



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

**ACINETOBACTER PNÖMONİ VE BAKTERİYEMİLERİNDE  
TEDAVİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tülay ŞENER ÖZVATAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2011**



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

**ACINETOBACTER PNÖMONİ VE BAKTERİYEMİLERİNDE  
TEDAVİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tülay ŞENER ÖZVATAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Emin Halis AKALIN**

**BURSA-2011**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
<i>Acinetobacter</i> 'lerin Tarihçesi.....	2
<i>Acinetobacter</i> 'lerin Morfolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri.....	3
<i>Acinetobacter</i> 'lerin Patogenez ve Virülans Faktörleri.....	7
<i>Acinetobacter</i> 'lerin Epidemiyolojisi.....	9
Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar.....	10
<i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	14
Direnç Mekanizmaları.....	17
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	57
Kaynaklar.....	65
Teşekkür.....	74
Özgeçmiş.....	75

## ÖZET

*A.baumannii* son yıllarda hastane enfeksiyonlarında karşılaştığımız en sık etkenlerden birisidir. Cansız yüzeylerde varlığını sürdürerek yoğun bakım ünitelerinde salgınlara yol açması ve çok fazla antibiyotiğe dirençli olması tedaviyi zorlaştırmakta, yatış süresini uzatarak hastanelere büyük ekonomik yük getirmektedir. Bu nedenle epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavisi hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı erişkin hastalarda *A.baumannii* veya *A.baumannii/calcoaceticus complex*'in neden olduğu nozokomiyal kan dolaşımı ve nozokomiyal pnömoni olgularında tedavinin ve prognostik risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmada 213 bakteriyemik ve 356 nozokomiyal pnömoni tanılı hasta değerlendirildi. Bakteriyemide klinik yanıt % 61.5, 14.gün mortalitesi % 36.2, 30.gün mortalitesi % 50.3 olarak bulundu. Ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq 20$  ve immünsüpresyon 14.gün ve 30.gün mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Kolistin kullanılması 14.gün mortalitesi, multitravma nedeniyle yatış olması ise 30.gün mortalitesi için koruyucu faktörler olarak saptandı.

Çalışmamızda *A.baumannii* % 94.9 oranında ventilatörle ilişkili pnömoni, % 5.1 oranında ise nozokomiyal pnömoniyeye neden oldu. Genel olarak klinik yanıt % 57.2, 14.gün mortalitesi % 39.6, 30.gün mortalitesi % 53.1 olarak hesaplandı. Ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq 20$  14.gün ve 30.gün mortalitesi için anlamlı bulunan bağımsız risk faktörleri oldu.

*A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda hastalar olası risk faktörleri açısından değerlendirilmeli, başlanan tedavi kültür sonuçlarına göre kısa zamanda modifiye edilmelidir. Karbapenem direncinin tüm dünyada artması özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksiksiz uygulanmasını gerektirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *A.baumannii*, nozokomiyal pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu.

## SUMMARY

### **A Retrospective Study of Prognostic factors and Treatment of *Acinetobacter* Pneumonia and Bloodstream Infections**

*A.baumannii* is one of the most common pathogen causing nosocomial infections in recent years. Extending of hospitalization is getting a great economic burden for hospitals because of outbreaks in intensive care units associated with existence at inanimate surfaces and treatment complicating by resistance to more antibiotics. Therefore, new studies are needed to investigate the treatment, epidemiology and risk factors.

The purpose of this study is a retrospective assessment of treatment and prognostic risk factors of nosocomial pneumonia and nosocomial blood stream infection caused by *A.baumannii* or *A.baumannii/calcoaceticus complex* in adult patients.

We evaluated 213 patients diagnosed with bacteraemia and 356 patients diagnosed with nosocomial pneumonia in this study. Clinical resolution rate was % 61.5, 14-day mortality rate was % 36.2 and 30-day mortality rate was % 50.3 in bacteremia. Severe sepsis, septic shock, APACHE II score  $\geq 20$  and immunosuppression were independent risk factors associated with 14-day and 30-day mortality. Use of colistin and hospitalization due to multitrauma were identified as protective factors for 14-day mortality and 30-day mortality respectively.

In our study, the rate of ventilator-associated pneumonia was % 94.9 and the rate of nosocomial pneumonia was % 5.1 caused by *A.baumannii*. In general, clinical response was % 57.2, 14-day mortality was % 39.6, 30-day mortality was % 53.1. The significant factors associated with 14-day and 30-day mortality were severe sepsis, septic shock and APACHE II score  $\geq 20$ .

Patients that have infections caused by *A.baumannii* must evaluated for possible risk factors and ampirical treatment should be modified as soon as possible according to culture results. Full implementation of infection

control measures requires particularly in intensive care units because of increasing rate of carbapenem resistance all over the world.

**Key words:** *A.baumannii*, nosocomial pneumonia, bloodstream infection.

## GİRİŞ

*Acinetobacter* türleri hayvanlarda ve cansız varlıklarda yaşamlarını sürdürebilen, sıklıkla toprak ve sudan da izole edilen bakterilerdir. Toplum kökenli enfeksiyonlarda ender rastlanan ancak son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen etken olarak karşımıza çıkmaktadır (1-5). *Acinetobacter* türleri sağlıklı erişkinlerin % 25'inde deride kolonize olan fırsatçı patojenler olup hastane personelinin cildinden en sık izole edilen gram negatif organizmalardır. Bu türler sıklıkla balgam, idrar ve dışkıda ürerler (6). Ayrıca çalışan personel haricinde hastane ortamında çeşitli yüzeylerde bulunabilir ve nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilirler (2-3,7-9).

Son yıllarda *Acinetobacter baumannii* en önemli nozokomiyal patojenlerden birisi olarak rapor edilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi, pnömoni, sekonder menenjit, üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (4-5,10-13). Antimikrobiklere karşı hızla direnç geliştirmesi nedeniyle tedaviyi zorlaştırmakta, son birkaç yılda çoklu ilaç dirençli salgınlar bildirilmiştir (2,7,9-11,14-15).

Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranları oldukça yüksek olup pnömonide % 30-75 (9,5,13) ve bakteriyemide % 5-54 (4,10-11,16-17) olarak bulunmuştur. Tedavideki zorluklar, yüksek mortalite oranları nedeniyle bu etkene bağlı enfeksiyonların gelişimindeki risk faktörleri birçok çalışma tarafından incelenmiş olup immünsüpresyon, septik şok, önceki antibiyotik tedavisi, invazif girişimler, solunum yetmezliği, enteral beslenme, programlanmamış yatış, yüksek APACHE II skoru olarak belirlenmiştir (2,4,10,16,18).

Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının gelişiminde ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle karbapenem, 3.kuşak sefalosporin ve kinolonlar suçlanmış), yoğun bakıma yatıştan önceki hastaneye yatış öyküsü ve süresi, yoğun bakımda kalış süresi, cerrahi



operasyon, mekanik ventilasyon, *Acinetobacter baumannii* kolonizasyonu, invazif girişimler suçlanmıştır (7-8,11,18-19).

Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının mortalite üzerine etkileri incelenmiş olup farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur (4,17,20-21). Bu nedenle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavisi hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca patojenin çevrede yayılımını önlemek için yeni kontrol önlemlerinin gelişimine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 1996-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde HEK tarafından tespit edilen tüm nozokomiyal *A.baumannii* bakteriyemisi ve pnömonisi olan hastalarda retrospektif olarak değerlendirildi.

### ***Acinetobacter*'lerin Tarihçesi**

*Acinetobacter* türleri ilk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiş, 1939 yılında DeBord'un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (22-24). Yapısal ve biyokimyasal özellikleri ile tanımlanmaları ve sınıflandırılmaları oldukça karmaşık süreçlerden geçmiş olup bugüne kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır (23). Bu isimlerden en iyi bilinenleri *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Achromobacter mucosus* ve *Moraxella glucidolytica*'dır. (25). 1974'te yayınlanan Bergey'in Sistematik Bakteriyoloji El Kitabı o güne dek *Acromobacter* ailesi içinde sınıflandırılan *Acinetobacterleri* ayrı bir cins olarak *A. calcoaceticus* adlı tek tür ile *Neisseriaceae* ailesi içinde dahil etmiştir (25). Günümüzde ise yapılan DNA rRNA hibridizasyonu sonucunda *Acinetobacter* cinsi *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte Proteobacteria'nın  $\gamma$  alt sınıfı, *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır (26-27). DNA benzerlikleri temel alınarak yapılan çalışmalarda, aşağıdaki tabloya henüz eklenmeyenlerle birlikte en son 32 genomik tür tanımlanmıştır (Tablo-1). Onyediyen genomik türe özel isimler verilirken diğer genomik türler

isimlendirilmemiştir. Grup 1, 2, 3 ve 13TU fenotipik olarak birbirinden ayırt edilememekte ve genellikle *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi adı altında incelenmektedir (26,28). Son yayınlanan kitaplarda ise sakkarolitik ve asakkarolitik olarak iki tür *Acinetobacter*'den söz edilmektedir (29).

**Tablo-1:** Resmi tür ismi verilmiş *Acinetobacter* kökenleri (30).

Grup İsmi	Resmi Tür İsmi
Genomospecies 1	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
Genomospecies 2	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Genomospecies 4	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>
Genomospecies 5	<i>Acinetobacter junii</i>
Genomospecies 7	<i>Acinetobacter johnsonii</i>
Genomospecies 8/9	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
Genomospecies 12	<i>Acinetobacter radioresistens</i>
Phenon 1*	<i>Acinetobacter ursingii</i>
Phenon 2*	<i>Acinetobacter schindleri</i>
	<i>Acinetobacter venetianus</i>
	<i>Acinetobacter baylyi</i>
	<i>Acinetobacter bouvetii</i>
	<i>Acinetobacter gernerii</i>
	<i>Acinetobacter grimontii</i>
	<i>Acinetobacter parvus</i>
	<i>Acinetobacter tandoii</i>
	<i>Acinetobacter tjernbergiae</i>
	<i>Acinetobacter townneri</i>

\*Phenon: fenotipik olarak farklı

### ***Acinetobacter*'lerin Morfolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri**

*Acinetobacter*ler (Yunanca'da *akinetos*: hareketsiz) çoğunlukla kapsüllü, 35-37°C'de üreyen, zorunlu aerob, DNaz ve oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, nonfermentatif bakterilerdir (31). Nitratları redükte etmezler. 1-1,5 µm eninde ve 1.5-2.5 µm uzunluğunda olup

hareketsizdirler, fakat fimbriaları vardır. Genellikle 1-2 mm çapında düzgün, bazen mukoid, renksiz koloniler oluştururlar (30).

Sıvı besiyerinde ve antibiyotik içeren katı besiyerinde erken üreme fazında çoğunlukla basil formunda iken seçici olmayan besiyerinde yavaş üreme fazında kokobasil formunda görülmektedir. Bu nedenle ikişerli, küme halinde veya kısa zincir olarak görülebildiğinden gram boyalı preparatların incelenmesinde *Haemophylus* ve *Neisseria* türleri ile karıştırılabilir. Pozitif kan kültür tüpünden hazırlanan preparatlarda kristal violeyi tutmaya yatkındırlar ve böylece yanlışlıkla gram pozitif kok olarak tanınırlar (31). Permeabilite bariyeri vardır ve bu şekilde bazı antibiyotiklere karşı intrinsek dirençlidir.

### **İzolasyon**

*Acinetobacter* türleri klinik laboratuvarlara gelen örneklerden izole edilen en sık ikinci nonfermentatif gram negatif bakterilerdir (24). Laboratuvarlarda sık kullanılan kanlı agar ve eozin metilen blue agar gibi besiyerlerinde kolay ürerler. Bromkrezol moru, safra tuzları, laktoz, maltoz şekerleri içeren Herellea agar klinik örneklerden, vankomisin, sefsulodin, sefradin gibi antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium ise hem klinik örneklerden hem de çevreden *Acinetobacter*'lerin izole edilmesinde kullanılabilen seçici ve ayırt edici besiyerleridir (32-33). Az sayıda bakterinin bulunabileceği çevre ortamlarından alınan kültürlerde amonyum veya nitrat tuzları içeren çoğaltıcı sıvı mineral besiyerleri kullanılabilir (33). Besinsel olarak fakir ortamlarda hatta antiseptiklerin varlığında bile yaşayabilmektedir

**Tablo-2:** *Neisseria* ailesinin özellikleri (30).

<b>Özellikler</b>	<b><i>Acinetobacter</i></b>	<b><i>Neisseria</i></b>	<b><i>Moraxella</i></b>	<b><i>Kingella</i></b>
<b>Şekil</b>	Kok, basil	Kok	Kok, basil	Basil
<b>Oksidaz reaksiyonu</b>	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
<b>Katalaz</b>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
<b>Nitrati indirgeme</b>	Negatif	Pozitif	Pozitif/Negatif	Pozitif
<b>Glukoz asidifikasyonu</b>	Pozitif/Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif

Diğer gram negatif non fermentatiflerden ayıracak tek bir test yoktur. Bu amaçla ilk kullanılacak test oksidaz testidir, diğer özellikleri Tablo-2'de belirtilmiştir (6,27).

Rutin laboratuvar koşullarında, biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır (Tablo-3). Bu fenotipik tanımlama 12 türü birbirinden ayırabilir, fakat genotip 1,2,3 gibi birbirine yakın türleri ayırmada yeterli değildir.

*Acinetobacter* türleri arasında en sık görülen ve klinik önemi en fazla olan etken *A.baumannii*'dir (32). Glukozu oksitleyen, hemoliz yapmayan ve 44°C'de üreyebilen kökenlerdir (34). *A. calcoaceticus-A baumannii complex*'in yaptığı renksiz veya hafif pembe koloniler hariç MacConkey agarda genelde üremezler (25). Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A.lwoffii*, hemoliz yapan *A.haemolyticus* olarak adlandırılır. *A.johnsonii* diğer türlerden 37 °C' de üreyememesi ile ayırt edilebilir (31). Glukozu okside eden bazı *Acinetobacter* kökenleri tirozin içeren kalp infüzyon agarda ve glukoz eklenmiş kanlı agarda kahverengi renk değişimine neden olabilirler (35).

Bir epidemi sırasında *Acinetobacter* türlerini tanımlamak ve kaynağını ortaya çıkarmak amacıyla çeşitli tiplendirme yöntemleri kullanılabilir. Serolojik reaksiyonlar, bakteriyofaj, bakteriyosin, protein profilleri, antibiyotik duyarlılık paternleri, "multilocus" enzim elektroforez, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), "pulsed-field gel" elektroforez (PFGE) ve ribotiplendirme yöntemlerinden hangisinin en uygun ve ideal metot olduğu bilinmemektedir. Geleneksel biyokimyasal metotlar türler arasında ayırım yapmak için yeterli olmadığından birçok karbon kaynağının asimilasyonu temeline dayanan hazır ticari kitler kullanılmaktadır. Bu kitlerin en büyük dezavantajı bazı türlerin tablolarda yer almaması nedeniyle tüm türleri tanımlayamamasıdır (31). Ticari sistemlerden; API 20 NE (bioMerieux, Fransa) 5 tür tanımlayabilirken, Biolog GN2 Microplate (Biolog, Hayward ABD) 15 tür identifiye edebilmektedir (36).

**Tablo-3: *Acinetobacter* türlerinin tanımlanması (37).**

TEST		1- <i>A.calcoaceticus</i>	2- <i>A.baumannii</i>	3	4- <i>A.haemolyticus</i>	5- <i>A.junii</i>	6	7- <i>A.johnsonii</i>	8- <i>A.lwoffii</i>	10	11	12- <i>A.radioresistens</i>
Üreyebildiği Isı	44 °C'de	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	41 °C'de	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	37 °C'de	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Glukozdan Asit	+	+	+	D	-	D	-	D	+	-	D	
Jelatin Hidrolizi	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Karbonhidrat kullanımı	dl-Laktat	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
	dl-4-amino-butirat	+	+	+	+	D	-	D	D	+	+	+
	Trans-akonitat	+	+	+	D	-	-	-	-	-	-	-
	Sitrat	+	+	+	+	D	+	+	-	+	+	-
	Glutarat	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
	Aspartat	+	+	+	D	D	D	D	-	+	D	-
	Azelat	+	+	+	-	-	-	-	+	D	D	+
	B-Alanin	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
	l-Histidin	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
	d-malat	-	+	+	+	+	D	D	D	+	+	-
	Malonat	+	+	D	-	-	-	D	-	-	-	+
	Histidin	-	-	-	-	-	-	-	-	D	+	-
	l-Fenilalanin	+	D	D	-	-	-	-	-	-	-	+
Fenilasetat	+	D	D	-	-	-	-	+	D	D	+	

3,6,10,11:İsmlendirilmemiş türler; + : %90-100 pozitif; - : %0-10 pozitif; Değişken (D): %11-89 pozitif.

## ***Acinetobacter*'lerin Patogenez ve Virülans Faktörleri**

*Acinetobacter* türleri genelde virülansı çok düşük bakterilerdir. Bu yüzden konak savunma mekanizmaları normal olan kişilerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça zordur. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır (2-3,9,11,15,30,38).

Altta yatan ciddi hastalıklar, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran konağa ait faktörlerdir (4,10,19). Programlanmamış yatış, uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakımda yatış, mekanik ventilasyon, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, önceden antibiyotik kullanımı, ilerlemiş yaş, operasyonlar, böbrek fonksiyon bozukluğu başlıca risk faktörleridir (2,4,10,15-16). Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, yoğun bakımdaki yatışın uzaması ile mekanik ventilasyonun dirençli *Acinetobacter* türleri ile gelişen nozokomiyal enfeksiyon veya kolonizasyon sıklığını artıran bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (7-8,11,18-19). Antibiyotik kullanma alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin katkısı ile antibiyotik direnci hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir (38). Çoklu dirençli suşlarla gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar birçok merkezden bildirilmekte ve giderek büyüyen global bir problem haline gelmektedir.

*Acinetobacter* cinsi bakterilerinin önceden bilinen virülanstan sorumlu faktörleri:

- 1- Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glikoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşur, bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve fagositozdan korur. Ayrıca intravenöz kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.
- 2- Fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine tutunmayı sağlar.
- 3- Lipopolisakkarit ve lipid A: IL-8 ve TNF- $\alpha$  letal toksisite ve vücut ısısının yükselmesine yol açar (26).
- 4- Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler (26).

5- Aerobaktin ve siderofor üretimi: demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakterinin üremesi için gerekli demir temin edilmektedir.

Kapsül fagositozu önler ve selektif kompleman eksikliği olan bireylerde enfeksiyona yatkınlık yaratabilir (30).

