

# NOZOKOMİYAL ACİNETOBACTER BAUMANNİİ ENFEKSİYONLARINDA İMİPENEM DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Mehmet Balcı,<sup>1</sup> Dr. Mehmet Bitirgen,<sup>2</sup> Dr. Bahar Kandemir,<sup>2</sup> Dr. Emel Türk Arıbaş,<sup>2</sup> Dr. İbrahim Erayman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yozgat

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Konya

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma son zamanlarda imipeneme dirençli Acinetobacter baumannii'ye bağlı hastane enfeksiyonlarının artması nedeniyle, imipenem direnci ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapıldı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında izlenen hastalardan Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşları değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirmeye alınan 79 hastada imipenem direnç oranı E-test yöntemi ile %54,5 olarak belirlendi. Tekli analiz yapıldığında uzun süre hastanede yatış, daha önce 3. kuşak sefalosporin, karbapenem ve glikopeptid kullanımı, 21 günden uzun süre herhangi bir antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı, trakeostomi ve/veya entübasyon, mekanik ventilasyon, transfüzyon, total parenteral nutrisyon uygulanması, antiasit kullanımı, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon

ve pnömoni varlığı dirençle ilişkili faktörler olarak belirlendi ( $p<0,05$ ). Çoklu analiz yapıldığında imipenem direnci ile ilişkili bağımsız risk faktörleri santral venöz kateter varlığı [odds ratio (OR) 4,34; 95% güvenlik aralığı (CI) 1,1-17,1;  $p=0,010$ ], karbapenem kullanımı (OR 3,769; 95% CI 1,1-12,7;  $p=0,000$ ), yatış süresinin 21 günün üzerinde olması (OR 3,787; 95% CI 1,01-14,696;  $p=0,000$ ) olarak saptandı. Acinetobacter baumannii'nin cerrahi alandan izolasyonunun imipenem duyarlılığıyla ilişkili olduğu tespit edildi (OR 0,176; 95% CI 0,45-0,684;  $p=0,05$ ).

**Sonuç:** Son yıllarda imipenem dirençli A. baumannii enfeksiyonları özellikle de yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Santral venöz kateter, karbapenem kullanım öyküsü olan ve hastanede kalış süresi uzun olan hastalarda imipenem dirençli A. baumannii enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Acinetobacter baumannii, antibiyotik direnci, risk faktörleri Nobel Med 2012; 8(3): 24-31

## RISC FACTORS ASSOCIATED WITH IMIPENEM RESISTANCE IN NOSOCOMIAL ACINETOBACTER BAUMANNII INFECTIONS

### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to identify the risk factors associated with imipenem resistance in recently increase with frequency of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections.

**Material and Method:** In the present study, strains of *A. baumannii* isolated from various clinical samples obtained from the patients followed at the Meram Faculty of Medicine Hospital of Selçuk University between September 2005 and March 2007 and whose samples were sent to the Department of Clinical Bacteriology and Infectious Disease laboratories were evaluated.

**Results:** The imipenem resistance rate of the 79 patients who were evaluated was 54.5%; risc factors associated with imipenem resistance were determined according to the E-test method. Prolonged hospitalization, previous use of a third generation cephalosporin, carbapenem and glycopeptides, use of any antibiotic for longer than 21 days, presence of a

central catheter, tracheostomy and/or intubation, mechanical ventilation, transfusion, administration of total parenteral nutrition, use of an antiacid, hemodialysis or hemofiltration and the presence of pneumonia were shown to be resistance-associated factors by using single variance analysis ( $p<0.05$ ). Independent risk factors associated with imipenem resistance were determined to be the presence of a central catheter [odds ratio (OR) 4.34; 95% confidence interval (CI) 1.1-17.1;  $p=0.010$ ], carbapenem use (OR 3.769; 95% CI 1.1-12.7;  $p=0.000$ ), and period of hospitalization for longer than 21 days (OR 3.787; 95% CI 1.01-14.696;  $p=0.000$ ) by using multiple variance analysis. Isolation of *A. baumannii* from the surgical site was associated with imipenem sensitivity (OR 0.176; 95% CI 0.45-0.684;  $p=0.05$ ).

