Septik şok
 - Mekanik ventilasyon (MV)
 - Böbrek yetmezliği
 - Altta yatan hastalığın ağırlığı
-

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM), 690 yataklı bir üçüncü basamak sağlık kuruluşudur. Çalışma süresi boyunca toplam 34790 yatış olmuş ve bunların 2529 tanesi yoğun bakımlara, 853 tanesi de hematoloji servisine olmuştur. Yine çalışma süresince toplam 862589 hastaya polikliniklerden hizmet verilmiştir.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA

Çalışma prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmada bir vaka grubu iki kontrol grubu bulunmaktadır. Vaka grubu PAÜ-SARUM'da yatan ve 01.07.2012 tarihinden itibaren 18 aylık süre içinde en az bir kan kültüründe *Acinetobacter* spp. üremesi olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalardan oluşmaktadır. Vaka grubuna kan kültüründe *Acinetobacter* ile eş zamanlı başka mikroorganizma üremesi olanlar da alınmıştır. Aynı hastada tekrarlayan *Acinetobacter* spp. üremeleri değerlendirmeye alınmamıştır. Kontrol grubu 1'de kan kültüründe *Acinetobacter* spp. üremesi olan hasta ile aynı serviste yatan ve kan kültüründe *Acinetobacter* spp. dışı mikroorganizma üremesi olan hastalar yer alırken; kontrol grubu 2'ye ise yine aynı serviste yatan ancak kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan ve bakteriyemi klinik ve laboratuvar bulguları olmayan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar vaka grubunda yatanlar ile eş zamanlı hastanede yatışı olan hastalardan cinsiyetleri aynı olacak şekilde seçilmiştir.

Vaka grubu ve kontrol gruplarında yer alan hasta verileri hasta başı ziyaretleri ile ve hasta kayıtları esas alınarak hazırlanan forma kayıt edildi. Hastaların sadece kan kültürleri tarandı ve ek klinik ve laboratuvar tetkiki yapılmadı. Kan kültüründe en az bir *Acinetobacter* spp. üremesi olan hasta yatığı serviste görüldü ve olası risk faktörleri açısından değerlendirildi. Ayrıca üreme olan hasta ile eş zamanlı aynı serviste yatmakta olan ve kan kültüründe *Acinetobacter* spp. dışı bir mikroorganizma üremesi olan ve yine eş zamanlı aynı serviste yatıp da kan kültüründe üremesi olmayan birer hasta belirlenerek kontrol grupları için değerlendirildi.

Hazırlanan forma aşağıda yer alan bilgiler kaydedilmiştir (Ek 1).

- Ad-soyad
 - Cinsiyet
 - Yaş
 - Hasta numarası
 - Yattığı servis
 - Eşlik eden hastalıklar (DM, hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hematolojik malignite, solid organ malignitesi, travma)
 - İnvaziv girişimler (periferik venöz kateterizasyon (PVK), santral venöz kateterizasyon (SVK), entübasyon, mekanik ventilasyon, trakeostomi, üriner sonda, diyaliz, total parenteral nütrisyon (TPN), kemoterapi)
 - Risk faktörleri (önceden kullandığı antibiyotikler, var olan infeksiyonlar)
 - Bakteriyemi kaynağı (primer, pnömoni, üriner sistem, deri-yumuşak doku)
 - Son 1 ay, 3 ay ve 1 yılda hastanede yatış öyküsü
 - Sonuç (ölüm, taburcu)
-

3.2. MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

PAÜ-SARUM Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına Bactec sıvı besiyerinde gelen kan kültürleri Bactec FX cihazına yerleştirildi. Üreme uyarısı olan kan kültür şişelerinden gram boyama yapılıp Columbia koyun kanlı agara ve EMB besiyerlerine ekim yapıldı. Mikroorganizmaların tür tayini ve antibiyogram sonuçları Phoenix-100 cihazı kullanılarak değerlendirildi.

3.3. TANIMLAMALAR

Kan kültüründe canlı bakterilerin bulunması bakteriyemi olarak kabul edildi Pozitif kan kültürü elde edildiği zaman, hastada aynı bakterinin üretildiği başka bir

kaynağın olmaması primer bakteriyemi olarak tanımlandı. Vücudun herhangi bir anatomik yerindeki infeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemiler ise sekonder bakteriyemi olarak ifade edilir. Çalışmada kan kültüründe izole edilen bakteri başka herhangi bir kültürde saptanamadıysa primer bakteriyemi olarak kabul edildi. Kan kültüründeki bakteri vücudun başka herhangi bir yerinden alınan örnekte de izole edilmişse sekonder bakteriyemi olarak kabul edildi. Vaka grubundaki hastalarda yatış süresi, yatış tarihinden kan kültüründeki *Acinetobacter* spp. üremesine kadar ki süre olarak kabul edildi. Kontrol grubu 1 için yatış süresi yatış tarihinden kan kültüründe *Acinetobacter* spp. dışı mikroorganizma üremesine kadar geçen süre, kontrol grubu 2 için ise yatış süresi yatış tarihinden vaka grubundaki üremenin olduğu tarihe kadarki süre olarak kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

PAÜ-SARUM yataklı servislerinde yatmakta olan hastalarda gelişen *Acinetobacter* kan dolaşımı infeksiyonlarının prospektif izlemi ve risk faktörlerinin analizi konulu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'nun 26.06.2012 tarih, 12 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