Düşük virülansı olduğu düşünülen *A.baumannii* hakkında son yıllarda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır ve virülanstan sorumlu yeni mekanizmalar ortaya çıkmaktadır. Örneğin geniş spektrumlu beta laktamaz direnci sağlayan PER-1 enziminin virülansı arttırdığı ve klinik olarak salgınlara neden olduğu gösterilmiştir (39). Türkiye’de yapılan bir çalışmada PER-1 ile hücre adezyonu arasında ilişki olduğu bulunmuş (40). Ülkemizde 1998’de Vahapoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *A.baumannii* izolatlarının %40’ında PER-1 türü direnç geni bulunmuş (41). Bunun önemi bu tür izolatların sulbaktam kombinasyonlarına duyarlılığı azaltıp tedaviyi zorlaştırmasıdır.

Diğer bakterilerle kombine olarak oluşturduğu enfeksiyonlarda tek başına oluşturduğu enfeksiyonlara göre daha virülan davranmaktadır. Mikst enfeksiyonlardaki virülans artışını açıklamak için 1986’da farelerle yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* spp.’nin (%14) biofilm ürettiği tespit edilmiştir (42). Son yıllarda *A.baumannii*’nin gelişmiş biofilm oluşturma potansiyeli olduğu, özellikle son sentez aşamasında üretilen proteinlerin virülansla ilişkili olduğu bulunmuş (43). ABD’inde 2006’da yapılan bir çalışmada *A.baumannii* ile patojenik olmayan *Acinetobacter* türlerinin genomu DNA sekanslama yöntemi ile karşılaştırılmış, 28 gen kümesinin sadece *A.baumannii*’de yer aldığı, bunların 16 tanesinin virülansla ilişkili (pilus oluşumu, demir metabolizması ile ilgili) olduğu bulunmuştur. Farklı olan genlerden bazılarının da *Legionella/Coxiella* spp.’dekilerle homolog olduğu tespit edilmiş, bu da türler arasında genetik transfer olasılığını düşündürmektedir (44). Konak hücre sine adezyonundan sonra dış membran proteininin (OMP-48) konak mitokondriye yerleşip apoptozisi uyarıcı moleküllerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (45). 2000’de Arjantin’de yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter* izolatlarında

dört 'quorum sensing' molekülü bulunmuş, bunların da bazı virülans faktörlerini uyardığı düşünülmektedir (46).

### ***Acinetobacter*'lerin Epidemiyolojisi**

*Acinetobacter* türleri, canlı kalabilmek için gereksinimlerinin oldukça az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmesi nedeniyle doğada yaygın olarak bulunabilmektedir (2,30,47). Farklı ısı ve pH derecelerinde üreyebilmesi, özellikle de kuruluğa 20-30 gün kadar dayanabilmesi, cansız yüzeylerde uzun süre varlığını sürdürmesine yol açar (2,48). Antiseptiklerde de yaşadığı gösterilmiştir (49).

*Acinetobacter* türleri hastane ortamında hastane havası, buhar makinesi, kuru filtreler, musluk, periton diyalizat solüsyonları, cam, yataklar, tansiyon aletleri, anjiyografi kateteri ve ekipmanı, eldiven, pamuk, solunum tedavisi solüsyonları ve mekanik ventilasyon cihazı gibi birçok farklı materyalden izole edilmişlerdir (2,19,26,30).

Sağlıklı bireylerin yaklaşık % 25'i derilerinde özellikle koltuk altı, kasık, parmak araları gibi nemli bölgelerden izole edilen, normal flora elemanı olarak *Acinetobacter* türlerini taşımaktadır (26). Her bölgeyi tutabilen *Acinetobacter*'ler en çok solunum yolları ve deriden izole edilmektedir, fakat bu izolatların çoğu enfeksiyon değil de kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir (9,26,50). Ayrıca oral kavite, sindirim sistemi ve yaralardan da izole edilmiştir (51). İspanya'da yoğun bakım hastalarında % 41 oranında çoklu dirençli *A.baumannii* ile kolonizasyon tespit edilmiş, aynı hastaların % 26'sında klinik bulgular gelişmiştir (52). Sağlıklı kişilerde taşıyıcılık hastanede yatanlara göre oldukça azdır, örneğin orofaringeal kolonizasyon sağlıklı bireylerde % 7 iken mekanik ventilatöre bağlı hastalarda % 45'e ulaşmaktadır (53).

*Acinetobacter*'ler hastane personelinin derisinde sürekli taşınan en yaygın gram negatif mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin hastane personelinin %15-33'ünde ellerinde kolonize olduğu ve hasta ile ekipmanlara aktarıldığı gösterilmiştir (38). Hastalar



arasında geçişte de hasta bakımı yapanların elleri ile hastane çevresi etkili olmaktadır (26). Kolonize kişinin taburculuğundan 13 gün sonra çevre kontaminasyonu gösterilmiştir, bu yüzden etkili çevre temizliği yapılmalıdır.

Çevre kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyon epidemilerde önemli rol oynamaktadır (18). Hastane personelinin ellerinin salgının yayılımı ve sürmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (49,54). Yine solunum sistemi kolonizasyonun yüksek oranda görülmesinin tedavi ekipmanlarının kontamine olup ventilatörle ilişkili pnömoni salgınlarına yol açtığı bildirilmiştir (54). Ayrıca yapılan çalışmalarda kolonize veya enfekte hastaların çevresindeki havadan da bakteri izole edilmiş olup hava yolunun yayılımda etkili olduğu tespit edilmiştir (49). Nadir de olsa *Acinetobacter* türlerinin sindirim sistemi kolonizasyonu da salgınlara yol açabilmektedir (55). Berlau ve arkadaşları da taze sebze ve meyvelerden % 16.9 oranında *Acinetobacter* spp izole ederek hastanedeki yiyeceklerin enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşünmüşlerdir (56).

El hijyeni ile izolasyon bu bakteri ile enfeksiyonların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır (9). Çevre temizliğinde sodyum hipokloritin kullanılmasının etkili olduğu gösterilmiştir (2). Tüm önlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise ünitenin kapatılması ve terminal dezenfeksiyon gerekebilir (57-58).

### **Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar**

*Acinetobacter* türleri kullanılan invazif tanı ve tedavi prosedürlerinin çokluğu nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar (2,5,10,16,59). CDC tarafından 1998'de en sık görülen nozokomiyal patojen olarak bildirilmiştir. *Acinetobacter baumannii* en sık nozokomiyal pnömoni ve bakteriyemi etkeni olarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (3,12,20,60). Yoğun bakımda ilk hafta kolonizasyon oranı % 70'lere ulaşmaktadır. Enfeksiyon gelişme oranı kolonize hastalarda % 26, kolonize olmayanlarda ise % 5'tir. Klinik görünüm olarak ventilatörle ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı

enfeksiyonları en sık oluşturduğu tablolardır (22). Klinik örneklerden izole edilen tüm *Acinetobacter* izolatlarının %80'inden fazlasını *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi oluşturmaktadır (35).

Tüm nozokomiyal enfeksiyonların % 1-2'sini oluşturmasına rağmen (53) son 10-20 yılda önemli bir kısmı çoklu dirençli etkenler tarafından oluşturulan epidemilere neden olmaktadır (2,9,18,10,61). Özellikle karbapenem kullanımı, cerrahi operasyonlar, yoğun bakımda yatışın uzaması, cerrahi yoğun bakımda yatış, yoğun bakımdan önce hastanede yatış ve süresi karbapenem dirençli izolatlarla enfeksiyon gelişiminde suçlanan risk faktörleridir (7,18). Enfeksiyonların ciddi seyirli olması, özellikle çoklu dirençli *Acinetobacter*'lerin neden olduğu epidemiler sağlık sistemine ciddi bir yük getirmektedir (53). Yoğun iş yükü, kontamine parenteral solüsyonlar, kan ürünleri, enteral beslenme, önceki antibiyotik tedavisi, invazif girişimler, prematürite, yüksek APACHE II skoru salgın gelişiminde suçlanan risk faktörleridir (2). 1999'da ABD'de 15 farklı ve 2004'te Fransa'dan 55 farklı sağlık merkezini kapsayan çok merkezli epidemilerin bildirilmesiyle beraber patojen en önemli nozokomiyal etken haline gelmiştir (2). Mikroorganizmanın yayılımını kontrol etmek için yeni kontrol stratejileri geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

### **Pnömoni**

*A.baumannii*'nin en sık oluşturduğu klinik tablodur. Özellikle de mekanik ventilasyon desteğine alınan hastalarda çoğunlukla entübasyondan 5 gün sonra ventilatör ilişkili pnömoniye (VAP) neden olur (62). Salgın zamanlarında ise daha erken dönemde kolonize olarak enfeksiyona sebep olur (25).

Kontamine mekanik ventilatör ve diğer tıbbi ekipman hastanın enfekte olmasında rol oynar (53). Nöroşirurjikal operasyon, kafa travması, ARDS, aspirasyon, önceki antibiyotik tedavisi (siprofloksasin, seftriakson), uzun hastane/yoğun bakım yatışı, HEK talimatlarına uyulmaması pnömoni gelişiminde suçlanan risk faktörleridir (2,7,8,14,63). Oluşturduğu klinik tabloyu diğer gram negatif bakterilerin neden olduğu pnömoniden ayıracak

bir klinik semptom veya radyolojik bir bulgu yoktur, fakat mortalite oranları diğer etkenlere göre daha yüksektir (64).

*A.baumannii*'nin neden olduğu pnömoninin mortalite oranları % 20-70 arasında rapor edilmektedir (9,13). Ampirik başlanan tedavinin uygun olmaması bu mortaliteyi daha da artırmaktadır, bu yüzden uygun tedavinin en kısa sürede başlanması önem kazanmaktadır (60). Kore'de 116 hasta ile yapılan çalışmada uygun ampirik tedavi alanlarda mortalite % 26.1, uygun olmayan ampirik tedavi alanlarda ise % 63.4 olarak bildirilmiştir (65). Çoklu dirençli suşların neden olduğu pnömoninin mortalitesi duyarlı suşlara göre daha yüksektir. Bunun bir nedeninin de bu hastaların yoğun bakımda daha uzun süre yatması olarak gösterilmektedir (66). İspanya'da yapılan retrospektif bir çalışmada mortalite oranları imipenem duyarlı hastalarda % 34.2, dirençli grupta ise % 44 olarak bulunmuştur (13). 2000 yılına dek meydana gelen *A.baumannii* salgınlarının yarısı solunum sistemi ile ilişkili bulunmuştur (67).

Balgam veya endotrakeal aspiratta *Acinetobacter baumannii* izole edildiğinde klinisyeni cevaplamak üzere birkaç soru beklemektedir:

1. Hastada pnömoni tablosu var mı?
2. Pnömoni var ise *A.baumannii* etken midir?
3. Pnömoni yok ise ve solunum sekresyonu pürülan ise tedavi verilmeli midir?

### **Bakteriyemi**

Malignite, yanık ve travma hastalarında daha sık görülmektedir. En sık kaynaklar solunum sistemi ve kataterlerdir, daha az sıklıkta özellikle cerrahi operasyon sonrası intraabdominal enfeksiyonlar, üriner sistem kateterizasyonu, yaralar ve sinüslerdir (16-17,31). Hastaların % 21-70'inde kadarında kaynak bulunamamaktadır. Bunların bir kısmının saptanamayan kateter kaynaklı olduğu, bir kısmının ise barsaktan intestinal translokasyonla kana karışmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (68-69). *Acinetobacter* türleri tek veya polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilirler. Yoğunbakımda gelişen bakteriyeminin mortalitesi % 34-43.4 iken yoğun bakım dışında

gelişende oran% 16.3 civarındadır (70). Farklı kaynaklara göre mortalitesi % 29-52 arasında değişmektedir (16,10,71).

Bakteriyemi gelişiminde immünsüpresyon, programlanmamış yatış, önceki antibiyotik tedavisi, yoğunbakımda yatış, önceden sepsis öyküsü olması ve invazif girişimler bağımsız risk faktörleri olarak yer alır (10). Tek değişkenli analizlerde ise yüksek APACHE II skoru, uygunsuz tedavi, septik şok ve nötropeni yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (16,71). Altta yatan hastalığın şiddeti; pnömoniye sekonder gelişmiş olması, septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) prognozu kötüleştirmektedir (16). Polimikrobiyal olgularda mortalite daha yüksek, kateter kaynaklı veya non-*baumannii Acinetobacter* ile gelişen bakteriyemilerin mortalitesi ise daha düşüktür (26,31,72).

Altta yatan veya akut hastalığın yeterli tedavisi ve bakteriyemi tedavisinin erken başlanması ise prognoza olumlu yansımaktadır (17).

### **Menenjit**

1960'a kadar daha çok primer menenjit vakaları bildirilirken nöroşirürjikal girişimlerin artması ile operasyona veya kafa travmasına sekonder menenjit olguları daha sık görülmektedir (26). Kafa travması, 5 günden uzun süre kalan ventriküler kateterler, ventrikülostomi, serebrospinal fistül, yoğun antibiyotik kullanımı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (73). Enfeksiyonların % 50'si polimikrobiyaldir (53). *A.baumannii* cerrahi operasyon sonrası gelişen menenjitlerin % 4.5'undan sorumludur.

Daha önce % 15-34 arasında değişen mortalite oranları bildirilmişken Türkiye'de 37 hasta ile yapılan bir çalışmada toplam mortalite % 71.4 olarak belirlenmiştir (74). Burada etkenin çoklu dirençli hale gelmesi ve tedaviyi zorlaştırması rol oynamaktadır. Yaş, lökosit sayısı ve özellikle ventriküler kateterin çekilmesi mortaliteyi etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (75). Tedavide intravenöz ve intratekal verilen kolistin diğer tedavi rejimlerine tercih edilmektedir. Karbapeneme dirençli ancak ampicilin-sulbaktam ile tedavi edilen *Acinetobacter* menenjiti olgusu bile bildirilmiştir (76).

### **Üriner Sistem Enfeksiyonları**

*Acinetobacter*'lerin oluşturduğu bu enfeksiyon nadirdir. Hastalar daha çok immüdüşkün, yoğun bakımda kalan, üriner katateri olan yaşlı erkeklerdir. İdrardan izole edildiğinde enfeksiyon veya kolonizasyon ayırımı yapılmalıdır. Türkiye'de kataterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında % 7.5 oranında etken *Acinetobacter* spp olarak bulunmuştur (77).

### **Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

Travmatik yaralar, yanık, cerrahi insizyon bölgeleri *Acinetobacter* türleri ile kolonize veya enfekte olabilir (26). Tedavi vermeden önce gerçekten etken olup olmadığına karar vermek gerekir. Kataterle ilişkili selülit olguları da bildirilmiş olup bu hastalarda katateri çekmek gerekir.

Savaşta görevli askeri personel veya savaş kurbanlarından *Acinetobacter* enfeksiyonu bildirilmiştir. Vietnam savaşında yaralanan askerler ile 2004'teki Güneydoğu Asya tsunamisinden sonra yaralanan kişilerde yaralardan *Acinetobacter* spp. izole edilmiştir. Son olarak Irak ve Afganistan'da savaş kurbanlarında meydana gelen açık tibia fraktürlerinde % 32.5 oranı ile en sık izole edilen etkendir (78).

### **Diğer enfeksiyonlar**

Diğer klinik tablolar peritonit, doğal veya prostetik kapak endokarditi, cerrahi alan enfeksiyonları, konjonktivit, endoftalmit, osteomyelit, septik artrit, perkütan safra drenajı ile ilişkili kolanjit, pankreas ve karaciğer absesidir (10,31,35). Yumuşak lens kontaminasyonu ile beraber korneal ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir (79). Peritonit özellikle peritoneal diyaliz uygulayan hastalarda görülmektedir ve diyalizi sonlandırmadan antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir (80).

### ***Acinetobacter* Enfeksiyonlarının Tedavisi**

*Acinetobacter* türleri içinde en dirençli tür *Acinetobacter baumannii* 'dir. *A. Iwoffii*, *A. johnsonii* ve *A. junii* gibi türler genellikle daha duyarlıdır. Bu bakterinin çok fazla antibiyotiğe dirençli olması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Ampisilin, amoksisilin, 1.kuşak sefalosporinlere intrinsik dirençlidir.

Karbapenemler, sülbaktam ve kolistin ise en etkili antibiyotiklerdir (9). Ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır (81).

Karbapenemler *Acinetobacter* türlerine en etkili antibiyotikler olmakla birlikte ilk kez bildirildiği 1985'ten itibaren direnç oranları giderek artmaktadır (82). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının karbapenem dirençli suşların ortaya çıkmasıyla anlamlı olarak birlikteliği gösterilmiştir (82). Yirmibeş ülkede yapılan MYSTIC çalışmasında (2002-2004) bu bakteriye karşı imipenem % 75, meropenem % 76, gentamisin % 52 ve siprofloksasin % 40 oranında etkili bulunmuştur (83). Aynı çalışmanın 2006 sonuçlarında ise % 60 üzerinde karbapenem direnci, % 40 üzeri tobramisin direnci saptanmıştır. Doripenem, dayanıklılığı nedeniyle 4 saatlik infüzyona izin vermekte ve daha dirençli bakterilerin tedavisinde diğer karbapenemlere göre önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca ülkemizdeki *A.baumannii* suşlarında yaygın olan OXA-58 enzimine dayanıklı olması bir avantaj gibi görünmektedir (84). Yeni karbapenemlerden ertapenem'in ise *Acinetobacter*'lere karşı düşük intrinsek aktivitesi vardır ve tedavide kullanılmamalıdır.

Beta-laktamaz inhibitörleri arasında sulbaktam klavulanik asit ve tazobaktama göre *Acinetobacter* türlerine karşı yüksek aktivite göstermektedir (85). Bu farklılığın sulbaktamın penisilin bağlayan protein-2 (PBP-2) üzerinden intrinsek bakterisidal aktivite göstermesinden dolayı olduğu gösterilmiştir. Beta laktam antibiyotikle kombine edilmiş sulbaktam (sefoperazon + sulbaktam, ampisilin + sulbaktam) tedavide iyi bir alternatiftir. *A.baumannii*'nin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömonide imipenem(imipeneme duyarlı grupta) ve ampisilin-sulbaktam(ampisilin-sulbaktama duyarlı grupta) tedavisi arasında prognoz açısından farklılık saptanmamıştır (86). Bakteriyemileri içeren bir başka çalışmada da sefoperazon-sulbaktam imipenemle eşit etkili bulunmuştur (87).

Kinolonlara karşı gelişen direnç ise ciddi boyutlara ulaşmıştır ve kinolon kullanımının seçici baskısı, bu direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır (60).