**Conclusion:** The incidence of imipenem resistant *A. baumannii* infections increased during the last years especially in critical care units. Imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections should be considered and required precautions must be taken in patients who had a history of the usage of central venous catheter and carbapenems and in patients with long hospital stay.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, risk factors *Nobel Med 2012; 8(3): 24-31*

### GİRİŞ

*Acinetobacter baumannii* son yıllarda önemi giderek artan, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, pek çok ilaca karşı direnç geliştirmiş gram negatif bir kokobasildir. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavisi güçlük gösteren pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner enfeksiyon, kateter enfeksiyonları, kan dolaşım yolu enfeksiyonları ve menenjitlere yol açabilir.<sup>1-6</sup> *A. baumannii* günümüzde pek çok hastane salgınından sorumlu tutulmaktadır. *Acinetobacter spp.* hastane havasından, nemlendiricilerden, peritoneal diyalizat banyolarından, yatak başındaki idrar kabından, havlulardan, anjiyografi kateterlerinden, ventilatörlerden, yeniden kullanılan iğnelerden, plazma protein fraksiyonundan, hastane yataklarından, sabunluklardan, sıvı sabunluklardan ve kuru ortamlardan da izole edilebilir.<sup>6-7</sup> *A. baumannii* yatan hastaların hemen yakınlarında çeşitli yüzeylerde uzun süre canlı kalabildiğinden dolayı organizma bu yüzeylerden hastalara direkt veya hastane çalışanlarının elleriyle indirekt olarak bulaşabilir.<sup>4-7</sup>

Günümüzde, *Asinetobakter*lerin büyük kısmı sıklıkla kullanılan aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir. Antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve

çevresel faktörlerin etkisiyle ülkeler arasında direnç farklılıkları gözlenmektedir. İmipenem en duyarlı antibiyotik olmasına rağmen son yıllarda imipeneme de dirençli nozokomiyal izolatlar hızla yayılmaktadır.<sup>6-7</sup> Karbapenem direnci beta-laktamazlarla enzimatik inaktivasyon, dış membran proteinlerinde kayıp, penisilin bağlayan proteinlerde değişme ve özgül ilaç efflux pompaları ile ortaya çıkar. Pek çok karbapeneme dirençli *Asinetobakter* OXA-type beta-laktamazlara sahiptir.<sup>8</sup> Diez ve ark. çalışmalarında tüm *Asinetobakter* biyotiplerinde meropenem MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) değerlerini imipenem MİK değerlerinin çok üzerinde bulmuştur.<sup>9</sup>

Hastanemizde de *Asinetobakter* türlerinin neden olduğu enfeksiyon hızı oranları 2004 yılı için %2,76, 2005 yılı için %9, 2006 yılı için %10,2 olarak bulunmuştur.<sup>10</sup> Son yıllarda hastanemizde imipenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı hastane enfeksiyonlarının artması nedeniyle imipenem direncine neden olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalardan Eylül 2005-Mart 2007 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilen solunum sistemi örneği (trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj), kan, idrar, yara, BOS →

Tablo 1: Acinetobacter baumannii izole edilen hastaların tedavi gördüğü klinikler	
Klinik	İzole edilen hasta sayısı (%)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	20 (%25,3)
Nöroloji Yoğun Bakım	11 (%13,9)
İç Hastalıkları	10 (%12,7)
Ortopedi ve Travmatoloji	8 (%10,1)
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	7 (%8,9)
Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım	6 (% 7,5)
Kardiyoloji	5 (%6,5)
Acil Servis Yoğun Bakım Ünitesi	3 (%3,8)
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	3 (%3,8)
Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım	3 (%3,8)
Kalp ve Damar Cerrahisi Servisi	3 (%3,8)