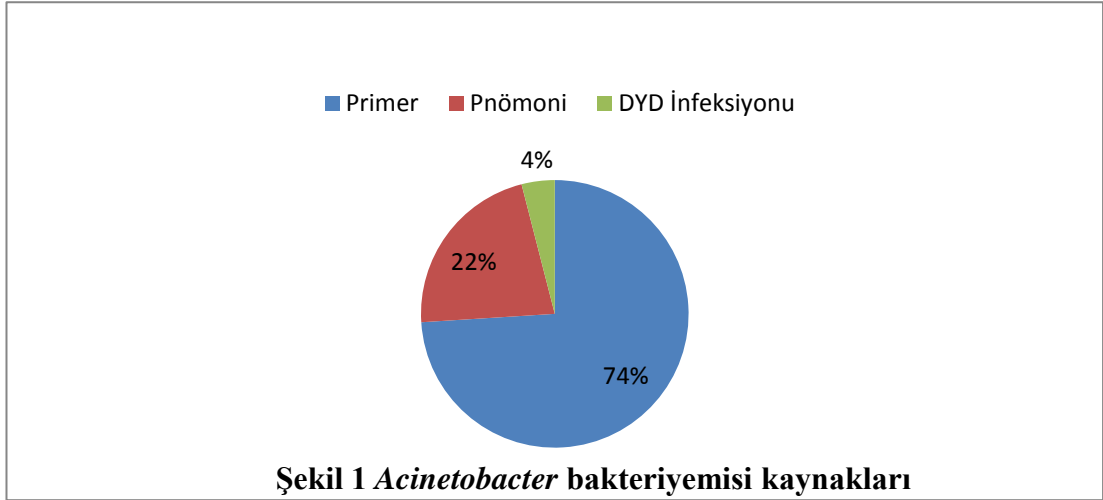
Çalışmaya alınan tüm hastaların verileri SPSS 17 Windows analiz programına kayıt edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesi için ki kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Gruplar arası yaş ortalamaları Mann-Whitney U testi karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde risk açısından anlamlı bulunan parametrelere çok değişkenli analizde değerlendirildi ve bunun için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Yatış süreleri açısından üç grup Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Yatış süreleri açısından ikili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P değeri < 0,05 olan değişkenler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 01.07.2012 tarihinden itibaren 18 aylık süre içinde kan kültüründe *Acinetobacter* spp. üremesi olan 23 hasta tespit edildi. Bu 23 hasta vaka grubunu oluşturdu. Bu gruptaki hastaların 7'si anestezi yoğun bakım ünitesinde (AYBÜ), 12'si hematoloji servisinde, 2'si onkoloji servisinde, 1'er tanesi ise nefroloji ve beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde (BCYB) yatmaktaydı. Kontrol gruplarında da olguların yatmakta oldukları servislere göre dağılımı aynı şekildeydi.

Vaka grubunda yer alan 23 hastanın 13'ü kadın, 10'u erkekti. Her iki kontrol grubu da vaka grubu ile benzer olabilmesi için 13'er kadın ve 10'ar erkekten oluşturuldu.

Vaka grubunda kan kültüründe üreyen *Acinetobacter* türleri incelendiğinde, 23 hastanın 14 (%61)'ünde *A. baumannii*, 9 (%39)'unda ise *A. calcoaceticus*'un etken olduğu görüldü. Vaka grubundaki bakteriyemiler kaynak açısından değerlendirildiğinde; 23 *Acinetobacter* bakteriyemisinin 17 (%74)'sinin primer, 5 (%22)'inin pnömoniye sekonder ve 1 (%4) tanesinin ise deri-yumuşak doku infeksiyonuna sekonder geliştiği saptandı (Şekil 1). Kontrol grubu 1'de izole edilen mikroorganizmalara bakıldığında ise; 23 etkenin, 20 tanesi metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok, birer tanesi ise; metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilocok *Escherichia coli* ve *Enterokok* spp. şeklindeydi ve tüm bu bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak tespit edildi.



Acinetobacter bakteriyemisi olan vaka grubunun yaş ortalaması $57,4 \pm 18,9$; kontrol grubu 1'in yaş ortalaması $57,3 \pm 18,4$ ve kontrol grubu 2'nin yaş ortalaması $56,9 \pm 18,7$ olarak bulundu. Yaş ortalaması açısından vaka grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel fark tespit edilemedi ($p=0,997$).

Vaka grubunda 13 kadın, 10 erkek hasta vardı. Kontrol gruplarındaki hastalar vaka grubu ile cinsiyet açısından birebir eşleştirme ile seçildiğinden vaka grubu ile kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu.

Çalışmaya dahil edilen hastalar hastanede yatış süresi açısından değerlendirildi. Vaka grubundaki hastaların kontrol grubunda yer alan hastalara göre daha uzun süre hastanede yattıkları tespit edildi ve bu durum istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,008$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında kontrol gruplarında vaka grubuna oranla diyabet istatistiki olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p=0,03$). Eşlik eden hastalıklar açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vaka grubu ile kontrol gruplarının demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan ve kontrol grubu 1 ve kontrol grubu 2’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi

	Vaka grubu	Kontrol grup 1	Kontrol grup 2	P
Yaş (ortalama±SD)	57.4±18.9	57.3±18.4	56.9±18.7	0,99
Cinsiyet				
Erkek	10	10	10	1,00
Kadın	13	13	13	1,00
Hastanede yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	10.8±11.8	10.6±10.4	0,008
Eşlik eden hastalıklar				
Diyabet	0	6 (%26)	4 (%17)	0,03
Hipertansiyon	7 (%30)	6 (%26)	6 (%26)	0,93
Kronik böbrek yetmezliği	3 (%13)	2 (%8)	2 (%8)	0,85
Travma	2 (%8)	2 (%8)	2 (%8)	1,0
Hematolojik malignite	12 (%52)	12 (%52)	12 (%52)	0,94
Solid organ malignitesi	2 (%8)	2 (%8)	2 (%8)	0,86
İnvaziv girişimler				
Periferik venöz kateter	23 (%100)	23 (%100)	23 (%100)	-
Santral venöz kateter	23 (%100)	20 (%86)	21 (%91)	0,22
Entübasyon	7 (%30)	5 (%21)	6 (%26)	0,79
Trakeostomi	1 (%4)	1 (%4)	0	0,59
İdrar sondası	19 (%82)	13 (%56)	14 (%60)	0,13
Hemodiyaliz	3 (%13)	3 (%13)	2 (%8)	0,86
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	7 (%30)	6 (%26)	0,001
Kemoterapi	11 (%47)	5 (%21)	4 (%17)	0,048
Geçirilmiş operasyon	9 (%39)	6 (%26)	9 (%39)	0,56
Antibiyotik kullanım geçmişi				
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	20 (%86)	14 (%60)	8 (%34)	0,001
Karbapenem	16 (%69)	8 (%34)	6 (%26)	0,007
Kinolon	0	4 (%17)	5 (%21)	0,068
Teikoplanin	13 (%56)	6 (%26)	2 (%8)	0,002
Antifungal	8 (%34)	4 (%17)	0	0,008
Geçmişte hastanede yatış öyküsü				
Son 1 ayda yatış	8 (%34)	10 (%43)	11 (%47)	0,65
Son 3 ayda yatış	12 (%52)	8 (%34)	10 (%43)	0,49
Son 1 yılda yatış	11 (%47)	6 (%26)	8 (%34)	0,30

Çalışmaya dahil edilen hastalarda uygulanan invaziv girişimlere bakıldığında vaka grubunda TPN ve KT kullanımının kontrol grubundaki hastalara göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,048$). İdrar sondası kullanımı vaka grubunda daha fazla olmasına rağmen bu durum vaka grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,13$). Santral venöz kateterizasyon ($p=0,22$), PVK ($p=-$), entübasyon ($p=0,79$), trakeostomi ($p=0,59$), hemodiyaliz ($p=0,86$) ve geçirilmiş operasyon ($p=0,56$) açısından gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda antibiyotik kullanım geçmişi incelendiğinde, vaka grubunda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ($p=0,001$), karbapenem ($p=0,007$), teikoplanin ($p=0,002$) ve antifungal ($p=0,008$) ilaç kullanım öyküsünün her 2 kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak geçmişte kinolon ve sefalosporin kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,068$ ve $p=0,167$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar son 1 ayda ($p=0,659$), son 3 ayda ($p=0,493$) ve son 1 yılda ($p=0,304$) hastanede yatış öyküsü açısından değerlendirildi. Hastanede yatış öyküsü açısından vaka grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Vaka grubu ile kontrol grupları arasında tespit edilen risk faktörleri çok değişkenli analiz ile değerlendirildi ve çok değişkenli analiz neticesinde vaka grubu ile kontrol grupları arasında sadece total parenteral nutrisyon kullanımı istatistiksel olarak neredeyse anlamlı bulundu ($p=0,051$). (Tablo 5).

Tablo 5. Vaka grubu ile kontrol gruplarının risk faktörleri açısından çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Vaka grubu (n=23)	Kontrol grupları (n=46)	P değeri	%95 Güven Aralığı (Alt Sınır-Üst Sınır)
Yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	10.7±11.1	0,325	0,92-1,02
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	13 (%28)	0,051	0,04-1,00
Kemoterapi	11 (%47)	9 (%19)	0,311	0,10-2,07
Karbapenem	16 (%69)	14 (%30)	0,790	0,14-4,38
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü	20 (%86)	22 (%47)	0,062	0,03-1,08
Teikoplanin	13 (%56)	8 (%17)	0,112	0,05-1,36
Antifungal	8 (%34)	4 (%8)	0,809	0,20-7,84

Vaka grubu ile kontrol grubu 1 karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hastanede yatış süreleri açısından vaka grubunda yer alan hastaların kontrol grubu 1’de yer alan hastalara göre daha uzun süre hastanede yatmış olduğu saptandı ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,006$). Vaka grubu ile kontrol grubu 1 invaziv işlemler açısından karşılaştırıldığında; TPN kullanımının vaka grubunda daha çok olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Kemoterapi kullanımı da vaka grubunda daha fazlaydı ancak bu durum iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Diğer invaziv girişimler açısından iki grup karşılaştırıldığında; PVK ($p=-$), SVK ($p=0,23$), entübasyon ($p=0,73$), trakeostomi ($p=1,00$), idrar sondası ($p=1,00$), hemodiyaliz ($p=1,00$) ve geçirilmiş operasyon ($p=0,53$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Vaka grubu ile kontrol grup 1’deki hastalar antibiyotik kullanım geçmişi açısından da değerlendirildi ve karbapenem kullanım öyküsünün vaka grubunda daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,03$). Diğer antibiyotikler açısından yapılan değerlendirmede; betalaktam/betalaktamaz inhibitörü ($p=0,09$), kinolon ($p=0,10$), teikoplanin ($p=0,07$) ve antifungal ($p=0,31$) kullanımını açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Vaka grubu ile kontrol grubu 1’deki hastalar hastanede yatış öyküsü açısından da değerlendirildi ve son bir ay ($p=0,76$), son üç ay ($p=0,37$) ve son bir yılda ($p=0,22$) hastanede yatış öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunamadı. Vaka grubu ile kontrol grubu 1’in demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan ve kontrol grubu 1’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi

	Vaka grubu	Kontrol grup 1	P
Yaş (ortalama±SD)	57.4±17.8	57.3±18.4	-
Cinsiyet			
Erkek	10	10	1,00
Kadın	13	13	1,00
Hastanede yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	10.8±11.8	0,006
Eşlik eden hastalıklar			
Diyabet	0 (%0)	6 (%26)	0,02
Hipertansiyon	7 (%30)	6 (%26)	1,00
Kronik böbrek yetmezliği	3 (%13)	2 (%8)	1,00
Travma	2 (%8)	2 (%8)	1,00
Hematolojik malignite	12 (%52)	12 (%52)	1,00
Solid organ malignitesi	2 (%8)	2 (%8)	1,00
İnvaziv girişimler			
Periferik venöz kateter	23 (%100)	23 (%100)	-
Santral venöz kateter	23 (%100)	20 (%86)	0,23
Entübasyon	7 (%30)	5 (%21)	0,73
Trakeostomi	1 (%4)	1 (%4)	1,00
İdrar sondası	19 (%82)	13 (%56)	1,00
Hemodiyaliz	3 (%13)	3 (%13)	1,00
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	7 (%30)	0,007
Kemoterapi	11 (%47)	5 (%21)	0,06
Geçirilmiş operasyon	9 (%39)	6 (%26)	0,53
Antibiyotik kullanım geçmişi			
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	20 (%86)	14 (%60)	0,09
Karbapenem	16 (%69)	8 (%34)	0,03
Kinolon	0	4 (%17)	0,10
Teikoplanin	13 (%56)	6 (%26)	0,07
Antifungal	8 (%34)	4 (%17)	0,31
Geçmişte hastanede yatış öyküsü			
Son 1 ayda yatış	8 (%34)	10 (%43)	0,76
Son 3 ayda yatış	12 (%52)	8 (%34)	0,37
Son 1 yılda yatış	11 (%47)	6 (%26)	0,22

Vaka grubu ile kontrol grubu 1'in risk faktörleri açısından yapılan çok değişkenli analizinde herhangi bir risk faktörü tespit edilmedi (Tablo 7).

Tablo 7. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grup ile kontrol grubu 1'deki olguların risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Değişkenler	Vaka grubu	Kontrol grup 1	P değeri	%95 Güven Aralığı (Alt Sınır-Üst Sınır)
Yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	57.3±18.4	0,360	0,92-1,03
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	7 (%30)	0,110	0,05-1,34
Kemoterapi	11 (%47)	5 (%21)	0,150	0,07-1,48
Karbapenem	16 (%69)	8 (%34)	0,560	0,11-3,31

Vaka grubu ile kontrol grubu 2 de karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hastanede yatış süreleri açısından iki grup karşılaştırıldı. Vaka grubunda yer alan hastaların kontrol grubu 2'de yer alan hastalara göre daha uzun süre hastanede yatmış olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,009$).

İnvaziv işlemler açısından iki grup karşılaştırıldı ve TPN ve KT kullanımının vaka grubunda daha fazla olduğu görüldü. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,003$ ve $p=0,002$). Diğer invaziv girişimler açısından iki grup karşılaştırıldığında; PVK ($p=-$), SVK ($p=0,48$), entübasyon ($p=1,00$), trakeostomi ($p=1,00$), idrar sondası ($p=0,18$), hemodiyaliz ($p=1,00$) ve geçirilmiş operasyon ($p=1,00$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Vaka grubu ile kontrol grup 2'deki hastalar antibiyotik kullanım geçmişi açısından da değerlendirildi ve beta laktam/beta laktamaz inhibitörü ($p=0,001$), karbapenem ($p=0,007$), kinolon ($p=0,04$), teikoplanin ($p=0,001$) ve antifungal ($p=0,004$) kullanım öyküsünün vaka grubunda daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Vaka grubu ile kontrol grubu 2'deki hastalar hastanede yatış öyküsü açısından da değerlendirildi ve son bir ay ($p=0,55$), son üç ay ($p=0,76$) ve son bir yılda ($p=0,55$) hastanede yatış öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunamadı.

Vaka grubu ile kontrol grubu 2'nin demografik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan ve kontrol grubu 2’de yer alan olguların demografik özellikleri ve bazı değişkenlerin analizi

	Vaka grubu	Kontrol grup 2	P
Yaş (ortalama±SD)	57.4±18.9	56.9±18.7	-
Cinsiyet			
Erkek	10	10	1,00
Kadın	13	13	1,00
Hastanede yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	10.6±10.4	0,009
Eşlik eden hastalıklar			
Diyabet	0 (%0)	4 (%17)	0,10
Hipertansiyon	7 (%30)	6 (%26)	1,00
Kronik böbrek yetmezliği	3 (%13)	2 (%8)	1,00
Travma	2 (%8)	2 (%8)	1,00
Hematolojik malignite	12 (%52)	12 (%52)	1,00
Solid organ malignitesi	2 (%8)	2 (%8)	1,00
İnvaziv girişimler			
Periferik venöz kateter	23 (%100)	23 (%100)	-
Santral venöz kateter	23 (%100)	21 (%91)	0,48
Entübasyon	7 (%30)	6 (%26)	1,00
Trakeostomi	1 (%4)	0	1,00
İdrar sondası	19 (%82)	14 (%60)	0,18
Hemodiyaliz	3 (%13)	2 (%8)	1,00
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	6 (%26)	0,003
Kemoterapi	11 (%47)	4 (%17)	0,02
Geçirilmiş operasyon	9 (%39)	9 (%39)	1,00
Antibiyotik kullanım geçmişi			
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	20 (%86)	8 (%34)	0,001
Karbapenem	16 (%69)	6 (%26)	0,007
Kinolon	0	5 (%21)	0,04
Teikoplanin	13 (%56)	2 (%8)	0,001
Antifungal	8 (%34)	0	0,004
Geçmişte hastanede yatış öyküsü			
Son 1 ayda yatış	8 (%34)	11 (%47)	0,55
Son 3 ayda yatış	12 (%52)	10 (%43)	0,76
Son 1 yılda yatış	11 (%47)	8 (%34)	0,55