En etkili in vitro ajanlar polimiksinler, yani polimiksin B ve E'dir. Kolistin ilk defa 1950'lerde kullanıma girmiş, ciddi nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle 1980'lerde kullanımı terkedilmişti. Son yıllarda çoklu dirençli izolatlarla olan enfeksiyonlardaki artış nedeniyle tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Kolistin intravenöz/intramusküler, intratekal ve inhalasyon yoluyla uygulanabilen bir ilaç olup menajitlerin tedavisinde intravenöz yol ile birlikte intratekal olarak da uygulanır. Başarılı klinik sonuçlara rağmen 2006'da ise Australya'dan suboptimal doz kullanımı ile ilişkili kolistine heterorezistan *A.baumannii* suşları bildirilmiş olup gelecek için uyarıcı olmuştur (88-89).

Yeni geliştirilen minosiklin derivasyonu olan tigesiklinin çoklu dirençli suşlara karşı etkinliği vardır (9). Ülkemizde E-Test yöntemi ile yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli suşlar % 74 oranında tigesikline duyarlı bulunmuştur (90). Çoklu dirençli *A.baumannii*'nin neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömonilerde kullanılmış ve klinik başarı oranı %84 olarak bulunmuştur. Tedavi sırasında direnç gelişebilir ve bu konuda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca serum düzeylerinin yeterince yüksek olmaması da kan dolaşımı enfeksiyonu ve bakteriyemi ile seyreden ciddi *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarının tedavisinde sorun yaratabilir (91).

Duyarlı suşlarda tek başına veya aminoglikozidle kombine ampicilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam veya karbapenem gibi bir beta laktam kullanılabilir. Çoğul dirençli suşlarla yapılan çalışmalarda ise polimiksin B veya kolistin + imipenem veya rifampin veya azitromisin; polimiksin veya kolistin + imipenem + rifampisin; rifampin + azitromisin; sulbaktam + rifampin veya azitromisin veya kinolon kombinasyonlarının artmış etki gösterdiği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise çoğul dirençli *A.baumannii* için kolistin + rifampisin ve kolistin + doksisisiklin kombinasyonu sinerjik etkili bulunmuştur (92-93).

Deneysel bir fare deneyinde orta düzeyde karbapenem direncinde imipenem ile beraber aminoglikozid kombinasyonu, yüksek düzeyde karbapenem direncinde ise imipenem ile kolistin/rifampisin veya tobramisin kullanılabilir (94). İmipenem dirençli *A.baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda ampisilin-sulbaktam ile tedavi edilen önemli sayıda olgu bildirilmiştir (95).

### **Direnç Mekanizmaları**

1970'lerde *Acinetobacter* türlerinin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde ampisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, minosiklin, kolistin, karbenisilin ve gentamisin kullanılırken, günümüzde birçok *Acinetobacter* izolatı bu antibiyotiklerin çoğuna dirençli hale gelmiştir. *A.baumannii* de *P. aeruginosa* gibi içsel direnç mekanizmaları taşımaktadır ve yüzey porinlerinin özelliği dolayısı ile de birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olduğu gibi çeşitli mekanizmalarla sekonder direnç de göstermektedir. Transpozonlar ve plazmidler dirençten sorumlu genleri türler arasında aktarmaktadırlar. *Acinetobacter*'lerin %80 oranında çeşitli molekül büyüklüklerinde çok sayıda plazmid taşıdıkları bildirilmiştir. Ayrıca kromozomda lokalize çoklu antibiyotik direnç geni taşıyan transpozonların konjugasyonla diğer izolatlara taşındığı bildirilmiştir (96, 97).

Çoklu antibiyotik direnci konusunda literatürde birçok tanım mevcuttur. Çoklu direnç bu bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden en azından ikisi, üçü, dördü veya sekizine dirençlilik durumu olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar oldukça tartışmalıdır ve klinisyene pratik olarak bir yarar sağlamadığı düşünülmektedir. Tüm antibiyotiklere dirençlilik durumu(Pan-Rezistant) ise seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin + tazobaktam, siprofloksasin ve levofloksasine azalmış duyarlılık olarak tanımlanmıştır.



## **Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları**

Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç üç mekanizma ile gelişebilmektedir (98-99).

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

Beta laktamazlar kromozomal, plazmid veya transpozon kaynaklı sentezlenirler. Beta laktam antibiyotiklere karşı en önemli direnç mekanizmasıdır. *A.baumannii*'de Sınıf A ( TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92 ve CTX-M), sınıf B (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-11, SIM-1 ve VIM-2), sınıf C (Amp C) ve sınıf D (OXA)'ye ait çeşitli enzimler tespit edilmiştir. PER-1 geni sulbaktam ve sefalosporin duyarlılığı ile ilişkili olup geniş spektrumlu beta laktamazdır. PER-1 geni taşıyan izolatların sebep olduğu enfeksiyonların prognozunu daha kötü olduğu bildirilmektedir. Amp C penisilin ve sefepim hariç bütün tüm sefalosporinlerin hidrolizinden sorumludur. OXA grubu ise karbapenemleri parçalamaktadır (100). IMP ve VIM enzimleri de karbapenem ve sefalosporinleri hidrolize ederler.

Porin proteinlerinin (OMP) oluşturduğu porlar sayesinde beta laktamlar bakteri içerisine girmektedir. Bu proteinlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu sayısının değişmesi veya hücre zarının geçirgenliğinde azalma olması nedeniyle direnç meydana gelmektedir (101-102).

PBP sayısında azalma, antibiyotiklere afinite azalma veya antibiyotiklere düşük afinite gösteren farklı PBP sentezi de beta laktam direncinden sorumlu tutulmuştur (98,103).

## **Amiglikozidlere karşı direnç mekanizmaları**

Bu antibiyotiklere karşı direnç aminoglikozid modifiye edici enzimlerle inaktivasyon, ribozomal hedeflerde mutasyonel değişiklik olması (armA) ve hücre içine girişin azaltılması (AbcM) mekanizmalarıyla direnç gelişmektedir . En önemli direnç mekanizması plazmid orjinli enzimlerin (asetiltransferaz, fosfotransferaz, adeniltransferaz) aracılığı ile aminoglikozidlerin asetilasyon, fosforilasyon ya da adenilasyon gibi işlemlerle inaktive olmalarıdır (104).

### **Kinolonlara karşı direnç mekanizmaları**

GyrA ve parC genlerindeki kromozomal mutasyonlar bu antibiyotiklerin hedefleri olan DNA giraz ve topoizomerez IV'te değişikliğe neden olarak florokinolon direncine neden olmaktadır (53). Diğer bir mekanizma ise dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılmasıdır (AdeABC) (105).

### **Diğer antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları**

Tetrasiklinlere karşı dirençten aktif pompa sistemi, enzim modifikasyonu ve ribozomun korunması sorumludur (106-107). *Acinetobacter* türlerinde kloramfenikol direncine transpozon ve plazmidlerce kodlanan kloramfenikol asetiltransferaz-I (CAT-I) enzimi neden olmaktadır (108). *Acinetobacter* spp. ayrıca çoğunlukla plazmidler tarafından kodlanan yüksek oranda trimetoprim direnci göstermektedir (108). Eflüks pompası (AdeABC) tigesiklin direncinde de rol oynamaktadır. Kolistin direncinde ise muhtemelen *A.baumannii* lipopolisakkaridindeki modifikasyon rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı erişkin hastalarda *A.baumannii* veya *A.baumannii/calcoaceticus complex*'in neden olduğu nozokomiyal kan dolaşımı ve nozokomiyal pnömoni olgularında tedavinin ve prognostik risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (UÜ SUAM) toplam 892 yataklı, 54 erişkin yoğun bakım yatağı olan üçüncü basamak bir eğitim hastanesidir. 1 Ocak 1996-31 Aralık 2010 tarihleri arasında hastane enfeksiyon kontrol komitesi (HEK) tarafından tespit edilen, klinik ve laboratuvar olarak dökümente edilmiş nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii* ve *A.baumannii/calcoaceticus complex*) bakteriyemisi ve pnömonisi olan toplam 700 hasta saptandı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 4 Haziran 2009 tarihinde 2009-9/31 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı. Onay alındıktan sonra hastane merkez arşivi ve ilgili bölüm arşivlerinde hasta dosyaları tarandı, 2009-2010 yıllarına ait hasta bilgileri ise hastanemizin elektronik dosya sistemi içerisinde tarandı.

### **Bakteriyemi ve Pnömonide Risk Faktörlerinin Analizi**

İncelemeye 9 farklı klinikten 700 hasta alındı. Toplam 484 hastanın dosyasına ulaşılabildi. Nötropenik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hematoloji ve onkoloji hastalarının bakteriyemileri çalışmaya alındı, pnömonileri ise alınmadı. Her bir hasta için bakteriyemi ve pnömoni için ayrı olarak oluşturulan form dolduruldu. Çalışmamızda erişkin hastalarda ( $\geq 18$  yaş) risk faktörleri değerlendirildi. Toplam 484 hasta tarama formunda belirtilen tüm bilgiler ve risk faktörleri açısından tarandı (Tablo-4). Hastaların tanıdan önceki antibiyotik kullanımı son 14 gün, 1 ay ve 3 ay için ayrı ayrı değerlendirildi. Kullanılan antibiyotikler 26 grup içerisinde sınıflandırıldı (Tablo-5). Tüm hastalar için klinik bulgulara göre sepsis, ağır sepsis veya septik şok ayırımları yapıldı. Septik şok için periferik hipoperfüzyon bulgularıyla beraber sistolik kan basıncının 90 mm Hg'nin altında olması veya 40 mmHg'dan fazla düşme olması kriterleri arandı (109). Ayrıca tanı anındaki akciğer grafisindeki infiltrasyonlar tek veya iki taraflı oluşuna göre kaydedildi.

Kortikosteroid kullanımı, son 1 ay içinde 2 hafta 20 mg/gün veya 1 hafta 30 mg/gün prednizon kullanımı var ise risk faktörü olarak değerlendirildi (71).

**Tablo-4:** Klinik ve laboratuvar parametreleri.

Adı Soyadı	Yoğun bakımda yatış süresi
Yattığı klinik	Yoğun bakımda yatış tanı anındaki yatış süresi
Yaş	Cerrahi yoğun bakımda yatış varlığı
Cinsiyet	Cerrahi yoğun bakımda tanı anındaki yatış süresi
Protokol no	Yoğun bakımdan önce hastanede yatış öyküsü
Tanı	Yoğun bakımdan önce hastanede yatış süresi
Enfeksiyon tanısı öncesi hastanede yatış süresi	Bakteriyemi kaynağı
Tanı konduğu andaki ateş	Dış hastaneden sevk öyküsü
Tanı konduğu andaki nabız	Son 1 ay içinde operasyon
Tanı konduğu andaki lökosit sayısı	Aritmi
Tanı konduğu andaki solunum dakika sayısı	Diyabetes mellitus
Tanı konduğu andaki arteriyel tansiyon	KKY
<i>Acinetobacter baumannii</i> ile kolonizasyon	KOAH
Akciğer aspirasyonu	Kronik akciğer hastalığı
ARDS	KRY
Son 1 ayda TPN kullanımı	Hematolojik malignite
İmipenem direnci	Serebrovasküler hastalık
Mekanik ventilasyonun total süresi	Tüberküloz
TAS kültürü alındığı gün mekanik ventilasyonun süresi	Solid organ tümörü
Santral venöz kateterizasyonun toplam süresi	Splenektomi
Kan kültürü alındığında hastanın toplam yatış süresi	Nötropeni
SVK çekildiği gün tedavinin süresi	Son 4 hafta içinde kemoterapi alınması
İdrar sondası	Steroid kullanımı
Nazogastrik sonda	Renal transplantasyon
Kafa travması	Karaciğer transplantasyonu
Son 1 ayda eritrosit süspansiyonu alımı	Sepsis
Multitravma tanısı ile yatış	Ağır sepsis
Nöroşirürjikal operasyon öyküsü	Septik şok
Son 14 gün içinde antibiyotik kullanımı	Programlanmamış yatış
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı	Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü

ARDS: akut respiratuar distres sendromu, TPN: total parenteral nütrisyon, TAS: trakeal aspirat, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik.

**Tablo-5:** Antibiyotiklerin sınıflandırılması.

<b>Antibiyotikler</b>	
Sefepime	Rifampisin
Sulperazon	Makrolid
İmipenem	Kolistin
Meropenem	Sülfonamid
Teikoplanin	Metronidazol
Vankomisin	Tetrasiklin
Amikasin	Nitrofurantoin
Gentamisin	Doripenem
Tobramisin	Tigesiklin
Sefalosporin	Linezolid
Penisilin	Anti tbc
Beta-laktamlar + beta-laktamaz inhibitörleri	Antifungal
Kinolon	Antiviral

Tedavinin başladığı gün ile sonraki 3-5. günlerde ve 7-10.günlerdeki lökosit sayısı, hemogloblin, trombosit sayısı, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, CK değerleri kaydedildi. Bakteriyemi tanısı olan hastaların tanı konulan kan kültür sayısı, nereden alındığı, antibiyogramı ile tedavinin başlamasından sonraki 3-5. günlerde ve 7-10.günlerde üreme oldu ise sayısı ve antibiyogramı ile beraber not edildi. Kateter kültürü varsa yazıldı. Bakteriyemi kaynakları tespit edilmeye çalışıldı (Tablo-6). Pnömoni tanılı hastaların ise tanı konulan TAS/balgam/bronş lavajı kültürü ve aynı tedavi günlerinde üreme varsa antibiyogramla beraber kaydedildi.

**Tablo-6:** Bakteriyemi kaynakları.

<b>Bakteriyemi kaynağı</b>	
Solunum yolları	Kateter
Üriner sistem	Yumuşak doku
Abdominal	Bilinmeyen
Safra kesesi ve yolları	

Nozokomiyal pnömoni tanısı için hastaneye yatışından en az 48 saat sonra meydana gelmesi ve akciğer grafisinde yeni veya ilerleyici infiltrasyon ile aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması şartları arandı (20).

1. 38°C'nin üzerinde ateş,
2. 10 000/mm<sup>3</sup> üstü lökositöz veya 4 000/mm<sup>3</sup>'nin altında lökopeni,
3. Pürülan bronş sekresyonu: TAS'ın gram boyalı incelemesinde (x10): 25'ten fazla lökosit, 10 ve/veya az epitel hücresi varlığı,
4. Oksijenasyonda azalma olması.

Hastanın iyileşmesi iki farklı şekilde değerlendirildi: klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon. Pnömoni hastalarında tedavinin tamamlanması, semptom ve bulgularda düzelme ile akciğer grafisinde iyileşme olması veya progresyon olmaması kür olarak kabul edildi. Aynı grup hastada tedaviye yanıtın olmaması, hastanın durumunda kötüleşme olması veya pnömoni nedeniyle ölüm olması ise klinik yanıt için başarısızlık kriterleri olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik eradikasyon tekrarlayan TAS kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üremesi olmaması veya hastanın iyileşmesi yada sekresyonu olmaması yada ekstübe olması nedeniyle örnek alınamaması olarak tespit edildi. Tekrarlayan TAS kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesinin devam etmesi ise persistens olarak kabul edildi (110). Mikrobiyolojik eradikasyon zamanı, ilk kültür pozitifliği ile ilk kültür negatifliği arasındaki fark olarak hesaplandı (20).

Bakteriyemi tanımı için hastaneye yatışından en az 48 saat sonra meydana gelmesi ve hastaneye yatışında bakteriyemi bulguları olmaması şartları arandı. Çalışmaya ilk bakteriyemi atağı alındı, sonrakiler dahil edilmedi (109). Klinik iyileşme semptom ve bulguların rezolüsyonu olarak tanımlandı, 5 günlük tedaviye rağmen semptom ve bulguların devam etmesi veya başlangıç tedavisinin semptom ve bulguların devam etmesi üzerine değiştirilmesi ise başarısızlık olarak değerlendirildi (111). Tedavinin 3.günüden sonra alınan kültürlerde üreme olmaması veya klinik yanıtın alınmasından dolayı kültür alınmaması mikrobiyolojik eradikasyon olarak, tedavinin 3. günüden sonra alınan kültürlerde üremenin devam etmesi de mikrobiyolojik persistens olarak tanımlandı (111).

Hastaya tanı konulduğu an başlanan ampirik tedaviye göre uygun tedavi ve uygun olmayan tedavi tanımları yapıldı. Tanıdan sonra ilk 24 saat içinde in vitro etkisiz veya intermediate duyarlı antibiyotik kullanılması uygunsuz tedavi, in vitro etkili antibiyotik kullanılması ise uygun tedavi olarak değerlendirildi. Kombinasyon tedavisinde antibiyotiklerden birinin duyarlı olması yeterli ise uygun tedavi olarak kabul edildi (3-4,16-17,20).

**Tablo-7:** CPIS I ve II skor hesaplanması.

Klinik parametre	Puan
<b>Ateş (°C)</b>	
36.5-38.4	0
38.5-38.9	1
<36 veya <39	2
<b>Lökosit sayısı (mm<sup>3</sup>)</b>	
4000-11000	0
<4000 veya >11000	1
<4000 veya >11000 ve % 50 çomak	2
<b>Trakeal sekresyon</b>	
Yok	0
Pürülan değil	1
Pürülan	2
<b>Oksijenasyon (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >240 veya ARDS	0
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <240 ve ARDS yok	2
<b>Akciğer grafisinde infiltrasyon</b>	
Yok	0
Diffüz veya yamalı	1
Lokalize	2
<b>TAS kültüründe patojen bakteri</b>	
Yok veya az miktarda	0
Orta çok miktarda	1
Gram boyamada da görülen	2

TAS: trakeal aspirasyon.

Başlanan ampirik antibiyotik tedavisinin kombinasyon veya monoterapi olup olmadığı, kaç gün devam ettiği yazıldı. Başlanan tedavinin kültür sonucu ya da klinik yanıt alınmadığı için değiştirilip değiştirilmediği de tespit edildi ve antibiyotiklerin süreleri yazıldı. 14.gün ve 30.gün mortalite değerleri ise tanı tarihinden itibaren tedavinin verildiği ilk 14 gün ve ilk 30 gün olarak

hesaplandı. Ayrıca tanı gününden 7 gün ve 15 gün önceki ile 7 gün ve 15 gün sonraki idrar ve TAS kültürü üremeleri ve imipenem duyarlılıkları yazıldı. Tedavi süresi tanı konulduğu günden itibaren başlayarak hesaplandı. Kültürün alındığı gün ile tanı konulan gün arasındaki fark ise ara süre olarak kaydedildi.