Tablo 2: Acinetobacter baumannii izole edilen örneklerin dağılımı	
İzole edilen örnek	İzole edilen hasta sayısı (%)
Solunum sistemi	34 (%43,0)
Yara	19 (%24,1)
İdrar	11 (%13,9)
Kan	9 (%11,4)
BOS	5 (%6,3)
Kateter	1 (%1,3)

gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastane enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan *A. baumannii* suşu saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Hastane enfeksiyonu (HE) tanısı CDC (Centers For Disease Control and Prevention) tarafından 1988 yılında geliştirilen ve sadece cerrahi yara enfeksiyonları açısından 1992 yılında yeniden düzenlenen hastane enfeksiyon kriterlerine göre konuldu.<sup>9,10</sup>

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen bakteriler morfolojik görünüşleri, gram boyama (gram negatif kok veya kokobasil), oksidaz negatif olanlar API 20NE (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı. İmipenem duyarlılığı E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) ile MİK tespit edilerek (MİK değeri  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli,  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı) saptandı. Orta duyarlı kategoriye giren suş saptanmadı. *A. baumannii* izole edilen hastalar yattıkları ünite de değerlendirildi. Aynı hastada birden fazla olan üremelerde ilk üremeler değerlendirilmeye alındı. İzole edilen organizmanın enfeksiyon etkeni olup olmadığı CDC kriterlerince belirlendi. Hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti ve yattığı servis kaydedildi. Bilinci açık olan hastalar ve doktorları, şuuru kapalı olan hastaların sorumlu doktorları aşağıdaki risk faktörlerinin olup olmadığı konusunda sorgulandı. İmipenem direncine etki ettiği öngörülen ve çalışmamızda değerlendirilen risk faktörleri; Asinetobakter türü, üreyen mikroorganizmaların izolasyon

yeri (kan, idrar, solunum sistemi örneği, BOS, yara yeri, kateter ve diğerleri), mevcut enfeksiyon odağı (kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, nozokomiyal menenjit ve diğer enfeksiyonlar) olarak kayıt edildi. Altta yatan kronik hastalıklar başlıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği (KBY), nörolojik hastalık, kardiyak hastalık, kronik karaciğer hastalığı, malignite olmak üzere sorgulandı.

Son 6 ay içinde yoğun bakım ünitesinde yatma hikayesi, hastaneye kabulde travma varlığı ve bilinç kapallığı sorgulandı. Asinetobakter izole edilinceye kadar kullandığı antibiyotik süresi ve yattığı süre haftalara ayrıldı. Asinetobakter izole edilinceye kadar kullandığı antibiyotik sınıfı (beta laktam+beta laktamaz içeren geniş spektrumlu penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler, 2. kuşak sefalosporinler, 3. kuşak sefalosporinler, karbapenemler kinolonlar, aminoglikozidler, glikopeptidler), mide asiditesini azaltıcı ilaç kullanımı, immünsüpresif ilaç kullanımı (radyoterapi, kemoterapi ve kortikosteroid), total parenteral nütrisyon, kan ürünleri transfüzyonu ve invaziv girişimler (santral kateter, entübasyon/trakeostomi, hemodiyaliz/hemofiltrasyon, mekanik ventilasyon) kaydedildi. İmipenem direnci ile ilişkili risk faktörleri araştırılırken kontrol grubu olarak klinik örneklerinde imipeneme duyarlı *A. baumannii* üreyen hastalar alındı.

Veriler SPSS 13.0 for Windows (Real State Corporation, İngiltere) programına girildi. Aynı programda istatistiksel analizler yapıldı. İmipenem direnci ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilirken ki-kare testi yapıldı. Ki-kare testinde anlamlı çıkan ( $p < 0,05$ ) parametreler lojistik regresyon analizine alındı ve Backward yöntemi ile eleme yapılarak risk faktörleri çoklu değişken analiziyle tespit edildi.

## BULGULAR

Kültürlerinde *A. baumannii* üreyen 79 hasta değerlendirildiğinde; hastaların ortalama yaşı  $51,27 \pm 16,37$  idi (23-85). Yetmiş dokuz hastanın 50'si (%63,3) erkek, 29'u (%36,7) kadındı. Asinetobakter izolasyon günü ortancası 17,03 gün (0-45 gün) olarak bulundu. 50 hasta (%63,3) yoğun bakımda tedavi görürken hastaların 29'u servislerde yatmaktaydı. Hastaların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. *A. baumannii* izolasyonu yapılan klinik örneklerin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmamızda imipenem direnci E-test ile %54,5 olarak bulundu.