Vaka grubu ile kontrol grubu 2'nin risk faktörleri açısından yapılan çok değişkenli analizinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve teikoplanin kullanımı risk faktörü olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grup ile kontrol grubu 2'deki olguların risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Değişkenler	Vaka grubu	Kontrol grup 2	P değeri	%95 Güven Aralığı (Alt Sınır-Üst Sınır)
Yatış süresi (gün±SD)	23.1±20.7	10.6±10.4	0,369	0,88-1,04
Total parenteral nutrisyon	17 (%73)	6 (%26)	0,149	0,01-1,90
Kemoterapi	11 (%47)	4 (%17)	0,822	0,06-9,09
Karbapenem	16 (%69)	6 (%26)	0,287	0,24-118,51
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü	20 (%86)	8 (%34)	0,025	0,002-0,65
Teikoplanin	13 (%56)	2 (%8)	0,034	0,001-0,75
Antifungal	8 (%34)	0	0,999	0,000

Vaka grubunda bakteriyemiye neden olan *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde kolistin en duyarlı antibakteriyel olarak bulundu. *Acinetobacter* suşlarının hiçbirinde kolistin direnci saptanmadı. Çalışma süresince saptanan 23 *Acinetobacter* suşunun 22 tanesinde (%95) imipenem ve meropenem dirençli olduğu görüldü. *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumu Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumları

	Dirençli Suş Sayısı	Yüzde (%)
Amikasin	4	17
Gentamisin	20	87
İmipenem	22	96
Meropenem	22	96
Kolistin	0	0
Piperasilin/tazobaktam	22	96
Ampisilin/sulbaktam	20	87
Trimetoprim/sulfometaksazol	16	69
Sefaperazon/sulbaktam	19	83

Çalışmada gruplar mortalite açısından değerlendirildi. Vaka grubunda mortalite sayısı kontrol gruplarına göre daha fazla olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 11). İkili karşılaştırmalarda da vaka grubu ile kontrol gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,549$ ve $p=0549$).

Tablo 11. Çalışmadaki hastaların mortalite oranları

	Vaka grubu	Kontrol grup 1	Kontrol grup 2	P
Mortalite	15 (%65)	12 (%52)	12 (%52)	-

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Acinetobacter baumannii başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerine bağlı Hİ'ları tüm dünyada artış göstermektedir (2). Bakteriyemi, hastalarda ölüm riski ile beraber, hastanede yatış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetini de arttırmaktadır (36). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2004-2010 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde gelişen kateter ilişkili infeksiyonlarda en sık izole edilen etkenin *Acinetobacter* spp. olduğu bulunmuş ve *Acinetobacter* infeksiyon oranlarının %16'dan %40'a yükseldiği saptanmıştır (74). Bu çalışmada *Acinetobacter* türlerine bağlı infeksiyon sıklığının tüm dünyada ve ülkemizde artması, bakteriyemiye bağlı mortalite oranlarının yüksek olması nedenleriyle, *Acinetobacter* türleri ile gelişen bakteriyemilerde risk faktörlerinin araştırılmasını amaçlandı. Ayrıca daha önce yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi için risk faktörleri araştırılmış olsa da çalışmanın yürütüldüğü sağlık kuruluşunda *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi için risk faktörlerinin tanımlanarak bu infeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması da amaçlanmıştır.

Çalışma ileriye dönük olarak yürütülmüştür. İleriye dönük çalışmalar, en güvenilir çözümleyici araştırmalardır. Ayrıca bireyler ileriye dönük izlendiklerinden yanlış bilgi almak gibi hafıza faktörünün etkisi en az düzeyde kalmaktadır. Ancak bu tür çalışmalar maliyet, zaman ve insan gücü açısından pahalı araştırmalardır (75). Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı, ileriye dönük çalışmalarda karşılaşılabilecek olan, olgu sayısının azlığıdır. Çalışma süresince *Acinetobacter* bakteriyemilerinin tümü hem laboratuvar hem de klinik temelli takip ile çalışmaya dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçları değerlendirilirken olgu sayısının az olması dikkate alınmalıdır.

Acinetobacter dışı diğer bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de bakteriyemisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da *Acinetobacter* bakteriyemisi ile benzer risk faktörleri saptanabileceği için bu çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemisi risk faktörlerinin saptanması için vaka grubu iki farklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Literatürde *Acinetobacter* bakteriyemisi ile *Acinetobacter* dışı herhangi bir bakteri ile gelişen bakteriyemilerin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır (40). Buna karşın risk faktörlerinin saptanmasına yönelik

çalışmaların büyük çoğunluğunda ya *Acinetobacter* bakteriyemisi gelişen grup ile kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan gruplar karşılaştırılmış (8,76) ya da ÇİD olan ve olmayan *Acinetobacter* bakteriyemileri karşılaştırılmıştır (28-29,77-84).

Daha önce yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* bakteriyemisi için, ileri yaş, eşlik eden hastalık varlığı, immunsupresyon, travma, geçirilmiş cerrahi, antibiyotik kullanım öyküsü, invaziv girişim uygulanması ve hastanede yatış süresi gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (8,28,38-40,76-84).

Bu çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grup ile kontrol grupları birlikte karşılaştırıldığında, hastanede yatış süresi, TPN, kanser KT'si ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, teikoplanin ve antifungal kullanımı öyküsü bulunması risk faktörleri olarak saptandı. Vaka grubu ile kan kültüründe farklı bir mikroorganizma üremesi olan grup karşılaştırıldığında hastanede yatış süresi, TPN ve karbapenem kullanım öyküsü risk faktörleri olarak bulundu. Son olarak vaka grubu ile kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan grup karşılaştırıldığında ise hastanede yatış süresi, TPN, KT, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, teikoplanin ve antifungal kullanımı öyküsü bulunması risk faktörleri olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise, vaka grubunun kontrol gruplarının her ikisiyle birlikte karşılaştırılmasında ve vaka grubunun kan kültüründe farklı bir mikroorganizma üremesi olan grup ile karşılaştırılmasında risk faktörü saptanmadı. Ancak vaka grubunun kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan grup ile karşılaştırılmasında beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve teikoplanin kullanımı *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörleri olarak bulundu.