Alta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için klinik hastalarında Charlson indeksi ve yoğun bakım hastalarında fizyolojik durum ve kronik hastalıklar skorlaması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II) ile hastalar değerlendirildi. Bakteriyemi tanısı olan hastalar için kan kültürünün alındığı gün hesaplanan Pittsburg skoru, pnömoni tanısı olan hastalar içinse tedavi başlanan gün ile 72 saat sonra tekrar hesaplanan iki farklı CPIS skoru elde edildi (Tablo-7).

Kan örnekleri kliniklerde BACTEC kan kültür sistemi ile alındı. TAS kültürleri ve üreyen kan kültürleri koyun kanlı agar ve Eozin-Metilen mavili agara (EMB) ekildi, üreme olduğunda identifikasyon ve antibiyotik duyarlılığı için Phoenix otomatize sistem kullanıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ya da medyan(minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında eşleştirilmiş örneklem için t testi ya da Wilcoxon testi gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte ifade edilmiş olup gruplar arası karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada 14.gün ve 30.gün mortalitesi üzerine etkisi olduğu düşünülen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Analizde risk faktörlerini belirlemek için (forward) ileriye dönük olarak lojistik regresyon modeline değişkenler dahil edildi. Dördüncü adım sonunda modelde anlamlı olarak bulunan değişkenler bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Her dört adım içinde kurulan lojistik regresyon modeli anlamlı



bulundu ( $p<0,001$ ). Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL) programında yapılmış olup çalışmada  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 01.01.1996 ile 31.12.2010 yılları arasında takip edilen toplam 484 hasta alındı. Bakteriyemik hastalar; primer bakteriyemi (n=129) ve pnömونيye sekonder bakteriyemiler (n=84) olarak toplam 213 hasta, pnömoniler ise toplam 356 hasta idi.

### Bakteriyemiler

213 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait bazı demografik özellikler Tablo-8'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca yaş değeri 55, minimum 18, maksimum 96 idi. Hastaların 191'i (%89.7) yoğun bakımda yatıyordu ve 170'i (%79.8) mekanik ventilatöre bağlıydı. Hastaların 26'sı (%12.2) önceden *A baumannii* ile kolonize, 103'ü (%48.4) son bir ayda TPN kullanmış, 199 (%93.4)'unda foley ve 192 (%90)'sinde nazogastrik sonda takılı idi. Santral venöz kateter 149 hastada mevcut idi (%70). Hastaların 111'inde (%52.2) sepsis, 62'sinde (%29.1) ağır sepsis, 40'ında (%18.7) septik şok tespit edildi. Son bir ayda opere olan hasta sayısı 74 (%34.7) idi (Tablo-8).

**Tablo-8:** Çalışmaya alınan bakteriyemik hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet:		
Kadın	82	38.5
Erkek	131	61.5
<i>A .baumannii</i> ile kolonizasyon	26	12.2
Aspirasyon	4	1.9
ARDS	13	6.1
TPN	103	48.4
Mekanik ventilasyon	170	79.8
SVK	149	70
Foley varlığı	199	93.4
Nazogastrik sonda varlığı	192	90
Kafa travması	15	7
Eritrosit süspansiyonu alımı	132	62
Multitravma	27	12.7

**Tablo-8 (devamı):** Çalışmaya alınan bakteriyemik hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Nöroşirürjikal operasyon	18	8.5
Son 14 günde antibiyotik kullanımı	169	79.3
Sepsis	111	52.2
Ağır sepsis	62	29.1
Septik şok	40	18.7
Operasyon	74	34.7
YBÜ'ne yatış	191	89.7
APACHE II $\geq$ 20	109	51.2
APACHE II $<$ 20	85	39.9

ARDS: akut respiratuar distres sendromu, TPN: total parenteral nütrisyon, SVK: santral venöz kateter, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II.

Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları Tablo-9'da, immünsüpresyon yapan faktörler de Tablo-10'da gösterilmiştir. Hastaların 114'ünde (%53.5) altta yatan çeşitli hastalıklar tespit edildi. Bunlardan 38'inde (%17.8) birden fazla altta yatan hastalık saptandı (Tablo-9).

**Tablo-9:** Altta yatan hastalıklar.

Altta yatan hastalık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
SVH	50	23.47
DM	38	17.84
Aritmi	23	10.79
KKY	16	7.51
KOAH	15	7.04
Hematolojik malignite	9	4.22
KRY	8	3.77
KKH	6	2.81
Tüberküloz	1	0.46
Toplam	166	
Toplam hasta	114	53.5

SVH: Serebrovasküler hastalık, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, KKH: Kronik karaciğer hastalığı

Hastaların % 33.8'inde (n=72) immünsüpresyona neden olabilecek durum mevcut idi ve 9 hastada ise birden fazla durum vardı (Tablo-10).

**Tablo-10:** İmmünsüpresyona neden olabilecek durumlar.

İmmünsüpresyon durumu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Steroid alımı	48	22.53
Solid organ tümörü	19	8.92
Kemoterapi	6	2.81
Splenektomi	5	2.34
Karaciğer transplantasyonu	3	0.93
Renal transplantasyon	1	0.46
Toplam	83	
Toplam hasta	72	33.8

Antibiyotik duyarlılığı 209 hastada değerlendirildi (Tablo-11). *A.baumannii* suşları imipeneme % 44.5, meropeneme % 43.4 oranında duyarlı idi. Kolistinden sonra tigesiklin en yüksek duyarlılığa (%70) sahip olarak bulundu.

**Tablo-11:** Bakteriyemi nedeni olan *A.baumannii*'lerin antibiyotik duyarlılığı.

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)	Toplam
Amikasin	56 (27)	151 (73)	207
Ampisilin-sulbaktam	30 (37)	51 (63)	81
Sefoperazon-sulbaktam	65 (32)	138 (68)	203
Kolistin	97 (100)	0 (0)	97
Levofloksasin	13 (8.7)	137 (91.3)	150
İmipenem	93 (44.5)	116 (55.5)	209
Meropenem	89 (43.4)	116 (56.6)	205
Siprofloksasin	40 (19.4)	166 (80.6)	206
Tigesiklin	7 (70)	3 (30)	10
Tobramisin	48 (53.9)	41 (46.1)	89
Ofloksasin	24 (34.8)	45 (65.2)	69
Gentamisin	62 (31.5)	135 (68.5)	197

Dört hastanın kültür antibiyogramına ulaşılamadı. Bakteriyemik hastaların kan kültürlerinin 177'ünde (%83.1) tek etken, 36'sında (%16.9) ise

birden fazla etken üredi (Tablo-12). 36 hastadan üçünde ise *A.baumannii* ile beraber 2 etken üredi:

1. *P.aeruginosa* + *E.faecium* (vankomisin R)
2. *P.aeruginosa* + *E.faecium* (vankomisin S)
3. *E.coli* (ESBL -) + *E.faecium* (vankomisin S)

**Tablo-12:** Kan kültüründe *A.baumannii*'ye eşlik eden bakteriler.

Etken adı	Hasta sayısı (n)
<i>E.faecalis</i> (vankomisin S)	8
<i>P.aeruginosa</i>	7
<i>E.cloacae</i>	4
<i>S.haemolyticus</i> (metisilin R)	4
<i>S.epidermidis</i> (metisilin R)	3
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL -)	3
<i>E.faecium</i> (vankomisin R)	2
<i>S.epidermidis</i> (metisilin S)	2
<i>S.maltophilia</i>	2
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL +)	1
<i>C.koseri</i>	1
<i>E.coli</i> (ESBL +)	1
<i>B.cereus</i>	1
Toplam	39

S: duyarlı, R: dirençli, ESBL: genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz.

Tespit edilen bakteriyemi kaynakları Tablo-13'te gösterildi. Solunum yolları ve kateter en sık saptanan kaynaklar oldu. Kaynağı bilinmeyen 89 hastadan 49'unda (%55.1) SVK mevcut, 40'ında (%44.9) ise yok idi.

**Tablo-13:** Bakteriyemi kaynakları.

Bakteriyemi kaynağı	Hasta sayısı (n)	Yüzde(%)
Solunum yolları (pnömoniye sekonder)	84	39.4
Santral kateter*	34	16
Üriner sistem	5	2.3
Yumuşak doku	1	0.5
Bilinmeyen	89	41.8
Total	213	100

\*: Santral kateter ucu kültürü

213 hastadan 86'sından (%40.3) kateter kültürü gönderilmiş idi. Bunlardan 34 (%16.0) hastada üreme saptanmış, 19 (%8.9) hastada ise hem pnömoni tablosu mevcut olup hem de kateter kültüründe üreme olmuş, 16 (%7.5) hastada üreme saptanmamış ve 17 (%7.9) hastada ise başka bakteri üremiş idi. 64 (%30) hastada santral kateter yok idi. Gönderilen kateter kültürlerinden 20 hastada birden fazla etken üredi (Tablo-14). Kan kültürü ile kateter kültüründe ikinci bakterinin aynı olup olmadığı karşılaştırıldığında iki hastada aynı bakterinin ürediği saptandı; bir hastada *P.aeruginosa*; diğer hastada ise *E.faecium* (vankomisin R). Üç kateter kültüründe ise 2'den fazla etken üredi.

**Tablo-14:** Kateter kültüründe *A.baumannii*'ye eşlik eden bakteriler.

Etken adı	Hasta sayısı (n)
<i>P.aeruginosa</i>	6
<i>E.faecalis</i> (vankomisin S)	4
<i>S.epidermidis</i> (metisilin R)	2
<i>E.casseliflavus</i>	2
<i>E.faecium</i> (vankomisin R)	1
<i>E.coli</i> (ESBL +)	1
<i>E.coli</i> (ESBL -)	1
<i>E.aerogenes</i>	1
<i>S.haemolyticus</i> (metisilin R)	1

**Tablo-14 (devamı):** Kateter kültüründe *A.baumannii*'ye eşlik eden bakteriler.

Etken adı	Hasta sayısı (n)
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL +)	1
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL -)	1
<i>E.faecium</i> (vankomisin S)	1
<i>Streptococcus</i> spp.	1
Toplam	23

S: duyarlı, R: dirençli, ESBL: genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz.

Ortanca tedavi süresi 12 gün (0-41) olarak hesaplandı. Hastaların 99'unun (%46.5) uygun ampirik tedavi aldığı, 105'ininse (%49.3) uygun olmayan ampirik tedavi aldığı saptandı. 9'unun (%4.2) aldığı tedavi ise değerlendirilemedi. Hastalar, başlanan ampirik antibiyotik tedavisine göre monoterapi ve kombine tedavi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 125'inin (%60.4) monoterapi, 82'nin (%39.6) ise kombine tedavi aldığı saptandı. 52 (%24.4) hastanın kolistin kullandığı tespit edildi. Bunlardan 33'ü (%63.5) 3x1 000 000 ünite, 19'u (%36.5) ise 3x2 000 000 ünite kullanmış idi.

Klinik yanıt ve mikrobiyolojik yanıt ayrı ayrı olarak değerlendirildi (Tablo-15). Klinik yanıt alınamayan 13 hastada bakteriyeminin devam ettiği, 6 hastanın ise kültür negatifleşirken farklı bir sebepten dolayı kaybedildiği saptandı. Klinik yanıt alınan hastalardan 18'inde bakteriyemi devam etmiş idi. Mikrobiyolojik yanıt alınan 119 hastanın 65'inden kültür gönderilirken 54'ünden klinik bulguların düzelmesi nedeniyle kültür gönderilmediği saptandı. 31 hastada kan kültüründeki üremeler tedaviye rağmen devam etmiş idi. Mikrobiyolojik yanıt değerlendirilirken kontrol kan kültürü gönderilmeyen ve klinik yanıtı olmayan 63 hasta değerlendirme dışı bırakıldı.

Tedavinin ilk 3 gününde kaybedilen hastalar (n=28) değerlendirmeden çıkarıldığında klinik yanıt % 70.8 ve mikrobiyolojik yanıt ise % 78.9 olarak saptandı.

Hastaların mortalite oranları 14. ve 30. gün için ayrı ayrı hesaplandı. 14.gün mortalitesi % 36.2 (n=77), 30.gün mortalitesi ise % 50.3 (n=107) olarak bulundu. Bakteriyemi kaynağına göre en yüksek mortalite odak bulunamayan grupta idi (Tablo-16).

**Tablo-15:** Klinik ve mikrobiyolojik yanıtın değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı (n)	Yüzde(%)
<b>Klinik yanıt</b>		
Var	131	61.50
Yok	82	38.50
Kültür yok	63	29.58
Üreme var	13	6.10
Üreme yo	6	2.82
Toplam	213	100
<b>Mikrobiyolojik yanıt</b>		
Var	119	79.33
Kültür alınmış	65	43.33
Kültür alınmamış	54	36
Yok	31	20.67
Toplam	150	100

**Tablo-16:** Bakteriemi kaynağına göre mortalite oranları.

Kaynak (n)	14.gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
Solunum yolları (84)	30 (35.7)	38 (45.2)
Santral kateter (34)	7 (20.5)	18 (52.9)
İdrar (5)	0 (0)	3 (60)
Yumuşak doku (1)	0 (0)	0 (0)
Bilinmeyen (89)	40 (44.9)	48 (53.9)
Toplam	77	107

APACHE II skoru 194 hastada hesaplandı. Skorun 14.gün ve 30.gündeki mortaliteye göre ortanca değer, maksimum ve minimum değerleri Tablo-17’de gösterilmiştir. APACHE II skoruna göre 14.günde yaşayan ile ölenler arasında ( $p<0.001$ ) ve 30.günde yaşayan ile ölenler arasında ( $p<0.001$ ) anlamlı fark saptandı. 14.gün ile 30. günde ölenlerin ortanca değerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. APACHE II skoru 109 hastada 20 ve üzerinde, 85 hastada ise 20’nin altında idi. Bu iki gruba göre hastalar değerlendirildiğinde 14.gün ve 30.gündeki mortalitenin



APACHE II  $\geq 20$  olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ) (Tablo-18).

**Tablo-17:** APACHE II skorunun ölen ve yaşayan hastalarda karşılaştırılması.

	Hasta sayısı (n)	Median	Maksimum	Minimum	p
14.gün mortalitesi	77	25.5	41	8	<b>&lt;0.001</b>
Yaşayan	124	18	35	3	
30.gün mortalitesi	97	24	41	8	<b>&lt;0.001</b>
Yaşayan	97	16.5	35	3	
Toplam	194	20	41	3	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-18:** APACHE II skoruna göre mortalite oranları.

APACHE II skoru (n)	14.gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
$\geq 20$ (109)	54( 49.5)	71 (65.1)
$< 20$ (85)	16( 18.8)	26 (30.6)
p	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Tüm hastalarda Pittsburg bakteriyemi skoru hesaplandı. 14.gün ve 30.gün mortalitesine göre ortanca değer, maksimum ve minimum değerleri Tablo-19'da gösterilmiştir. 14.günde yaşayan ve ölenler arasında ( $p=0.002$ ) ve 30.günde yaşayan ve ölenler arasında ( $p < 0.001$ ) anlamlı fark saptandı. Pittsburg skoru  $\geq 4$  ve  $< 4$  oluşuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. İki grup arasında 14.gün mortalitede anlamlı fark yoktu, Pittsburg skoru  $\geq 4$  hastaların 30.gün mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.005$ ) (Tablo-20).

**Tablo-19:** Pittsburg skorunun mortaliteye göre median değerleri.

	Hasta sayısı (n)	Median	Maksimum	Minimum	p
14.gün mortalitesi	77	6	10	0	<b>0.002</b>
Yaşayan	136	5	9	0	
30.gün mortalitesi	107	6	10	0	<b>&lt;0.001</b>
Yaşayan	106	5	9	0	
Toplam	213	5	10	0	

**Tablo-20:** Pittsburg bakteriyemi skoruna göre hastalarda mortalite oranları.

Pittsburg değeri (n)	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
≥ 4 (163)	64 (39.3)	91 (55.8)
< 4 (50)	13 (26.0)	16 (32.0)
p	0.124	<b>0.005</b>

İmipenem dirençli *A.baumannii* üreyen hastalarda kolistin kullanımının 14. gün mortalitesini anlamlı olarak azalttığı (p=0.004), 30.gün mortalitesini ise etkilemediği gösterildi. İmipenem duyarlı *A.baumannii* üreyen hastalarda kolistin kullanımının mortaliteyi etkilemediği saptandı (Tablo-21).

**Tablo-21:** Karbapenem duyarlı ve dirençli suş üreyen hastalarda kolistin kullanımına göre mortalite oranları.

	14.gün mortalitesi (%)	p	30.gün Mortalitesi (%)	p
<b>İmipenem R hastalar</b>				
Kolistin kullanan (47)	10 (21.3)	<b>0.004</b>	23 (48.9)	0.355
Kolistin kullanmayan (69)	34 (49.3)		41 (59.4)	
<b>İmipenem S hastalar</b>				
Kolistin kullanan (5)	2 (40)	1.000	3 (60)	0.648
Kolistin kullanmayan (88)	29 (33)		37 (42)	

S: duyarlı, R: dirençli.

APACHE II skorunun ≥ 20 ve < 20 olmasına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Her iki grup hastada ampirik tedavinin uygun olup olmamasının mortaliteyi etkilemediği saptandı (Tablo-22). Sadece kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olan izolatların varlığında tedavi uygun olmayan şekilde değerlendirildiğinde ise yine sonucun değişmediği görüldü (Tablo-23).

**Tablo-22:** APACHE II skoruna göre uygun ve uygun olmayan tedavi ve mortalitenin dağılımı.

	14.gün mortalitesi (%)	p	30.gün mortalitesi (%)	p
<b>APACHE II &lt; 20 hastalar (n)</b>				
Uygun ampirik tedavi (49)	8 (16.3)	0.837	15 (30.6)	1.000
Uygun olmayan ampirik tedavi (34)	7 (20.6)		10 (29.4)	
<b>APACHE II ≥ 20 hastalar (n)</b>				
Uygun ampirik tedavi (45)	20 (44.4)	0.851	27 (60.0)	0.712
Uygun olmayan ampirik tedavi (58)	28 (48.3)		38 (65.5)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-23:** APACHE II skoruna göre uygun ve uygun olmayan tedavi<sup>1</sup> ve mortalitenin dağılımı.

	14.gün mortalitesi (%)	p	30.gün mortalitesi (%)	p
<b>APACHE II &lt; 20 hastalar (n)</b>				
Uygun ampirik tedavi (42)	8 (19)	1.000	15 (35.7)	0.376
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (41)	7 (17.1)		10 (24.4)	
<b>APACHE II ≥ 20 hastalar (n)</b>				
Uygun ampirik tedavi (36)	17 (47.2)	1.000	22 (61.1)	0.925
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (67)	31 (46.3)		43 (64.2)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Uygun olmayan tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

Hastalara verilen ampirik tedavi kombinasyonları değerlendirildiğinde en sık kullanılan kombinasyonlar sefoperazon-sulbaktam + aminoglikozid/kinolon ile karbapenem + aminoglikozid/kinolon idi (Tablo-24).