*A. baumannii* izole edilen hastalarda imipenem (İMP) direncini etkilemesi muhtemel risk faktörleri için tekli değişken analizi yapıldı. Sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir. →

Çoklu değişken analizinde karbapenem kullanımı, santral kateter varlığı, 21 günden daha uzun süreyle hastanede kalış İMP direnciyle ilişkili bulundu. Cerrahi alan enfeksiyonuna neden olan *A. baumannii* suşlarının İMP'ye duyarlı olduğu görüldü. Sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, neden oldukları yüksek hastane masrafları, mortalite, morbidite ve uzamış hastanede kalış süreleri sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur. Değişik çalışmalarda HE gelişen hastalarda ek yatış süresinin bir ay kadar uzayabileceği bildirilmiştir. Yoğun bakım üniteleri HE'nin en sık görüldüğü birimlerdir ve buna paralel olarak *Asinetobakter* enfeksiyonları da en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir.<sup>13</sup> Çalışmamızda izole edilen *A. baumannii* suşlarının %63,3'ü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar *A. baumannii*'nin daha sıklıkla yoğun bakımlarda enfeksiyon etkeni olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Erben ve ark. yaptığı çalışmada *Asinetobakter* türlerinin en sık görüldüğü servisin %38 ile anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi olduğunu bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Bu çalışmada da anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi %25,3 ile *A. baumannii*'nin en sık izole edildiği yerdir. *A. baumannii* yatan hastaların hemen yakınlarında çeşitli yüzeylerde uzun süre canlı kaldığından dolayı organizma bu yüzeylerden hastalara direkt veya hastane çalışanlarının elleriyle indirekt olarak bulaşabilir.<sup>4,6</sup> *Asinetobakter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda kontamine nemlendiriciler ve ventilatör aksamı sıklıkla köken olarak suçlanmıştır.<sup>6,15</sup> Yoğun bakım birimleri, bu tip ekipmanların yaygın olarak kullanıldığı özelleşmiş tedavi merkezleridir. Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde *Asinetobakter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonları daha sık görmemizin nedeni kritik hastaların bu üniteye takip edilmesi ve bu hastalara mekanik ventilasyon, trakeostomi/entübasyon, santral kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık uygulanması ile açıklanabilir.

Villers ve ark. *Asinetobakter* türlerinin sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem, yara yeri, santral sinir sistemi ve kan dolaşım yolu enfeksiyonuna neden olduklarını ortaya koymuştur.<sup>16</sup> *Asinetobakter* türlerinin en sık izole edildiği yerler solunum sistemi ve yara yeri enfeksiyonlarıdır.<sup>17</sup> Bu çalışmada, *A. baumannii* 36 (%45,6) solunum sistemi, 19 (%24,1) yara yeri örneğinden izole edilmiştir. Çalışma sonuçlarımız daha önceki çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumludur.

*A. baumannii* nozokomiyal kökenleri arasında karbapenem direnci, bakterinin yeni antibiyotikle karşılaştıktan →