Yapılan bir çalışmada dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü saptanmış ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (28). Bu çalışmada vaka grubu ile kontrol grupları cinsiyet açısından birebir eşleştirme ile oluşturulduğu için cinsiyet açısından vaka grubu ile kontrol grupları karşılaştırılmamıştır. Bununla birlikte vaka grubundaki gruptaki 23 hastanın 13'ü (%56) kadın, 10'u (%44) erkekti.

Hastanede yatış süresinin uzun olması, normal mikrobiyal floranın değişmesine yol açarak invaziv girişim ve antibakteriyellerin uzun süre kullanımına

zemin hazırlayarak, dirençli infeksiyonlar için risk oluşturmaktadır (8). Geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada hastanede yatış süresinin uzaması *Acinetobacter baumannii* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmuştur (8). Bir diğer çalışmada da *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grup, kan kültüründe üreme olmayan grup ile karşılaştırıldığında, hastanede yatış süresinin *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi olan grupta daha uzun olduğu gösterilmiştir (76). Türkiye’de yapılan ileriye dönük bir çalışmada ise ÇİD’li *Acinetobacter* infeksiyonları için hastanede yatış süresinin uzaması risk faktörü olarak bulunmuştur (29). Bu çalışmada da hastanede yatış süresi hem vaka grubunun her iki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem de ayrı ayrı her kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk olarak bulundu. Bu çalışmalara ve bizim sonuçlarımıza karşın hastanede yatış süresi ile *Acinetobacter* bakteriyemisi arasında bir ilişki gösterilemeyen bazı çalışmalar da bulunmaktadır (77,79-80).

Geriye dönük olarak yapılmış bir çalışmada DM varlığı ÇİD’li *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmuştur (80). Bu çalışmada ise ilginç olarak *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grupta hiçbir olguda DM yoktu ve kontrol gruplarında DM’u olan olgu sayısı anlamlı şekilde daha fazlaydı. Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonları için kardiyak hastalık ve DM olgularda en sık rastlanan eşlik eden hastalıklar olarak saptanmışsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (28). Bu çalışmada da değerlendirilen, KBY, HT, kardiyak hastalıkların yer aldığı diğer eşlik eden hastalıklar açısından gruplar karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Yapılan başka bir çalışmada da karbapenem duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonu olan grup ile karbapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonu bulunan grup eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (77).

Daha önce yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemisi ve infeksiyonları için risk faktörü olarak invaziv girişimler irdelenmiş ve SVK, idrar sondası, entübasyon, TPN, kanser KT’si risk faktörleri olarak saptanmıştır (8,28,29,38-40,76,80). Tayvan’da geriye dönük yapılmış bir çalışmada ve Türkiye’de ileriye dönük yürütülen bir çalışmada ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonları için TPN bir risk faktörü olarak bulunmuştur (28, 29). Bu çalışmada da TPN kullanımının *Acinetobacter* bakteriyemisi olan grupta kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu ve

bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca vaka grubu ile kontrol grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da TPN kullanımının bir risk faktörü olduğu bulundu.

İleriye dönük olarak yapılan ve *Acinetobacter* bakteriyemisi ile diğer etkenlerle gelişen bakteriyemilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada immunsupresyon varlığı *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmuştur (40). Bir diğer çalışmada da kanser KT'sinin dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olduğu raporlanmıştır (82). Benzer şekilde bu çalışmada da kanser KT'si *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak saptandı. Vaka grubu ile kontrol grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise kan kültüründe farklı bir mikroorganizma üremesi olan grup ile değil ancak kan kültüründe üreme olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişkinin devam ettiği bulundu. Bazı çalışmalarda ise kanser kemoterapisi ile *Acinetobacter* bakteriyemisi arasında ilişki gösterilmemiş ve bir risk faktörü olmadığı raporlanmıştır (81, 84).

Geniş spektrumlu antibakteriyellerin uzun süre kullanılması, normal florayı baskılayıp *Acinetobacter* gibi dirençli mikroorganizmaların çoğalmasına neden olmaktadır (85). Profilaktik ya da tedavi amaçlı antibakteriyel kullanımı özellikle ÇİD'li *Acinetobacter* infeksiyonları için risk faktörü olarak bildirilmiştir (28,29). Benzer şekilde bir diğer çalışmada da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmuştur (78). Anunnatsiri ve arkadaşları ise beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, aminoglikozit ve üçüncü kuşak sefalosporin gibi antibakteriyel kullanımının dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olduğunu saptamışlardır (79). Diğer bazı çalışmalarda da karbapenem ve sefalosporin veya kinolon kullanımının dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olduğunu saptanmıştır (80, 81). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise karbapenem, 3. kuşak sefalosporin ve glikopeptit kullanımı dirençli hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonları için risk faktörü olarak bulunmuştur (84). Bu çalışmada da, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve karbapenem kullanımı *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olduğu tespit edildi. Ayrıca antifungal ve teikoplanin kullanımı da *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan gruptaki hastaların çoğunluğu hematoloji servisinde

yatmaktaydı. Hematoloji servisinde nötropenik ateşin süresini temel alan ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, glikopeptit ve antifungal kullanımını düzenleyen nötropenik ateş protokolü uygulanmasının antifungal ve teikoplanin kullanımının risk faktörü olarak bulunmasında rol oynayabileceği düşünülmüştür. Glikopeptit kullanım öyküsünün değerlendirildiği bir çalışmada *Acinetobacter* bakteriyemisi ile glikopeptit kullanımı arasında bir ilişkisi saptanmamıştır (81). kinolon kullanımı ise aynı çalışmada bir risk faktörü olarak saptanmıştır (81). Buna karşın bu çalışmada kinolon kullanımı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada vaka grubu ile kontrol grubu 1 antibakteriyel kullanımı açısından karşılaştırıldığında sadece karbapenem kullanımı risk faktörü olarak bulundu. Vaka grubu ile kontrol grubu 2 karşılaştırıldığında ise beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, antifungal ve teikoplanin kullanımı öyküsü risk faktörü olarak tespit edildi.