**Tablo-24:** En sık kullanılan kombinasyonlar.

Kombinasyonlar	Hasta sayısı (n)	14.gün mortalitesi	30.gün mortalitesi
Sefoperazon-sulbaktam + aminoglikozid/kinolon	19	4	4
Karbapenem + aminoglikozid/kinolon	11	3	6
Kolistin + aminoglikozid	3	1	1
Sefepim + aminoglikozid	3	0	0
Karbapenem + sefoperazon- sulbaktam	2	1	1

Hastalarda mortalite üzerine etkili risk faktörlerini belirlemek üzere ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldı. 14.gün mortalitesi için ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20, hematolojik malignite, immünsüpresyon, kolistin kullanımı ve multitravma tanısı ile yatış anlamlı fark yarattı ( $p<0.05$ ) (Tablo-25). KKY, KOAH, splenektomi ve kemoterapi alımı ise ölen hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalarda 30.gün mortalitesi için ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20, immünsüpresyon ve ES kullanımı oranları ile multitravma olmaması yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ) (Tablo-26). Yaş  $>$  65, erkek cinsiyet, altta yatan hastalık, aritmi, DM, KKY, KOAH, KRY, hematolojik malignite, solid organ tümörü, splenektomi, kemoterapi alımı, steroid alımı, monoterapi, uygun olmayan ampirik tedavi, MV ve TPN kullanımı ölen hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Tablo-25:** Tedavinin 14.gününde ölenlerle yaşayanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken(n)	14.günde ölen(%)	14.günde yaşayan(%)	p
Cinsiyet:			
Erkek (131)	48 (36.6)	83 (63.4)	0.850
Kadın (82)	29 (35.4)	53 (64.6)	
Yaş:			
$>$ 65 (60)	25 (41.7)	35 (58.3)	0.294
$\leq$ 65 (153)	52 (34)	101 (66)	
Septik şok (40)	29 (72.5)	11 (27.5)	<b>&lt;0.001</b>
Ağır sepsis (62)	30 (48.4)	32 (51.6)	<b>0.017</b>
APACHE II $\geq$ 20 (109)	54 (49.5)	55 (50.5)	<b>&lt;0.001</b>
Altta yatan hastalık (114)	48 (42.1)	66 (57.9)	0.052

**Tablo-25 (devamı):** Tedavinin 14.gününde ölenlerle yaşayanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken(n)	14.günde ölen(%)	14.günde yaşayan(%)	p
Aritmi (23)	11 (47.8)	12 (52.2)	0.315
DM (38)	16 (42.1)	22 (57.9)	0.511
KKY (16)	9 (56.3)	7 (43.7)	0.142
KOAH (15)	8 (53.3)	7 (46.7)	0.247
Kronik karaciğer hast (6)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.422
KRY (8)	4 (50)	4 (50)	0.464
Hematolojik malignite (9)	7 (77.8)	2 (32.2)	<b>0.012</b>
SVH (50)	16 (32)	34 (68)	0.596
Tüberküloz (1)	1 (100)	0 (0)	0.362
İmmünsüpresyon (72)	35 (48.6)	37 (51.4)	<b>0.007</b>
Solid organ tümörü (18)	7 (38.9)	11 (61.1)	0.496
Splenektomi (5)	3 (60)	2 (40)	0.670
Kemoterapi alımı (6)	4 (66.7)	2 (33.3)	0.423
Steroid alımı (48)	23 (47.9)	25 (52.1)	1.000
Renal transplantasyon (1)	0 (0)	1 (100)	1.000
Karaciğer transplantasyonu (2)	1 (50)	1 (50)	1.000
İmipenem duyarlı (93)	31 (33.3)	62 (66.7)	0.491
İmipenem dirençli (116)	44 (37.9)	72 (62.1)	
Monoterapi (124)	47 (37.9)	77 (62.1)	0.236
Kombinasyon (83)	24 (28.9)	58 (71.1)	0.278
Polimikrobiyal (36)	9 (25)	27 (75)	0.192
Kolistin kullanımı (52)	12 (23.1)	40 (76.9)	<b>0.037</b>
Uygun ampirik tedavi (99)	29 (29.3)	70 (70.7)	0.184
Uygun olmayan ampirik tedavi (105)	40 (38.1)	65 (61.9)	
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (122)	43 (35.2)	79 (64.8)	0.600
Mekanik ventilator (170)	63 (37.1)	107 (62.9)	0.711
Santral katater (149)	49 (32.9)	100 (67.1)	0.130
YBÜ (191)	70 (36.6)	121 (63.4)	0.832
TPN (103)	41 (39.8)	62 (60.2)	0.283
ES (132)	51 (38.6)	81 (61.4)	0.335
Multitravma (27)	3 (11.1)	24 (88.9)	<b>0.007</b>
Pittsburg $\geq$ 4 (163)	64 (39.3)	99 (60.7)	0.124

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVH: Serebrovasküler hastalık, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, TPN: total parenteral nütrisyon, ES: eritrosit süspansiyonu.

Uygun olmayan ampirik tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

**Tablo-26:** Tedavinin 30.gününde ölenlerle yaşayanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken(n)	30.günde ölen(%)	30.günde yaşayan(%)	p
Cinsiyet:			
Erkek (131)	67 (51.1)	64 (48.9)	0.737
Kadın (82)	40 (48.8)	42 (51.2)	
Yaş:			
> 65 (60)	35 (58.3)	25 (41.7)	0.139
≤ 65 (153)	72 (47.1)	81 (52.9)	
Septik şok (40)	35 (87.5)	5 (12.5)	<b>&lt;0.001</b>
Ağır sepsis (62)	39 (62.9)	23 (37.1)	<b>0.027</b>
APACHE II ≥ 20 (109)	71 (65.1)	38 (34.9)	<b>&lt;0.001</b>
Allta yatan hastalık (114)	64 (56.1)	50 (43.9)	0.064
Aritmi (23)	15 (65.2)	8 (34.8)	0.193
DM (38)	23 (60.5)	15 (39.5)	0.222
KKY (16)	11 (68.8)	5 (31.2)	0.200
KOAH (15)	10 (66.7)	5 (33.3)	0.293
Kronik karaciğer hast (6)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.119
KRY (8)	7 (87.5)	1 (12.5)	0.065
Hematolojik malignite (9)	7 (77.8)	2 (22.2)	0.170
SVH (50)	25 (50)	25 (50)	0.970
Tüberküloz (1)	1 (100)	0 (0)	1.000
İmmünsüpresyon (72)	46 (63.9)	26 (36.1)	<b>0.004</b>
Solid organ tümörü (18)	10 (55.6)	8 (44.4)	0.571
Splenektomi (5)	3 (60)	2 (40)	1.000
Kemoterapi alımı (6)	4 (66.7)	2 (33.3)	1.000
Steroid alımı (48)	31 (64.6)	17 (35.4)	1.000
Renal transplantasyon (1)	0 (0)	1 (100)	0.361
Karaciğer transplantasyonu (2)	1 (50)	1 (50)	1.000
İmipenem duyarlı (93)	40 (43)	53 (57)	0.081
İmipenem dirençli (116)	64 (55.2)	52 (44.8)	
Monoterapi (124)	64 (51.6)	60 (48.4)	0.321
Kombinasyon (83)	37 (44.6)	46 (55.4)	
Polimikrobiyal (36)	14 (38.9)	22 (61.1)	0.211
Kolistin kullanımı (52)	26 (50)	26 (50)	0.969
Uygun ampirik tedavi (99)	43 (43.4)	56 (56.6)	0.157
Uygun olmayan ampirik tedavi (105)	56 (53.3)	49 (46.7)	
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (122)	61 (50)	61 (50)	0.608
Mekanik ventilator (170)	90 (52.9)	80 (47.1)	0.161
Santral kateter (149)	73 (49)	76 (51)	0.580
YBÜ (191)	97 (50.8)	94 (49.2)	0.804
TPN (103)	54 (52.4)	49 (47.6)	0.536
ES (132)	74 (56.1)	58 (43.9)	<b>0.030</b>
Multitravma (27)	5 (18.5)	22 (81.5)	<b>0.001</b>
Pittsburg ≥ 4 (163)	91 (55.8)	72 (44.2)	<b>0.005</b>

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVH: Serebrovasküler hastalık, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, TPN: total parenteral nütrisyon, ES: eritrosit süspansiyonu.

Uygun olmayan ampirik tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

Lojistik regresyon sonucu 14.gün mortalitesi için ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20 ve immünsüpresyon bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo-27). Kolistin kullanımının ise diğer faktörlerden farklı olarak mortaliteyi 3.4 kat azalttığı tespit edildi. 30.gün mortalitesi için ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20 ve immünsüpresyon anlamlı bulunan bağımsız risk faktörleri oldu (Tablo-28). Multitravma tanısı ile yatışın ise 30.gün mortalitesinde koruyucu faktör olduğu gösterildi.

**Tablo-27:** Lojistik regresyon analizi sonucu 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler.

Değişken	Düzeltilmiş OO	%95 GA	p
Septik şok	11,387	4,188-30,958	< 0.001
APACHE II $\geq$ 20	2,912	1,356-6,251	0.006
İmmünsüpresyon	2,849	1,316-6,167	0.008
Ağır sepsis	5,989	2,604-13,774	< 0.001
Kolistin kullanımı	3,418	1,395-8,377	0.007

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-28:** Lojistik regresyon analizi sonucu 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler.

Değişken	Düzeltilmiş OO	%95 GA	p
APACHE II $\geq$ 20	2,801	1,413-5,554	0.003
İmmünsüpresyon	2,504	1,202-5,219	0.014
Ağır sepsis	2,996	1,432-6,268	0.004
Septik şok	8,987	3,017-26,776	<0.001
Multitravma	3,009	0.992-9,127	0.052

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

## Nozokomiyal Pnömoniler

Toplam 356 hasta çalışmaya alındı ve bu hastalardan 84'ünde (%23.6) pnömoni'ye sekonder bakteriyemi mevcut idi. Hastaların ortanca yaş değeri 57, minimum 18, maksimum 90 idi. Hastalara ait demografik özellikler

tablo 29’da gösterilmiştir. Hastaların 175’inde (%49.2) altta yatan çeşitli hastalıklar tespit edildi, 65’inde (%18.3) ise birden fazla hastalık mevcut idi (Tablo-30). 355 hastanın PA akciğer grafisi mevcut idi. 219 (%61.7) hastada tek taraflı, 136 (%38.3) hastada ise bilateral infiltrasyon saptandı. 1 hastaya ise gebe olduğu için direkt grafi çekilememiştir.

**Tablo-29:** Nozokomiyal pnömonili hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	123	34.6
Erkek	233	65.4
Kolonizasyon	55	15.4
Aspirasyon	12	3.4
ARDS	26	7.3
TPN	175	49.2
Mekanik ventilasyon	338	94.9
SVK	234	65.7
Foley varlığı	352	98.9
Nazogastrik sonda varlığı	349	98.0
Kafa travması	26	7.3
Eritrosit süspansiyonu alımı	234	65.7
Multitravma	38	10.7
Nöroşirürjikal operasyon	50	14.0
Son 14 günde antibiyotik kullanımı	295	82.9
Sepsis	202	56.7
Ağır sepsis	91	25.6
Septik şok	63	17.7
Operasyon	156	43.8
YBÜ’ne yatış	349	98
APACHE II $\geq$ 20	215	61.4
APACHE II $<$ 20	135	38.6

ARDS: akut respiratuar distres sendromu, TPN: total parenteral nütrisyon, SVK: santral venöz kateter, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Hastaların 349’u (%98) yoğun bakımda yatıyordu ve 338’i (%94.9) mekanik ventilatöre bağlıydı. Hastaların 55’i (%15.4) önceden *A.baumannii* ile kolonize, 175’i (%49.2) son bir ayda TPN kullanmış, 352’si (%98.9) foley ve 349’u (%98) nazogastrik sonda takılı idi. Santral venöz kateter 234



(%65.7) hastada mevcut idi. Hastaların 202'sinde (%56.7) sepsis, 91'inde (%25.6) ağır sepsis, 63'ünde (%17.7) septik şok tespit edildi (Tablo-29).

**Tablo-30:** Altta yatan hastalıklar.

Altta yatan hastalık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Aritmi	39	11
DM	57	16
KKY	35	9.8
KOAH	36	10.1
KKH	7	2.0
KRY	10	2.8
Hematolojik malignite	5	1.4
SVO	71	19.9
Tüberküloz	4	1.1
Altta yatan toplam hastalık	264	
Toplam hasta	175	49.2

SVH: Serebrovasküler hastalık, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, KKH: Kronik karaciğer hastalığı

Hastaların 118'inde (%33.1) immünsüpresyona neden olabilecek çeşitli durumlar mevcut idi (Tablo-31). Bunlardan 28'inde (%7.9) birden fazla durum tespit edildi.

**Tablo-31:** İmmünsüpresyona neden olabilecek durumlar.

İmmünsüpresyona neden olabilecek durumlar	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Solid organ tümörü	54	15.2
Splenektomi	9	2.5
Kemoterapi alımı	2	0.6
Steroid alımı	78	22
Renal transplantasyon	1	0.3
Karaciğer transplantasyonu	2	0.6
Toplam	146	
Toplam hasta	118	33.1

Hastaların pnömoni tanısı alana kadar hastane ve yoğun bakımda yattıkları süreler tablo 32'de gösterilmiştir. 340 hastanın pnömoni nedeni olan *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları tablo 33'te gösterilmiştir. 16

hastanın kültürüne ulaşamadı. İmipenem duyarlılığı % 36.1, meropenem % 35.5 idi. Kolistinden sonra en yüksek duyarlılığa tobramisin (%41.7) sahip oldu.

**Tablo-32:** Taniya kadar hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi.

	Median	Minimum	Maksimum
Hastanede yatış günü	15	2	312
YBÜ'de yatış günü	12	1	312

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

**Tablo-33:** Pnömoni nedeni olan *A.baumannii*'lerin antibiyotik duyarlılığı.

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Dirençli (%)	Toplam
Amikasin	54 (15.9)	286 (84.1)	340
Ampisilin-sulbaktam	28 (21.4)	103 (78.6)	131
Sefoperazon-sulbaktam	49 (15)	278 (85)	327
Kolistin	159 (100)	0	159
Levofloksasin	24 (8.8)	249 (91.2)	273
İmipenem	122 (36.1)	216 (63.9)	338
Meropenem	118 (35.5)	214 (64.5)	332
Siprofloksasin	33 (9.7)	304 (90.3)	339
Tigesiklin	2 (20)	8 (80)	10
Tobramisin	53 (41.7)	72 (58.3)	127
Ofloksasin	22 (23.2)	73 (76.8)	95
Gentamisin	57 (18)	259 (82)	316

94 (%44.1) hastada birden fazla etken üredi (Tablo-34), 5 hastada ise 3 etken üredi:

1. *P aeruginosa* + *K pneumoniae* (ESBL -)
2. *P aeruginosa* + *C freundii*
3. *P aeruginosa* + *S marcescens*
4. *P aeruginosa*+ *S aureus* (metisilin R)
5. *S aureus* (metisilin S)+ *K pneumoniae* (ESBL +)

Kan kültürleri ile karşılaştırıldığında bir hastada hem kan hem de TAS kültüründe üreyen ikinci etken aynı idi (*P.aeruginosa*).

**Tablo-34:** TAS kültüründe *A.baumannii*'ye eşlik eden bakteriler.

Etken adı	Hasta sayısı (n)
<i>P.aeruginosa</i>	38
<i>S.aureus</i> (metisilin R)	20
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL +)	7
<i>S.aureus</i> (metisilin S)	6
<i>K.pneumoniae</i> (ESBL -)	5
<i>Proteus</i> spp.	4
<i>H.influenzae</i>	3
<i>Streptokok</i> spp.	3
<i>S.marcescens</i>	3
<i>E.coli</i> (ESBL +)	2
<i>S.maltophilia</i>	1
<i>C.koseri</i>	1
<i>E.cloacae</i>	1
<i>E.coli</i> (ESBL -)	1
<i>C.freundii</i>	1
<i>S.haemolyticus</i> (metisilin R)	1
<i>E.aerogenes</i>	1
<i>C.albicans</i>	1
Toplam etken	99

S: Duyarlı, R: Dirençli, ESBL: Genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz.

Hastaların 14'ü (%3.9) hastaneye yatışının ilk 4 gününde, 342'si (%96.1) ise 5.gün ve sonrasında tanı almış idi. Yoğun bakım ünitesine yatışa göre değerlendirildiğinde hastaların 30'u (%8.6) ilk 4 günde, 320'si (% 91.4) ise 5.gün ve sonrasında pnömoni tanısı almış idi.

Hastalar imipenem duyarlılığına göre iki gruba ayrılarak demografik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo-35). Ayrıca hastaların TAS kültüründe üreyen etkene göre monomikrobiyal ve polimikrobiyal pnömoni olarak sınıflandırılarak demografik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo-36).

**Tablo-35:** İmipenem duyarlı ve dirençli hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Demografik özellik (n)	İmipenem S hastalar (%)	İmipenem R hastalar (%)	p
Cinsiyet: Kadın (117) Erkek (220)	48 (41) 74 (33.6)	69 (59) 146 (66.4)	0.179
Yaş: > 65 (115) ≤ 65 (222)	42 (36.5) 80 (36)	73 (63.5) 142 (64)	0.930
Kolonizasyon (54)	15 (27.8)	39 (72.2)	0.211
Aspirasyon (11)	1 (9.1)	10 (90.9)	0.063
ARDS (24)	6 (25)	18 (75)	0.335
TPN (169)	49 (29)	120 (71)	<b>0.006</b>
Mekanik ventilasyon (321)	113 (35.2)	208 (64.8)	0.149
SVK (225)	66 (29.3)	159 (70.7)	<b>&lt;0.001</b>
Foley varlığı (332)	119 (35.8)	213 (64.2)	0.621
Nazogastrik sonda varlığı (330)	118 (35.8)	212 (64.2)	0.259
Kafa travması (24)	14 (58.3)	10 (41.7)	<b>0.034</b>
Eritrosit süspansiyonu alımı (223)	62 (27.8)	161 (72.2)	<b>&lt;0.001</b>
Multitravma (36)	18 (50)	18 (50)	0.101
Nöroşirürjikal operasyon (45)	21 (46.7)	24 (53.3)	0.161
Son 14 günde antibiyotik kullanımı (281)	87 (31)	194 (69)	<b>&lt;0.001</b>
Sepsis (188)	82 (43.6)	106 (56.4)	<b>0.001</b>
Ağır sepsis (89)	23 (25.8)	66 (74.2)	<b>0.025</b>
Septik şok (60)	17 (28.3)	43 (71.7)	0.162
Operasyon (146)	49 (33.6)	97 (66.4)	0.378
YBÜ'ne yatış (332)	120 (36.1)	212 (63.9)	1.000
APACHE II ≥ 20 (206)	75 (36.4)	131 (63.6)	0.898
Altta yatan hastalık (167)	52 (31.1)	115 (68.9)	0.055
İmmünsüpresyon (111)	43 (38.7)	68 (61.3)	0.497
Klinik yanıt (188)	79 (42)	109 (58)	<b>0.010</b>
PA'da çift taraflı infiltrasyon (130)	34 (26.2)	96 (73.8)	<b>0.002</b>
14.gün mortalitesi (137)	43 (31.4)	94 (68.6)	
30.gün mortalitesi (184)	57 (31)	127 (69)	

S: Duyarlı, R: Dirençli, ARDS: akut respiratuar distres sendromu, TPN: total parenteral nütrisyon, SVK: santral venöz kateter, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-36:** Monomikrobiyal ve polimikrobiyal pnömoni tanılı hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Demografik özellik (n)	Monomikrobiyal pnömoni (%)	Polimikrobiyal pnömoni (%)	p
Cinsiyet: Kadın (121) Erkek (223)	82 (67.8) 168 (75.3)	39 (32.2) 55 (24.7)	0.133
Yaş: > 65 (117) ≤ 65 (227)	82 (70.1) 168 (74)	35 (29.9) 59 (26)	0.439
Kolonizasyon (55)	43 (78.2)	12 (21.8)	0.409
Aspirasyon (12)	8 (66.7)	4 (33.3)	0.742
ARDS (25)	18 (72)	7 (28)	1.000
TPN (172)	134 (77.9)	38 (22.1)	<b>0.029</b>
Mekanik ventilasyon (328)	237 (72.3)	91 (27.7)	0.572
SVK (230)	174 (75.7)	56 (24.3)	0.078
Foley varlığı (339)	246 (72.6)	93 (27.4)	1.000
Nazogastrik sonda varlığı (337)	245 (72.7)	92 (27.3)	1.000
Kafa travması (25)	14 (56)	11 (44)	0.087
Eritrosit süspansiyonu alımı (228)	166 (72.8)	62 (27.2)	0.938
Multitravma (37)	25 (67.6)	12 (32.4)	0.587
Nöroşirürjikal operasyon (46)	31 (67.4)	15 (32.6)	0.493
Son 14 günde antibiyotik kullanımı (286)	216 (75.5)	70 (24.5)	<b>0.013</b>
Sepsis (194)	133 (68.6)	61 (31.4)	0.051
Ağır sepsis (89)	65 (73)	24 (27)	1.000
Septik şok (61)	52 (85.2)	9 (14.8)	<b>0.023</b>
Operasyon (148)	115 (77.7)	33 (22.3)	0.069
YBÜ'ne yatış (339)	245 (72.3)	94 (27.7)	0.328
APACHE II ≥ 20 (209)	154 (73.7)	55 (26.3)	0.461
Altta yatan hastalık (170)	125 (73.5)	45 (26.5)	0.725
İmmünsüpresyon (114)	81 (71.1)	33 (28.9)	0.635
Klinik yanıt (195)	133 (68.2)	62 (31.8)	<b>0.036</b>
PA'da çift taraflı infiltrasyon (132)	97 (73.5)	35 (26.5)	0.790
14.gün mortalitesi (137)	108 (78.8)	29 (21.2)	<b>0.040</b>
30.gün mortalitesi (185)	144 (77.8)	41 (22.2)	<b>0.023</b>

S: Duyarlı, R: Dirençli, ARDS: akut respiratuar distres sendromu, TPN: total parenteral nütrisyon, SVK: santral venöz kateter, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Ortanca tedavi süresi 12 gün (minimum 1, maksimum 53) idi. Klinik yanıt 355 hastada değerlendirildi. 1 hasta başka merkeze sevk edildiği için prognoz değerlendirilemedi. Hastaların 203'ünde (%57.2) yanıt alındı,

152'sinde (%42.8) yanıt alınmadı. İlk 3 gün içinde ölen hasta sayısı değerlendirmeden çıkarıldığında klinik yanıt % 65.1(n=203) olarak saptandı. Mikrobiyolojik yanıt ise 242 hasta üzerinden değerlendirildi. Ölen 113 hastadan kontrol kültürü gönderilemediği için mikrobiyolojik yanıt değerlendirmesine alınmadı (Tablo-37). Tüm hastalar değerlendirildiğinde 14.gün mortalitesi % 39.6 (n=141), 30.gün mortalitesi ise % 53.1 (n=189) olarak bulundu.

**Tablo-37:** Mikrobiyolojik yanıtın değerlendirilmesi.

Mikrobiyolojik yanıt	Hasta sayısı (n)	Yüzde(%)
Mikrobiyolojik yanıt var	163	67.4
kültür alınmış	82	33.9
kültür alınmamış	81	33.5
Mikrobiyolojik yanıt yok	79	32.6
Toplam	242	100

141 (%41.6) hastanın uygun ampirik tedavi, 198 (%58.4) hastanın ise uygun olmayan ampirik tedavi aldığı belirlendi. Ampirik tedavi 168 (%47.9) hastada kombinasyon, 183 (%52.1) hastada ise monoterapi şeklindeydi. 95 (%26.7) hasta kolistin kullanmış idi. Bunlardan 59'u (%62.1) 3x1 000 000 ünite, 36'sı (%37.9) ise 3x2 000 000 ünite şeklinde idi. Kolistin başka bir antibiyotikle kombine veya tek başına kullanılması 14.gün mortalitesinde (p=0.762) ve 30.gün (p=1.000) mortalitesinde farklılık yaratmamıştı. Kolistin farklı dozlarda verilmesinin de mortalite üzerine farklılık yaratmadığı görüldü (Tablo-38).

**Tablo-38:** Kolistin farklı dozları ile mortalitenin değerlendirilmesi.

Kolistin kullanımı (n)	14.gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
Doz 1 (59)	19 (32.2)	31 (52.5)
Doz 2 (36)	16 (44.4)	22 (61.1)
Toplam	35 (36.8)	53
p	0.327	0.547

Doz 1: 3x1 000 000 ünite, Doz 2: 3x2 000 000 ünite.

APACHE II skoru 351 hastada hesaplandı. Skorun 14.gün ve 30.gündeki mortaliteye göre ortanca değer, maksimum ve minimum değerleri Tablo-39’da gösterilmiştir. 14.gün ( $p<0.001$ ) ile 30.günde ( $p<0.001$ ) ölenlerin ortanca değerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü.

**Tablo-39:** APACHE II skorunun mortaliteye göre median değerleri.

	Hasta sayısı (n)	Median	Maksimum	Minimum	p
Toplam	351	21	37	3	
14.gün mortalitesi					<b>&lt;0.001</b>
Ölen	141	24	37	8	
Yaşayan	210	20	33	3	
30.gün mortalitesi					<b>&lt;0.001</b>
Ölen	187	23	37	8	
Yaşayan	164	19	31	3	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

356 hastada tanı konulan günde CPIS I skoru, tedavinin 72.saatinde ise CPIS II hesaplandı. İki skorun mortaliteye göre median değerleri Tablo-40 ve Tablo-41’de gösterilmiştir. CPIS I skorunun 14.gün ve 30.gündeki yaşayan ve ölen hastalar arasında farklı olmadığı saptandı. CPIS II skoru ise iki mortalite zamanında da anlamlı saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo-40:** CPIS I skorunun mortaliteye göre median değerleri.

	Hasta sayısı (n)	Median	Maksimum	Minimum	p
Toplam	356	5	9	1	
14.gün mortalitesi					0.357
Ölen	142	5	9	2	
Yaşayan	214	5	7	1	
30.gün mortalitesi					0.217
Ölen	190	5	9	1	
Yaşayan	166	5	7	2	

CPIS I: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru.

**Tablo-41:** CPIS II skorunun mortaliteye göre median değerleri.

	Hasta sayısı(n)	Median	Maksimum	Minimum	p
Toplam	332	5	11	2	
14.gün mortalitesi					<b>&lt;0.001</b>
Ölen	119	6	11	3	
Yaşayan	213	5	9	2	
30.gün mortalitesi					<b>&lt;0.001</b>
Ölen	167	6	11	3	
Yaşayan	165	5	9	2	

CPIS II: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru.

Hastalar CPIS I ve II'nin  $> 6$  ve  $\leq 6$  olmasına göre iki gruba ayrıldı. Tedavinin başında hesaplanan CPIS I'in iki grubun 14.gün ve 30.gün mortalitesi üzerine etkili olmadığı görüldü. Tedavinin 3.gününde CPIS II  $> 6$  olan hastalarda ise hem 14.gün ( $p<0.001$ ) hem de 30.gün ( $p<0.001$ ) mortalitesinin daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo-42).

**Tablo-42:** CPIS I ve II'nin  $> 6$  ve  $\leq 6$ 'ya göre mortalite oranları.

	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
<b>CPIS I değeri (n)</b>		
$> 6$ (46)	22 (47.8)	25 (54.3)
$\leq 6$ (311)	120(38.6)	165 (53.1)
p	0.301	0.995
<b>CPIS II değeri (n)</b>		
$> 6$ (81)	46 (56.8)	56 (69.1)
$\leq 6$ (252)	73 (29)	111 (44)
p	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

CPIS I ve II: Klinik pulmoner enfeksiyon skoru.

İmipenem'e dirençli suş ile gelişen pnömonilerde kombine ampirik tedavisinin monoterapiye göre hem 14.gün hem de 30.gün mortalitesini anlamlı olarak azalttığı saptandı. İmipenem duyarlı suşlarla olan pnömonilerde ise kombine ampirik tedavi mortalitede farklılık yaratmamıştı (Tablo-43).



**Tablo-43:** İmipenem dirençli ve duyarlı hastalarda verilen ampirik tedaviye göre mortalite oranları.

	14.gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
<b>İmipenem dirençli suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
Kombinasyon (120)	43 (35.8)	62 (51.7)
Monoterapi (93)	48 (51.6)	62 (66.7)
p	<b>0.021</b>	<b>0.028</b>
<b>İmipenem duyarlı suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
Kombinasyon (38)	13 (34.2)	14 (36.8)
Monoterapi (82)	28 (34.1)	41 (50)
p	1.000	0.251

APACHE II skorunun yüksek veya düşük olmasının imipeneme dirençli ve duyarlı suş ile gelişen pnömonilerde hem 14.gün mortalitesini hem de 30.gün mortalitesini anlamlı olarak etkilediği saptandı (Tablo-44).

**Tablo-44:** İmipenem dirençli ve duyarlı suş ile enfekte olan hastalarda APACHE II'ye göre mortalite oranları.

	14. gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
<b>İmipenem dirençli suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
APACHE II $\geq$ 20 (131)	71 (54.2)	91 (69.5)
APACHE II < 20 (81)	22 (27.2)	33 (40.7)
p	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>İmipenem duyarlı suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
APACHE II $\geq$ 20 (75)	33 (44)	43 (57.3)
APACHE II < 20 (45)	10 (22.2)	14 (31.1)
p	<b>0.027</b>	<b>0.009</b>

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

İmipenem duyarlılığının APACHE II skorunun hem  $\geq$  20 hem de < 20 olduğu hastalarda mortaliteyi etkilemediği saptandı (Tablo-45).

**Tablo-45:** APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve  $< 20$  olan hastalarda imipenem duyarlılığına göre mortalite oranları.

	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
<b>APACHE II <math>&lt; 20</math> olan hastalar (n)</b>		
İmipenem S hastalar (45)	10 (22.2)	14 (31.1)
İmipenem R hastalar (81)	22 (27.2)	33 (40.7)
p	0.692	0.380
<b>APACHE II <math>\geq 20</math> olan hastalar (n)</b>		
İmipenem S hastalar (75)	33 (44)	43 (57.3)
İmipenem R hastalar (131)	71 (54.2)	91 (69.5)
p	0.159	0.079

S: Duyarlı, R: Dirençli, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Ampirik tedavinin uygunluğunun APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve  $< 20$  olduğu hastalarda 14.gün ve 30.gün mortalitesini etkilemediği görüldü (Tablo-46). Ampirik tedavinin sadece kombinasyondaki aminoglikozidlere duyarlı olan izolatlar için bile uygun olmayan tedavi olarak değerlendirildiği durumda mortalitede anlamlı bir fark elde edilmedi (Tablo-47).

**Tablo-46:** APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve  $< 20$  olduğu hastalarda ampirik tedavinin uygunluğuna göre mortalite oranları.

	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
<b>APACHE II <math>&lt; 20</math> olan hastalar (n)</b>		
Uygun tedavi (54)	15 (27.8)	22 (40.7)
Uygun olmayan tedavi (73)	16 (21.9)	24 (32.9)
p	0.582	0.469
<b>APACHE II <math>\geq 20</math> olan hastalar (n)</b>		
Uygun tedavi (86)	37 (43)	52 (60.5)
Uygun olmayan tedavi (120)	64 (53.3)	79 (65.8)
p	0.144	0.430

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-47:** APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve  $< 20$  olduğu hastalarda ampirik tedavinin uygunluğuna<sup>1</sup> göre mortalite oranları.

	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
<b>APACHE II <math>&lt; 20</math> olan hastalar (n)</b>		
Uygun tedavi (47)	12 (25.5)	18 (38.3)
Uygun olmayan tedavi <sup>1</sup> (82)	19 (23.2)	28 (34.1)
p	0.930	0.777

**Tablo-47 (devamı):** APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve  $< 20$  olduğu hastalarda ampirik tedavinin uygunluğuna<sup>1</sup> göre mortalite oranları.

APACHE II $\geq 20$ olan hastalar (n)	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
Uygun tedavi (73)	31 (42.5)	44 (60.3)
Uygun olmayan tedavi <sup>1</sup> (135)	71 (52.6)	88 (65.2)
p	0.163	0.483

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

Uygun olmayan tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

PA akciğer grafisindeki infiltrasyonların tek veya çift taraflı olması 14.gün mortalitesi üzerinde etkili bulunmazken ( $p=0.234$ ), 30.gün mortalitesinde çift taraflı infiltrasyonları olan hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu görüldü ( $p=0.0031$ ) (Tablo-48).

İmipenem duyarlı ve dirençli hastalarda kolistin kullanımının mortaliteyi etkilemediği görüldü (Tablo-49).

**Tablo-48:** PA akciğer infiltrasyonuna göre mortalite oranları.

PA akciğer infiltrasyonu (n)	14. gün mortalitesi (%)	30. gün mortalitesi (%)
Tek taraflı (219)	82 (37.4)	107 (48.9)
Çift taraflı (137)	60 (43.8)	83 (60.6)
Toplam (356)	142 (39.8)	190 (53.4)
p	0.234	<b>0.031</b>

**Tablo-49:** İmipenem duyarlı ve dirençli hastalarda kolistin kullanımının mortaliteye etkisi.

	14. gün mortalitesi (%)	30.gün mortalitesi (%)
<b>İmipenem R suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
Kolistin kullanan (91)	35 (38.5)	53 (58.2)
Kolistin kullanmayanlar (125)	59 (47.2)	74 (59.2)
p	0.201	0.999
<b>İmipenem S suş ile enfekte hastalar (n)</b>		
Kolistin kullanan (3)	0	0
Kolistin kullanmayanlar(119)	43 (36.1)	57 (47.9)
p	0.551	0.247

S: Duyarlı, R: Dirençli.

Hastalarda ampirik tedavide en sık kullanılan kombinasyonlar tablo 50'de gösterilmiştir. Sefoperazon-sulbaktam+ aminoglikozid/kinolon (n=39) ve karbapenem+ aminoglikozid (n=33) ilk iki sırada yer almakta idi.

**Tablo-50:** En sık kullanılan kombinasyonlar.

Kombinasyonlar	Hasta sayısı (n)	14. gün mortalitesi	30. gün mortalitesi
Sefoperazon-sulbaktam + aminoglikozid/kinolon	39	12	16
Karbapenem + aminoglikozid	33	12	14
Kinolon + aminoglikozid	3	0	0

Hastalarda mortalite üzerine etkili risk faktörlerini belirlemek için ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldı. Tedavinin ilk 14.gününde ölenler ile yaşayanlar karşılaştırıldığında ileri yaş (>65), ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20, altta yatan hastalık, monomikrobiyal üreme, TPN alımı ve multitravma olmaması ölenlerde artmış idi (Tablo-51). KKY ve hematolojik malignite ise ölen hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. 30.gün mortalitesi için ağır sepsis, septik şok, APACHE II  $\geq$  20, immünsüpresyon, imipenem dirençli suş ile enfeksiyon, monoterapi, monomikrobiyal üreme, ES kullanımı ile multitravma olmaması anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo-52). İleri yaş (> 65), erkek cinsiyet, altta yatan hastalık, aritmi, DM, KKY, KOAH, KRY, hematolojik malignite, SVH, solid organ tümörü, steroid alımı, uygun olmayan ampirik tedavi, MV, SVK, YBÜ'de yatış ve TPN kullanımı ölen hastalarda daha yüksek oranda tespit edilmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Tablo-51:** Tedavinin 14.gününde ölenlerle yaşayanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken (n)	14.günde ölen (%)	14. günde yaşayan (%)	p
Cinsiyet:			
Erkek (233)	93 (39.9)	140 (60.1)	0.870
Kadın (123)	48 (39)	75 (61)	
Yaş:			
> 65 (114)	54 (47.4)	60 (52.6)	<b>0.040</b>
$\leq$ 65 (242)	87 (36)	155 (64)	
Septik şok (63)	46 (73)	17 (27)	<b>&lt;0.001</b>

**Tablo-51 (devamı):** Tedavinin 14.gününde ölenlerle yaşayanların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Değişken (n)	14.günde ölen (%)	14. günde yaşayan (%)	p
Ağır sepsis (91)	48 (52.7)	43 (47.3)	<b>0.003</b>
APACHE II $\geq$ 20 (215)	107 (49.8)	108 (50.2)	<b>&lt;0.001</b>
Altta yatan hastalık (175)	80 (45.7)	95 (54.3)	<b>0.021</b>
Aritmi (39)	19 (48.7)	20 (51.3)	0.289
DM (57)	28 (49.1)	29 (50.9)	0.109
KKY (35)	18 (51.4)	17 (48.6)	0.186
KOAH (36)	18 (50)	18 (50)	0.244
Kronik karaciğer hast (7)	1 (14.3)	6 (85.7)	0.252
KRY (10)	5 (50)	5 (50)	0.526
Hematolojik malignite (5)	3 (60)	2 (40)	0.389
SVH (71)	28 (39.4)	43 (60.6)	0.974
Tüberküloz (4)	2 (50)	2 (50)	0.650
İmmünsüpresyon (118)	55 (46.6)	63 (53.4)	0.057
Solid organ tümörü (54)	23 (42.6)	31 (57.4)	0.536
Splenektomi (9)	3 (33.3)	6 (66.7)	0.500
Kemoterapi alımı (2)	1 (50)	1 (50)	1.000
Steroid alımı (78)	38 (48.7)	40 (51.3)	0.656
Renal transplantasyon (1)	0 (0)	1 (100)	1.000
Karaciğer transplantasyonu (2)	0 (0)	2 (100)	0.498
İmipenem duyarlı (122)	43 (35.2)	79 (64.8)	0.137
İmipenem dirençli (216)	94 (43.5)	122 (56.5)	
Monoterapi (183)	79 (43.2)	104 (56.8)	0.076
Kombinasyon (168)	57 (33.9)	111 (66.1)	
Polimikrobiyal (94)	29 (30.9)	65 (69.1)	<b>0.040</b>
Kolistin kullanımı (95)	35 (36.8)	60 (63.2)	0.520
Uygun ampirik tedavi (141)	52 (36.9)	89 (63.1)	0.499
Uygun olmayan ampirik tedavi (198)	81 (40.9)	117 (59.1)	
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (222)	91 (41)	131 (59)	0.323
Mekanik ventilator (338)	137 (40.5)	201 (59.5)	0.193
Santral katater (234)	92 (39.3)	142 (60.7)	0.877
YB (349)	140 (40.1)	209 (59.9)	0.252
TPN (175)	81 (46.3)	94 (53.7)	<b>0.011</b>
ES (234)	100 (42.7)	134 (57.3)	0.095
Multitravma + (38)	7 (18.4)	31 (81.6)	<b>0.008</b>
Multitravma – (318)	134 (42.1)	184 (57.9)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVH: Serebrovasküler hastalık, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, TPN: total parenteral nütrisyon, ES: eritrosit süspansiyonu.