Yoğun bakımlarda *Acinetobacter* bakteriyemisi ile ilgili geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada mortalite oranı %61,6 olarak bulunmuştur (86). Falagas ve arkadaşlarının 10 farklı çalışma verilerini değerlendirdiği derlemede yoğun bakım ünitesinde meydana gelen *Acinetobacter* infeksiyonlarında mortalite oranının %10 ile %43 arasında değiştiği gösterilmiştir (68). Türkiye’de *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite oranı %61,1 bulunmuştur (76). Türkiye’de yapılmış diğer bir çalışmada ise ÇİD’li hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonlarında mortalite oranı %56,8 bulunmuştur (87). Benzer şekilde bu çalışmada da kan kültüründe *Acinetobacter* spp. üremesi olan vaka grubunda mortalite oranı %65 bulundu. Vaka grubunda mortalite sayısı daha fazla olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İkili karşılaştırmalarda da vaka grubu ile kontrol grupları 1 ve 2 arasında mortalite açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tunger ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan grup ile kan kültüründe herhangi bir üreme olmayan grup karşılaştırılmış ve kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan grupta mortalite oranının daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür (76). Jang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da kan kültüründe *Acinetobacter* üremesi olan grup ile kan kültüründe üreme olmayan grup karşılaştırılmış ve her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (8).

Bu çalışmada tek değişkenli analizde hastanede yatış süresi, TPN, kanser KT'si, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, teikoplanin ve antifungal kullanımı *Acinetobacter* bakteriyemisi için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise vaka grubu her iki grup ile karşılaştırıldığında sadece total parenteral nutrisyon kullanımı istatistiksel olarak neredeyse anlamlı bulundu ($p=0,051$). Buna karşın diğer etkenler ile bakteriyemisi olan kontrol grubu 1 değil ama bakteriyemik olmayan kontrol grubu 2 ile yapılan çok değişkenli analizde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü ve teikoplanin kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu ileriye dönük çalışma sonuçlarının *Acinetobacter* epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, sağlık kuruluşlarında *Acinetobacter* bakteriyemisinin erken tanı ve tedavisine katkı sağlayacağı görüşünde yiz.

KAYNAKLAR

1. Yalçın AN. Enfeksiyon Kontrolünde Maliyet Analizi. In: Doğanay M, Ünal S, Şardan YÇ, eds. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2013; 113-123.
2. Bergogne-Berezin E. And Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. Clin Microbiol Rew. 1996; 148-165.
3. Chan PC, Huang LM, Lin HC, Chang LY, Chen ML, Lu C.Y, et al. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:423-429.
4. Fournier PE and Richet H, The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin. Infect. Dis. 2006; 42(5):P 692-9
5. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010:2881-2885.
6. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Int J of Antimicrob Agents 2008; 32:106-119.
7. Roberts SA, Findlay R, Lang SDR. Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. Journal of Hospital Infection 2001; 48: 228-232.
8. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. J Hosp Infect 2009; 73:143-150.
9. Ulu-Kılıc A. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların epidemiyolojisi: In: Alp E, (ed). Enfeksiyon Kontrol Programı, Kayseri, 2012; pp:22-3.
10. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 2005; 11:868–873.

11. Hanna H, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004. 25(8): p. 646-9.
12. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *American Society for Microbiology. Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21:538-58.2
13. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IZ, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp; an overview. *Microbes Environ* 2011; 26:101-112.
14. Bouvet PJ, Grimont PA. 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* 1986; 36: 228–240.
15. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010, 35: 219-226.
16. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy *Journal of Hospital Infection* (2009) 73, 355-363.
17. 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.
18. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 2002; 40(2):685–6.
19. Baltimore RS, Duncan RL, Shapiro ED, et al. Epidemiology of pharyngeal colonization of infants with aerobic gram-negativerod bacteria. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 91-5.

20. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 540–4.
21. Gaynes R, Edwards J.R, Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:848-854.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data: ECDC Stockholm, Sweden (2011).
23. Esen S, Leblebicioğlu H. Prevalence of nosocomial infections of intensive care units in Turkey: A multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 144-8.
24. Lee HW, Koh YM, Kim J, Lee JC, Lee YC, Seol SY, Cho DT, Kim J. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 49–54.
25. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol* 2009; 4: 273–8.
26. Obana Y. Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*: analysis of experimental infection in mice. *Microbiol Immunol* 1986; 30: 645–657.
27. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. *Ankem Derg* 2009; 23:127-132.
28. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko Wen-Chien, Chen YS. Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis* 2010; 14:764-769.
29. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akıncı E, Balaban N, Çevik MA. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis.* 2008; 12:16-21.
30. Hartzel DJ, Kim SA, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* pneumonia: A Review. *Med Gen Med.* 2007; 9:4-11.

31. Alp E, Yerer M, Kocagoz S. The risk factors and spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intubated patients in a medical intensive care unit. Turk J Med Sci 2009; 39 (5): 761-9.
32. Forgia CL, Franke J, Hacek DM, Thomson RB, Robicsek A, Peterson LR. Mangement of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. Am J Infect Control 2010; 38:259-263.
33. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan AÖ, Özgültekin A, Yalçın AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) J Hosp Infect 2007; 65: 251-257.
34. Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Formos Med Assoc 2011; 110:564-571.
35. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. Indian J Crit Care Med 2011; 15:96-101.
36. Karchmer, AW, Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. Clin Infect Dis, 2000. 31 Suppl 4: p. S139-43.
37. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309–317.
38. Falagas ME and Kopterides P, Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect, 2006. 64(1): p. 7-15.
39. Siau H, et al. *Acinetobacter* bacteremia in Hong Kong: prospective study and review. Clin Infect Dis, 1999. 28(1): p. 26-30.