Uygun olmayan tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

**Tablo-52:** Tek değişkenli regresyon analizi ile 30.gün mortalitesi üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesi.

Değişken (n)	30.günde ölen (%)	30.günde yaşıyan (%)	p
Cinsiyet:			
Erkek (233)	126 (54.1)	107 (45.9)	0.607
Kadın (123)	63 (51.2)	60 (48.8)	
Yaş:			
> 65 (114)	68 (59.6)	46 (40.4)	0.089
≤ 65 (242)	121 (50)	121 (50)	
Septik şok (63)	54 (85.7)	9 (14.3)	<b>&lt;0.001</b>
Ağır sepsis (91)	60 (65.9)	31 (34.1)	<b>0.004</b>
APACHE II ≥ 20 (215)	137 (63.7)	78 (36.3)	<b>&lt;0.001</b>
Altta yatan hastalık (175)	101 (57.7)	74 (42.3)	0.086
Aritmi (39)	22 (56.4)	17 (43.6)	0.787
DM (57)	36 (63.2)	21 (36.8)	0.129
KKY (35)	22 (62.9)	13 (37.1)	0.298
KOAH (36)	20 (55.6)	16 (44.4)	0.891
Kronik karaciğer hast (7)	2 (28.6)	5 (71.4)	0.260
KRY (10)	8 (80)	2 (20)	0.111
Hematolojik malignite (5)	4 (80)	1 (20)	0.376
SVH (71)	39 (54.9)	32 (45.1)	0.728
Tüberküloz (4)	2 (50)	2 (50)	1.000
İmmünsüpresyon (118)	74 (62.7)	44 (37.3)	<b>0.010</b>
Solid organ tümörü (54)	35 (64.8)	19 (35.2)	0.808
Splenektomi (9)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.291
Kemoterapi alımı (2)	1 (50)	1 (50)	1.000
Steroid alımı (78)	51 (65.4)	27 (34.6)	0.524
Renal transplantasyon 81)	0 (0)	1(100)	0.373
Karaciğer transplantasyonu (2)	0 (0)	2 (100)	0.137
İmipenem duyarlı (122)	57 (46.7)	65 (53.3)	<b>0.032</b>
İmipenem dirençli (216)	127 (58.8)	89 (41.2)	
Monoterapi (183)	106 (57.9)	77 (42.1)	<b>0.031</b>
Kombinasyon (168)	78 (46.4)	90 (53.6)	
Polimikrobiyal (94)	41 (43.6)	53 (56.4)	<b>0.023</b>
Kolistin kullanımı (95)	53 (55.8)	42 (44.2)	0.538
Uygun ampirik tedavi (141)	74 (52.5)	67 (47.5)	0.848
Uygun olmayan ampirik tedavi (198)	106 (53.5)	92 (46.5)	
Uygun olmayan ampirik tedavi <sup>1</sup> (222)	119 (53.6)	103 (46.4)	0.675
Mekanik ventilator (338)	183 (54.1)	155 (45.9)	0.139
Santral katater (234)	124 (53)	110 (47)	0.959
YB (349)	186 (53.3)	163 (46.7)	0.710
TPN (175)	96 (54.9)	79 (45.1)	0.511
ES (234)	133 (56.8)	101 (43.2)	<b>0.050</b>
Multitravma + (38)	10 (26.3)	28 (73.7)	<b>0.001</b>
Multitravma – (318)	179 (56.3)	139 (43.7)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVH: Serebrovasküler hastalık, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, TPN: total parenteral nütrisyon, ES: eritrosit süspansiyonu.

Uygun olmayan tedavi<sup>1</sup>: Kombinasyondaki aminoglikozide duyarlı olsa bile uygun kabul edilmeyen tedavi.

Lojistik regresyon sonucu 14.gün ve 30.gündeki mortalite gelişiminde anlamlı bulunan değişkenler Tablo-53 ve Tablo-54'te gösterilmiştir.

**Tablo-53:** Lojistik regresyon analizi sonucu 14. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler.

Değişken	Düzeltilmiş OO	%95 GA	p
Septik şok	6,938	3,513-13,704	<0,001
Ağır sepsis	3,184	1,845-5,494	<0,001
APACHE II $\geq$ 20	2,015	1,196-3,392	0,008

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

**Tablo-54:** Lojistik regresyon analizi sonucu 30. gün mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler.

Değişken	Düzeltilmiş OO	%95 GA	p
Septik şok	6,122	2,748-13,641	<0,001
Ağır sepsis	2,604	1,488-4,558	0,001
APACHE II $\geq$ 20	2,118	1,282-3,499	0,003
Multitravma	2,504	1,105-5,677	0,028
Monoterapi	1,629	1,004-2,641	0,048

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

### Bakteriyemiler

Tüm dünyada *A.baumannii* artan sıklıkta önemli nozokomiyal patojen olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda *A.baumannii*'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında genel mortalite oranları % 9.1 ile % 54.4 arasında değişmektedir. Atfedilen mortalite ise % 2.6 ile % 41 arasında bildirilmiştir (Tablo-53). Çalışmamızda klinik yanıt oranı % 61.5 olarak bulduk. 14.gün mortalitesi % 36.2 ve 30.gün mortalitesi % 50.3 olarak bulundu.

İspanya'da 40 yataklı bir yoğun bakımda 1994-1995 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada 42 bakteriyemi tanılı hasta değerlendirmeye alınmış ve kaba mortalite % 52 olarak saptanmıştır. Mortalite oranı uygun tedavi alanlarda % 48, uygun olmayan tedavi alanlarda ise % 62 olarak bulunmuştur ( $p=0.430$ ) (10).

Jang ve ark.'nın (112) Tayvan'da 1997-2006 yılları arasında 3.basamak bir sağlık kuruluşunda yaptıkları retrospektif çalışmada bakteriyemi tanısı olan 77 hasta ve 77 kontrol hastası incelenmiştir. Kaba mortalite oranı hastalarda % 29.9 (30.gün), kontrol grubunda % 27.3, atfedilen mortalite ise % 2.6 olarak saptanmıştır. Uygun ampirik tedavi alanlarda daha düşük mortalite oranı tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Aynı çalışmada solunum yolları (%41.6) ve kateter (%16.9) en sık bakteriyemi kaynağı olarak bulunmuş, hastaların % 41.6'sında ise kaynak saptanamamıştır. Çalışmamızda da bakteriyeminin kaynağı araştırıldığında solunum yolları (%39.4) ve kateter (%16) ilk iki sırada yer almakta idi.

Blot ve ark.'nın (17) Belçika'da yaptığı 7 yıllık bir retrospektif çalışmada 45 bakteriyemi tanısı olan hasta ve 90 kontrol olgu incelenmiş olup 14.gün mortalite oranı % 20, 28.gün mortalite oranı ise % 35.6 olarak bulunmuştur.



İngiltere’de 1998-2006 yılları arasındaki hastaların incelendiği retrospektif çalışmada 167 *A.baumannii* bakteriyemisi incelenmiş ve 30.gündeki kaba mortalite % 11.3 olarak saptanmıştır (4).

Kore’de yapılan retrospektif bir bakteriyemi çalışmasında 72 hasta değerlendirilmiş ve % 29 oranında bakteriyemiye bağlı ölüm tespit edilmiştir (16).

Çalışmalarda genellikle kaba mortalite (14.gün veya 30.gün mortalitesi) oranları verilmiştir. Atfedilen mortalite oranlarını bildiren çalışma sayısı oldukça azdır. Mortalite için bildirilen oranlar oldukça geniş sınırlar arasında bulunmaktadır. Bizim mortalite oranlarımız da bildirilen bu sınırlar içindedir. Burada çalışmaya alınan hasta gruplarının tedaviye başlama zamanının, ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olup olmamasının ve tanı sırasındaki sistemik inflamatuvar yanıtın derecesinin önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Yunanistan’da Katsaragakis ve ark.’nın (113) yaptığı prospektif bir çalışmada YBÜ’nde yatan 60 hasta incelenmiş, kaba mortalite % 46.6 olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde yaş, APACHE II skoru, SOFA, septik şok, hipernatremi, koagülopati, solunum ve kardiyak yetmezlik, ARY, lökosit sayısı, trombositopeni, *E.faecium* bakteriyemisi risk faktörü olarak belirlenmiş olup bağımsız risk faktörleri ise yaş, ARY, trombositopeni ve sonradan eklenen *E.faecium* bakteriyemisi olarak saptanmıştır.

Tayvan’da 2900 yataklı üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yapılan 110 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kaba mortalite oranı % 43.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada SOFA ve APACHE II skorları mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (114).

Cerrahi bölümde yatan, postoperatif dönemde bakteriyemi gelişen 50 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise 14.gün mortalitesi % 20 olarak bulunmuş ve SOFA  $\geq$  7 olmasının mortalite gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (115). Aynı çalışmada bakteriyeminin ilk iki gününde verilen uygun olmayan ampirik tedavi tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak bulunmuş, çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır.

Ülkemizden Erbay ve ark.'nın (116) Ankara'da yaptıkları retrospektif çalışmada 103 hasta değerlendirilmiş ve 30.gün mortalite oranı % 54.4 olarak saptanmıştır. İleri yaş (> 65), altta yatan hastalık, immünsüpresyon, yüksek APACHE II, YBÜ, TPN, MV, SVK/NG, septik şok, üremi (üre > 50 mg/dL), kreatinin > 1.2 mg/dL, bakteriyeminin solunum yolları kaynaklı olması ve gecikmiş uygun tedavi tek değişkenli analizde saptanan risk faktörleri iken bunlardan gecikmiş uygun tedavi, ileri yaş, septik şok ve mekanik ventilasyon çok değişkenli analizlerde bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir.

Yirmibeş yataklı yoğun bakım ünitesi olan bir üniversite hastanesinde 2004-2006 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada yoğun bakımda yatan 96 bakteriyemi tanılı hasta değerlendirilmiştir. Atfedilen mortalite % 45.8 olarak saptanmış olup tanıda artmış kan lökosit sayısı ve SOFA skoru yüksekliği mortalite üzerine etkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (117).

Tayvan'da 10 hastaneyi kapsayan retrospektif bir çalışmada 123 bakteriyemi olgusu incelenmiştir. Karbapenem duyarlı olgularda % 28.3, dirençli olgularda ise % 46 mortalite oranı saptanan çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak karbapenem direnci (p=0.040), santral venöz kateterizasyon ve mekanik ventilatör desteğinde olmak bulunmuştur (118).

Kwon ve ark. (119) Kore'de 5 yılı kapsayan sürede üç farklı hastaneden 80 *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi tanılı hastayı geriye dönük olarak incelemişlerdir. Uygun tedavi alan hastalarda 30.gün mortalite oranı % 23.9, uygun olmayan tedavi alanlarda ise % 67.6 olarak bildirilmiştir (p<0.001). Mortalite için yaş, Pittsburg bakteriyemi skoru yüksekliği, immünsüpresif durum ve uygun olmayan tedavi çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Retrospektif olarak Tayvan'da 149 bakteriyemi olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada ileri yaş, immünsüpresif durum, cerrahi operasyon, ARY, solunum yetmezliği ve septik şok mortalite üzerinde etkili bulunmuştur. Uygun tedavi alanlarda mortalite oranı daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (120).

İki yıllık çok merkezli bir çalışmada Munoz-Price ve ark. (121) 86 hastayı incelemişler ve yoğun bakım ünitesinde yatış, malignite, kültür alındığı anda ateş ve hipotansiyon olmasını mortalite ile ilişkili bulmuşlardır.

İsrail'de prospektif yapılan, 52 hasta ile 52 kontrol hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise bakteriyemiye atfedilen mortalite % 36.5 olarak belirlenmiş ve ileri yaş, mekanik ventilasyon ile renal yetmezlik bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (122).

Çalışmamızda 14.gün ve 30.gün mortalite için çok değişkenli analizlerde immünsüpresyon, APACHE II  $\geq 20$ , septik şok ve ağır sepsis diğer yayınlarla benzer şekilde bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo-55). Kolistin kullanılması 14.gün mortaliteyi 3.4 kat azaltırken, multitravma tanısı ile yatış 30.gün mortalitesi için koruyucu faktör olarak bulunmuştur.

*A.baumannii*'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortaliteyi etkileyen birçok bağımsız risk faktörü bulunmuştur. Tüm çalışmalara bakıldığında APACHE II ve SOFA skoru gibi hastanın genel durumunu yansıtan skorların yüksek olmasının mortaliteyi artırdığını görmekteyiz. Özellikle tanı sırasında hastanın ağır sepsis veya septik şokta olması da mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. İmmünsüpresyon da mortaliteyi etkileyen ve hem çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda bulunan bağımsız risk faktörlerinden birisidir.

Ampirik tedavinin uygun olmaması bazı çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Uygun ampirik antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda bunu bağımsız risk faktörü olarak saptamadık. Burada hastanın genel durumunu etkileyen diğer faktörlerin tedavi uygunluğunun etkisini etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

**Tablo-55:** Uluslararası yayınlarda bakteriyemide mortalite oranları ve mortalite için bağımsız risk faktörleri.

Yazarlar-Yıl	Çalışma düzeni	Hasta sayısı	Risk faktörü	Mortalite oranı
Garcia Garmendia et al. 2001	Prospektif	42 hasta		% 52 kaba mortalite % 62 uygunsuz tedavi % 48 uygun tedavi
Jang et al. 2009	Retrospektif	77 hasta 77 kontrol	Uygunsuz tedavide mortalite oranı yüksek	% 29.9 (30.gün) % 27.3 (kontrol) % 2.6 atfedilen mortalite
Katsaragakis et al. 2010	Prospektif	60 hasta	Yaş, trombositopeni eklenen <i>E.faecium</i> bakteriyemisi, ARY,	% 46.6 kaba mortalite
Chen et al. 2011	Retrospektif	110 hasta	SOFA yüksekliği APACHE II yüksekliği	% 43.8 kaba mortalite % 9.1 (14 gün)
Erbay et al. 2009	Retrospektif	103 hasta	Gecikmiş uygun tedavi, yaş > 65 Septik şok, MV	% 54.4 (30.gün) % 39.5 uygun tedavi % 65 uygunsuz tedavi
Chen et al. 2010	Retrospektif	50 hasta	SOFA yüksekliği	% 20 (14.gün)
Routsi et al. 2010	Prospektif	96 hasta	Yüksek lökosit sayısı, SOFA yüksekliği	% 45.8 kaba mortalite
Sheng et al. 2010	Retrospektif	123 hasta	Karbapenem direnci, SVK, YBÜ'nde yatış	atfedilen mortalite: KRAB: % 46.0 KSAB: % 28.3
Kwon et al. 2007	Retrospektif	80 hasta	Yaş, Pitt skoru, immünsüpresyon, uygunsuz tedavi	30.gün mortalite: Uygun ted.: % 23.9 Uygunsuz ted.: % 67.6
Chen et al. 2005	Retrospektif	149 hasta	İmmünsüpresyon, Septik şok, ARY, operasyon, yaş, solunum yetm	Kaynaklara göre mortalite oranları: % 39.2 solunum yolları % 3.8 kateter
Munoz-Price et al. 2010	Retrospektif	86 hasta	YBÜ, malignite, kan kültürü alındığında ateş/hipotansiyon olması	% 41 kaba mortalite oranı
Grupper et al. 2007	Prospektif	52 hasta 52 kontrol	İleri yaş, MV, renal yetmezlik	% 36.5 (atfedilen mortalite)

ARY: akut renal yetmezlik, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, SOFA: sequential organ failure assesment, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II., MV: mekanik ventilasyon, SVK: santral venöz kateter, KRAB: karbapenem direnci *A.baumannii.*, KSAB: karbapenem duyarlı *A.baumannii.*

## Nozokomiyal pnömoniler

*A.baumannii*'nin en sık yaptığı klinik tablo olup mortalitesi % 30-75 arasında değişmektedir. Daha çok yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoneye sebep olmaktadır. Çalışmamızda % 94.9 VAP, % 5.1 oranında ise nozokomiyal pnömone tablolarına neden oldu. Hastaların % 57.2'sinde klinik yanıt alınırken % 42.8'i kaybedildi. Çalışmamızda 14.gün mortalitesi % 39.6, 30.gün mortalitesi ise % 53.1 olarak saptandı.

ABD'de Chan ve ark. (123) karbapenem dirençli suş ile meydana gelen 55 VAP olgusunu retrospektif olarak incelemişler ve % 76.4'ünde klinik yanıt alındığını bildirmişlerdir.

Joung ve ark.'ları (65) Kore'de 116 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada 30.gün mortalitesini % 47.4 olarak bulmuş ve yüksek APACHE II skoru ile uygun olmayan ampirik tedaviyi mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit etmişlerdir. Uygun ampirik tedavi alanlarda mortalite % 26.1 iken, uygun olmayan ampirik tedavide ise % 63.4 olarak saptanmıştır (p<0.0001). Çalışmamızda 30.gün mortalitesi oranları uygun ampirik tedavi için % 52.5, uygun olmayan ampirik tedavi için ise % 53.5 olarak hesaplandı (p=0.848).

2005-2007 yılları arasında 180 VAP olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada da 30.gün mortalitesi % 45.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada uygun olmayan ampirik tedavi,  $\geq 3$  CURB (kronik sağlık skoru), yüksek CRP ve kreatinin değerleri de mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. 30.günde ölenlerin % 3.7'sinin ve yaşayanların ise % 29.6'sının uygun ampirik tedavi aldığı bildirilmiştir (p=0.017) (124).

1998-2003 yılları arasında İspanya'da prospektif bir çalışmada 41 hasta ve 40 kontrol olgusu değerlendirilmiştir. Genel hastane mortalite oranı % 65.9 olarak bulunmuş olup yüksek SOFA skoru mortaliteyi artıran risk faktörü olarak, ampirik tedavinin uygunluğu ise koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir (125).

Çin'de 1800 yataklı üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda 112 hastayı kapsayan çalışmada 30.gün mortalitesi % 36.2 olarak bulunmuştur.

Akciğer grafisinde progresyon olması mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur . Klinik cevap için ise kadın cinsiyet, malignensi, bilateral pnömoni, monomikrobiyal pnömoni, yüksek APACHE II skoru risk faktörü olarak belirlenmiştir (126). Çalışmamızda akciğer grafisinin çift taraflı infiltrasyonunun 30.gün mortalitesini artırdığı gösterildi (p=0.031). Çalışmamızda 14.gün ve 30.gün mortaliteleri için ağır sepsis, septik şok ve APACHE II  $\geq$  20 olması bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo-56). Ampirik tedavide monoterapi başlanmasının özellikle 30.gün mortalitesini 1.6 kat artırdığı saptandı. Multitravma ile hastaneye yatış ise 30.gün mortalitesi için koruyucu olarak bulundu.

Genel olarak nozokomiyal pnömonideki mortalite oranlarına bakıldığında tıpkı bakteriyemidelerde olduğu gibi burada da mortalite oranlarının geniş sınırlar içinde olduğunu görmekteyiz. Bakteriyemiler için yaptığımız yorumun burada da geçerli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısındaki problemlerin de çalışmalara alınan olguların homojenitesini önemli ölçüde etkilediğini düşünmekteyiz.

**Tablo-56:** Uluslararası yayınlarda pnömoninin mortalitesi ve mortalite için bağımsız risk faktörleri.

Yazar-Yıl	Çalışma düzeni	Hasta sayısı	Risk faktörü	Mortalite oranı
Joung et al. 2010	Retrospektif	116 hasta	APACHE II yüksekliği, uygun olmayan tedavi	% 47.4 (30.gün) % 37.9 atfedilen mortalite
Chang et al. 2011	Retrospektif (VAP)	180 hasta	Uygunsuz ampirik tedavi, CRP $\geq$ 120 mg/L, CURB $\geq$ 3, Cr >1.6	% 45.6 (30.gün)
Montero et al. 2005	Prospektif (VAP)	41 hasta 40 kontrol	SOFA yüksekliği	% 65.9 hastane % 58.5 YBÜ
Ye et al. 2011	Retrospektif	112 hasta 116 epizod	Akciğer grafisinde progresyon olması	% 36.2 (30.gün)

VAP: ventilatörle ilişkili pnömoni, SOFA: sequential organ failure assesment, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, CURB: kronik sağlık skoru.

Pnömonilerde mortalite için bağımsız risk faktörlerine bakıldığında hastanın tanı sırasındaki kritik durumunu yansıtan APACHE II yüksekliği,

SOFA yüksekliği, ağır sepsis ve septik şok varlığının hem çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda bağımsız risk faktörü olduğunu görmekteyiz.

Diğer çalışmalardan farklı olarak multitravma tanısı ile yatırılan hastalarda 30.gün mortalitesi anlamlı olarak düşük ve multitravma ile yatış koruyucu bir faktör olarak bulundu. Burada altta yatan hastalığın olmaması ve özellikle sadece travma ile yatırılan genç yaştaki hastaların olmasının bu durumu ortaya çıkardığını düşünmekteyiz. Monoterapinin risk faktörü olarak bulunması; yine direnç oranlarının yüksek olduğu günümüzde monoterapi yerine kombine tedavinin yer almasını desteklemektedir.

Sonuç olarak *A.baumannii* enfeksiyonları sıklıkla yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Her hastane sürekli sürveyans yapmalı kendi florasını ve hatta YBÜ'lerini ayrı ayrı değerlendirerek lokal florasını belirlemelidir. Olası enfeksiyon durumunda hasta risk faktörleri açısından dikkatlice incelenmelidir, özellikle altta yatan hastalığın şiddeti prognostik değere sahip olmaktadır. Başlanan tedavi kültür sonuçlarına göre en kısa zamanda modifiye edilmelidir.

Enfeksiyon kontrolü için HEK'in talimatlarına uyulmalı, doğru antibiyotik kullanma stratejileri geliştirilmeli, özellikle yoğun bakım gibi kritik bölgelerde yeni prospektif çalışmalarla *Acinetobacter*'lerin epidemiyolojisi, tedavisi ve prognostik faktörleri hakkında yeni bilgiler edinilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Winn WJ, Allen S, Janda W et al. The nonfermentative Gram-negative bacilli. Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6'th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 303-91.
2. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis. 2006;42:692-9.
3. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. J Antimicrob Chemother 2006;57:1251-4.
4. 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.
5. Jellison TK, Mckinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, Resistance, and Outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with Imipenem-Cilastatin or Ampicillin-Sulbactam. Pharmacotherapy. 2001;21:142-8.
6. Neşe SALTOĞLU, *Acinetobacter baumannii* İnfeksiyonları ve Tedavisi, KLİMİK 13.Kongre Kitabı 2007 204-7.
7. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Hosp Infect. 2006;64:7-15.
8. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect. 2007;65:204-11.
9. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. Respirology. 2007;12:787-91.
10. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients. Clin Infect Dis. 2001;33:939-46.
11. Shih MJ, Lee NY, Lee HC et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. J Microbiol Immunol Infect. 2008;41:118-23.
12. 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:R48.
13. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. Crit Care Med. 2003;31:2478-82.
14. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J. Risk factors for Infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. Chest. 1997;112:1050-4.





30. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6'th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005;2:2632-6.
31. Bahar İH, Esen N. Acinetobacter türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008:2195-201.
32. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds): Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections. 9'th edition. London: Arnold; 1998.187–229.
33. 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;32:2353–8.
34. Bonomo R.A, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 2006;43:49–56.
35. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr.WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5'th edition. Philadelphia: Lippincott; 1997. 253-320.
36. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. Lett Appl Microbiol. 2005; 41:375-8.
37. Tatman-Otkun M. Hastane İnfeksiyonlarından İzole edilen Acinetobacter Türlerinde β Laktamazların İzoelektrik Odaklama Yönteniyle Tiplendirilmesi (Doktora Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1998.
38. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, DüNDAR İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. Flora 1999;4:170–6.
39. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB et al. Investigation of a nosocomial outbreak of Acinetobacter baumannii producing PER-1 extended- spectrum beta-lactamase in an intensive care unit. J Hosp Infect. 2005;59:242-8.
40. Sechi LA, Karadenizli A, Deriu A et al. PER-1 type beta-lactamase production in Acinetobacter baumannii is related to cell adhesion. Med Sci Monit. 2004;10:180-4.
41. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study Antimicrob Agents Chemother. 1997;41: 2265-9.
42. Obana Y. Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*: analysis of experimental infection in mice. Microbiol Immunol. 1986;30:645-57.
43. Marti S, Nait Chabane Y, Alexandre S et al. Growth of Acinetobacter baumannii in Pellicle Enhanced the Expression of Potential Virulence Factors. PLoS One. 2011;6:e26030.
44. Smith MG, Gianoulis TA, Pukatzki S et al. New insights into Acinetobacter baumannii pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. Genes Dev. 2007;21:601–14.
45. Choi CH, Lee EY, Lee YC et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. Cell Microbiol. 2005;7:1127-38.

46. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect. 2005;11:868–73.
47. Towner. *Acinetobacter*. In: Collier L., Balows A., Susman M. (eds) Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9<sup>th</sup> edition. 1998; 1229-39.
48. Javad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkwy PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol. 1998;36:1938-41.
49. Lim SM, Webb SA. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. Anaesthesia. 2005;60: 887–902.
50. Gulati S, Kapil A, Das B, Dwivedi SN, Mahapatra AK. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. Neurol India 2000; 49: 134-7.
51. Fillaux J, Dubouix A, Conil JM, Laguerre J, Marty N. Retrospective Analysis of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated During a 4-Year Period in a University Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27:647-53.
52. Corbella X, 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.
53. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. J Med Microbiol. 1997;46:721-46.
54. Zeana C, Elaine Larson E, Sahni J, Bayuga SJ, Wu F, Della-Latta P. The Epidemiology of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Does The Community Represent a Reservoir? Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24:275-9.
55. Simor AE, Lee M, Vearncombe M et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: Risk factors for acquisition and management, Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:261-7.
56. Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. J Hosp Infect. 1999 Jul;42:201-4.
57. Aygün G, Demirkiran O, Utku T et al. Environmental contamination during carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. J Hosp Infect. 2002;52:259-62.
58. Denton M, Wilcox MH, Parneli P et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. J Hosp Infect. 2004;56:106-10.
59. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J, Emerging importance of multi-drug resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1999. Clin Infect Dis. 2001;32:146-55.
60. Rios FG, Luna CM, Maskin B et al. Ventilator associated pneumoniae due to colistin susceptible only microorganisms. Eur Respir J. 2007;30:307-13.

61. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME et al. Occurrence of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospital in London and Southeast England. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3623-7.
62. Fink JB, Krause SA, Barrett L, Schaaf D, Alex CG. Extending ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998;113:405-11.
63. Medina J, Formento C, Pontet J et al. Prospective study of risk factors for ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter* species. *J Crit Care.* 2007;22:18-26.
64. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281-8.
65. Joung MK, Kwon KT, Kang CI, Cheong HS, Rhee JY, Jung DS, Chung SM, Lee JA, Moon SY, Ko KS, Chung DR, Lee NY, Song JH, Peck KR. *J Infect.* Impact of inappropriate antimicrobial therapy on outcome in patients with hospital-acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. 2010;61:212-8.
66. Sunenshine RA, Wright MO, Maragakis LL et al. Multidrug –resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:97-103.
67. Villegas M, Hartstein A. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:284-295.
68. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:687-93.
69. Alp E, Ese D, Yildiz O, Voss A, Melchers W, Doganay M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:335-40.
70. 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.
71. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2003;123:1615-24.
72. Wisplinghoff H, Edmond MB, Phaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infection caused by *Acinetobacter* species in the United States Hospitals: clinical features, molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000;31:690-7.
73. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *J Clin Infect Dis.* 1993;17:843-9.
74. Metan G, Alp E, Aygen B and Sumerkan B. *Acinetobacter baumannii* meningitis in post-neurosurgical patients: clinical outcome and impact of carbapenem resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:197-9.
75. Guardado AR, Blanco A, Asensi V et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters:

- assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:908-13.
76. Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodriguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis.* 1997;24:932-5
  77. Leblebicioğlu H, Rosenthal V.D, Arıkan A et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), *J Hosp Infect.* 2007;65:251-7.
  78. Johnson, EN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis.* 2007;45:409–15.
  79. Corrigan K.M, Harmis N.Y, Willcox M.D. Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea.* 2001;20:463-6.
  80. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA. *Acinetobacter* peritonitis inpatients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *South Med J.* 1991;84:607-10.
  81. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:502-6.
  82. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000;31:101-6.
  83. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53:265-71.
  84. Marti S, Sanchez-Cespedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:181-2.
  85. Higgins P.G, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. In Vitro Activities of the  $\beta$ -Lactamase Inhibitors Clavulanic Acid, Sulbactam, and Tazobactam Alone or in Combination with  $\beta$  -Lactams against Epidemiologically Characterized Multidrug- Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1586-92.
  86. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1425-30.
  87. Choi JY, Kim CO, Park YS, et al. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter* bacteremia. *Yonsei Med J* 2006;28:47:63-9.
  88. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:106-19.
  89. Li J, Rayner CR, Nation RL et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2946-50.

90. Ferit Kuşcu, D. Barış Ozturk, E. Ediz Tutuncu, Meral Uslu, Yunus Gurbuz, Gonul Gulen, İrfan Şencan Coğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test R Yöntemiyle Araştırılması *Klinik Dergisi* 2009;22: 48-51.
91. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005;65:2623-35.
92. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S95-9.
93. Timurkaynak F, Can F, Azap ÖK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SÖ. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:224-8.
94. Montero A, Ariza J, Corbella X et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:1085-91.
95. Levin AS, Levy CE, Manrique AEI, Medeiros EAS, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21:58-62.
96. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). *Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections.* 9'th edition. London: Arnold;1998.187–229.
97. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:35-45.
98. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev.* 1995;8:557–84.
99. Clark NM, Patterson J, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. Lippincott Williams & Wilkins. 2003;9:413-23.
100. Vahaboğlu 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;58:537-42.
101. Rice LB, Sahn D, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology.* 8'th edition. Washington: ASM Press; 2003.1074–101.
102. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-Kilodalton Outer Membrane Protein in *Acinetobacter baumannii* Is Associated with Imipenem Resistance. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4776–8.
103. Russo TA, MacDonald U, Beanan JM et al. Penicillin-binding protein 7/8 contributes to the survival of *Acinetobacter baumannii* in vitro and in vivo. *J Infect Dis.* 2009;199:513-21.
104. Shi WF, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*. *Chin Med J.* 2005;118:141-5.

105. Chiu CH, Lee HY, Tseng LY et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:382-6.
106. Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;245:195-203.
107. Esterly J, Richardson CL, Eltoukhy NS, Qi C, Scheetz MH. Genetic Mechanisms of Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* (February). *Ann Pharmacother*. 2011 Feb 8.
108. Nigro SJ, Hall RM. Antibiotic resistance islands in A320 (RUH134), the reference strain for *Acinetobacter baumannii* global clone 2. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct 20. [Epub ahead of print].
109. Ye Y, Li JB, Ye DQ, Jiang ZJ. Enterobacter bacteremia: Clinical features, risk factors for multiresistance and mortality in a Chinese University Hospital. *Infection*. 2006;34:252-7.
110. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respir Med*. 2006;100:1554-65.
111. Nguyen MH. Antimicrobial resistance and Clinical Outcome of *Bacteroides Bacteremia*. *Clin Infect Dis*. 2000;30:870-6.
112. 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;73,143-50.
113. Katsaragakis S, Markogiannakis H, Samara E et al. Predictors of mortality of *Acinetobacter baumannii* infections: A 2-year prospective study in a Greek surgical intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2010;38:631-5.
114. Chen SJ, Chao TF, Chiang MC, Kuo SC, Chen LY, Yin T, Chen TL, Fung CP. Prediction of patient outcome from *Acinetobacter baumannii* bacteremia with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores. *Intern Med*. 2011;50:871-7.
115. Chen SJ, Chao TF, Chiang MC, Kuo SC, Chen LY, Chiang DH, Yin T, Chen TL, Fung CP. Predictors of mortality in surgical patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:209-14.
116. Erbay A, Idil A, Gözel MG, Mumcuoğlu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:575-9.
117. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection*. 2010;38:173-80.
118. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2010;14:764-9.
119. 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.

120. Chen HP, Chen TL, Lai CH et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38:127-36.
121. Munoz-Price LS, Zembower T, Penugonda S, Schreckenberger P, Lavin MA, Welbel S, Vais D, Baig M, Mohapatra S, Quinn JP, Weinstein RA. Clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: study of a 2-state monoclonal outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;3:1057-62.
122. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:293-8.
123. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2010;25:343-8.
124. Chang HC, Chen YC, Lin MC et al. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2011;110:564-71.
125. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005;3:649-55.
126. Ye JJ, Lin HS, Kuo AJ et al. The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect.* 2011;63:351-61.



## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Okan Töre, Sayın Prof. Dr.Güher Göral, Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı, Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık, Sayın Prof. Dr. Beyza Ener, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Sayın Doç. Dr. Cüneyt Özakin'a, tezimin oluşumu ve yürütülmesinde büyük emek ve destekleri olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halis Akalın'a, yetişmemde katkıları olan Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper, Sayın Doç. Dr. Emel Yılmaz, Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Sayın Doç Dr. Ferah Budak, Sayın Uzm. Dr. Oktay Alver, Sayın Uzm. Dr. Sevim Akçağlar, Sayın Uzm. Dr. Esra Kazak'a, istatistik çalışmalarım da zaman ve emegini esirgemeyen Sayın Dr. Gökhan Ocakoglu'na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Sayın Dr. Sezin Zorlu Şahin ve Sayın Dr. Emel Aslan başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, gece gündüz demeden teknik destek sağlayan Sayın Taner Şener'e, tez çalışmalarım sırasında benimle beraber arşivde dosya arayan, taşıyan, her konuda yardımlarını aldığım Sayın Gürsel Naimoğlu ve Sayın Eyüp Yalçın'a, asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim başhemşiremiz Sayın Embiye Soydan şahsında tüm klinik, laboratuvar, poliklinik ve kan merkezindeki hemşire, biyolog, teknisyen arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana hissettirdikleri, öncelik, hassasiyet, emek, sonsuz sevgi ve destek için aileme, özellikle gösterdikleri sabır için oğlum ve eşime teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1977'de Kırçali, Bulgaristan'da doğdum. İlköğrenimimi Kırçali'deki Petko Raçov Slaveykov ilköğretim okulunda tamamladıktan sonra 24.05.1990'da ailemle beraber Türkiye'ye göç ettik. Ortaokulu Bursa'da Yunus Emre ilköğretim okulunda, liseyi ise Çelebi Mehmet Lisesi'nde tamamladım. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1996-2002 yılları arasında tıp eğitimimi tamamladıktan sonra Bartın Kozcağz Beldesi Şar köyünde 1,5 yıl mecburi görev hizmeti yaptım. Mayıs 2005-Ekim 2005 arasında Uludağ Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yaptım. 30.05.2006'da Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim, bir çocuk annesiyim.