40. Garcia-Garmendia JL, et al. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:939–46.
41. Katsikas AC, Dorafshar AH, Aycock JK, David MZ, Weber SG, Frank KM. Two cases of necrotizing fasciitis due to *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:258–263.
42. Khan FY, Abukhattab M, Baager K. Nosocomial postneurosurgical *Acinetobacter baumannii* meningitis: a retrospective study of six cases admitted to Hamad General Hospital, Qatar. *J Hosp Infect* 2012; 80:170-179.
43. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson D. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:245–255.
44. Schafer JJ, Mangino JE. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis from Iraq. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:512-514.
45. Çiftçi İ, Aşık G. *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg* 2011; 25:196-207.
46. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK. Global challenge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3741-84.
47. Pasteran F, Rapoport M, Petroni A, et al. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3222-4.
48. Figueiredo S, Poirel L, Papa A, Koulourida V. Overexpression of the naturally occurring blaOXA-51 gene in *Acinetobacter baumannii* mediated by novel insertion sequence ISAbA. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4045-4047.
49. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:351-353.
50. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of

- Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres, J Antimicrob Chemother 2006; 58:537-542.
51. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12:826-836.
 52. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug –resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Eurosurveillance 2008; 13(47): 1-11.
 53. Akalın H. Çoklu İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı ve İlaç politikaları. Ankem Derg 2007; 21:186-191.
 54. Aygencel G, Dizbay M, Çiftçi A, Türkoğlu M. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia: a case report from Turkey. Yoğun Bakım Derg 2010; 9:164-167.
 55. Yau W, Owen RJ, Poudyal A, Bell JM, Turnidge JD, Yu HH, Nation RL, Jian Li. Colistin heteroresistance in multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. J Infect 2009; 58:138-144.
 56. Eraksoy H, et all, 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.
 57. Williams JD, beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. Clin Infect Dis, 1997. 24(3): p. 494-7.
 58. Karageorgopoulos DE and Falagas ME, Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis, 2008. 8(12): p. 751-62.
 59. Fischbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections Clin Infect Dis 2010;51(1):79-84.
 60. Öncül O. Kolistin: Endikasyon ve Klinik Kullanımı. ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):12-18.
 61. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. Clin Infect Dis 2005; 41: 758-759.

62. Gazi H, Tünger Ö, Vural F, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37:11-14.
63. Lee NY, 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.
64. Falagas ME, et al, Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Clin Microbiol Infect, 2006. 12(12): p. 1227-30.
65. Kuo LC, et al, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. Clin Microbiol Infect, 2007. 13(2): p. 196-8.
66. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents 2012;39:105–14.
67. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. Crit Care 2007; 11(3):134.
68. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Crit Care 2006; 10(2): R48.
69. Punpanich W, Nithitamsakun N, Treeratweeraphong V, Suntarattiwong P. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. Int J Infect Dis 2012, 16:e811–5.
70. Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007;59: 525-30.
71. Jamulitrat S, Arunpan P, Phainuphong P. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection. J Med Assoc Thai 2009; 92 (3): 413-9.

72. Katsaragakis S, Markogiannakis H, Toutouzas KG, et al. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: predictors of multi-drug resistance. *World J Surg* 2008; 32: 1194–202.
73. Kim SY, Jung JY, Kang YA, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci* 2012;27:939-47.
74. Inan A, Ozgultekin A, Akcay SS, Engin DÖ, Turan G, Ceran N, Dincer E, Aksaray S, Göktas P, Erdem I. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul(2004-2010). *Jpn J Infect Dis* 2012; 65:146-151.
75. Aşçıoğlu S. Hastane İnfeksiyonu Araştırmalarında Kullanılan Gözlemsel Çalışma Tasarımları. *İKU* 2012; 26: 30-34.
76. Tunger Ö, et al. Risk factors for nosocomial *Acinetobacter* bacteremia: a case-control study of intensive care unit patients. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2013; 3 (4): 157-162.
77. Deris ZZ, Shafei MN, Harun A. Risk factors and outcomes of imipenem resistant *Acinetobacter* bloodstream infection in north-eastern Malaysia. *Asian Pacific J Trop Biomed* 2011; 313-315.
78. Anunnatsiri S, Tonswan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 42(3): 693-703.
79. Lee HY, Chen CY, Wu SR, Huang CW. Risk Factors and Outcome Analysis of *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia in Critical Patients. www.ccmjournal.org 2014; 42: 1081-1088.
80. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci* 2012;27:471-475.
81. Huang L, et al. Risk factors for imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter nosocomialis* bloodstream infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2014) 47, 311-317.

82. Huang ST, et al. Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2012) 45, 356-362.
83. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Arıbaş ET, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyonlarında İmipenem Direnci İle İlişkili Risk Faktörleri. Nobel Medikus 24; 8: 24-31.
84. Donskey CJ, Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. Clin Infect Dis, 2006. 43 Suppl 2: p. S62-9.
85. Robensthok E, Paul M, Leibovici L, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteremia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: risk factors and outcomes. J Hosp Infect 2006;64(3):282-7.
86. Lai HH, et al. Risk factors and clinical outcome of sulbactam nonsusceptibility in monomicrobial *Acinetobacter nosocomialis* bacteremia. Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2014) xx, 1-7.
87. Dızbay M, Tunccan OG, Sezer BBE, Hızel K. Nozokomiyal imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors. Scandinavian J of Infect Dis 2010; 42:741-746.