**Tablo 3:** İmpenem direncini etkileyen faktörlerinin analizi

Risk faktörü	İMP Duyarlı (n:36)	İMP Dirençli (n:43)	OR (%95CI)	P
KOAH	2	6	2,75 (0,52-14,59)	0,218
DM	4	6	1,29 (0,33-5,0)	0,705
KBY	1	2	1,7 (0,14-19,63)	0,664
Nörolojik hastalık	9	9	0,79 (0,27-2,27)	0,668
Malignite	5	5	0,81 (0,21-3,07)	0,763
Kronik karaciğer hastalığı	0	1	0,53 (0,43-0,66)	0,357
Kalp hastalığı	7	12	1,6 (0,55-4,63)	0,381
Kabulde travma	12	10	0,6 (0,22-1,63)	0,320
Kabulde bilinç kapallığı	12	15	1,07 (0,42-2,72)	0,885
Son 6 ay içerisinde yoğun bakımda yatış öyküsü	11	14	1,09 (0,42-2,84)	0,849
Yoğun bakımda yatan hasta	19	31	2,31 (0,9-5,88)	0,076
Diğer kliniklerde yatan hasta (dahili ve cerrahi servisler)	17	12	1,14 (0,36-3,61)	0,915
İzolasyon öncesi hastanede yatış süresi				
0 - 7 gün	6	3	0,375 (0,08-1,62)	0,177
8 - 14 gün	17	7	0,217 (0,07-0,61)	0,003
15 - 21 gün	8	10	1,06 (0,36-3,05)	0,913
22 - 28 gün	1	5	4,60 (0,51-41,38)	0,139
29 - gün üzeri	4	18	5,23 (1,56-17,46)	0,004
0 - 21 gün	31	20	7,13 (2,33-21,82)	0,000
21 - gün üzeri	5	23	7,13 (2,33-21,82)	0,000
Geniş spektrumlu penisilin kullanımı	8	9	0,92 (0,31-2,71)	0,889
1. kuşak sefalosporin kullanımı	7	8	0,94 (0,3-2,92)	0,924
2. kuşak sefalosporin kullanımı	1	2	1,7 (0,14-19,63)	1,0
3. kuşak sefalosporin kullanımı	18	31	2,58 (1,01-6,56)	0,044
Karbapenem kullanımı	8	30	8,07 (2,91-22,4)	0,000
Kinolon kullanımı	4	9	2,11 (0,59-7,56)	0,241
Aminoglikozid kullanımı	10	19	2,05 (0,8-5,29)	0,132
Glikopeptid kullanımı	7	22	4,34 (1,56-12,02)	0,004
İzolasyon öncesi kullandığı antibiyotik süresi				
0 - 7 gün	9	2	0,14 (0,02-0,73)	0,009
8 - 14 gün	16	12	0,48 (0,19-1,23)	0,126
15 - 21 gün	7	10	1,25 (0,42-3,72)	0,681
22 - 28 gün	2	5	2,23 (0,40-12,29)	0,583
29 - gün üzeri	2	14	8,2 (1,72-39,14)	0,003
0 - 21 gün	32	24	6,33 (1,90-21,05)	0,001
21 - gün üzeri	4	19	6,33 (1,90-21,05)	0,001
Üriner kateter	32	41	2,56 (0,44-14,88)	0,51
Santral kateter	23	38	4,29 (1,35-13,62)	0,010
Trakeostomi/entübasyon	15	31	3,61 (1,41-9,25)	0,006
Mekanik ventilasyon	12	29	4,14 (1,61-10,62)	0,003
Transfüzyon	12	25	2,77 (1,1-6,97)	0,028
Mide asiditesini azaltan ilaç kullanımı	20	34	3,02 (1,12-8,1)	0,025
Kemoterapi/radyoterapi/kortikosteroid uygulanması	8	7	0,68 (0,22-2,11)	0,502
Total parenteral beslenme	16	29	2,58 (1,03-6,47)	0,04
Hemodiyaliz/hemofiltrasyon	2	10	5,15 (1,04-25,31)	0,029
Bakteriyemi	6	3	0,37 (0,08-1,62)	0,32
Cerrahi alan enfeksiyonu	14	5	0,2 (0,06-0,65)	0,05
Üriner enfeksiyon	6	5	0,65 (0,18-2,36)	0,519
Pnömoni	6	28	8,58 (3,02-24,35)	0,000
Kateter enfeksiyonu	0	1		
Nozokomiyal menenjit	5	0	0,41 (0,32-0,54)	0,039

İMP: İmpenem, OR: odds ratio, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: diabetes mellitus, KBY: kronik böbrek yetersizliği

**NOZOKOMİYAL  
ACİNTOBACTER BAUMANNII  
ENFEKSİYONLARINDA  
İMPENEM DİRENCİ İLE  
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Tablo 4: Çoklu değişken analizyle imipenem direncine etki eden faktörler		
Risk faktörü	OR	%95 CI
Santral kateter varlığı	4,34	1,1 - 17,1
Karbapenem kullanımı	3,769	1,1 - 12,7
Kalış süresi >21 gün	3,787	1,01 - 14,696
Cerrahi alan enfeksiyonu	0,176	0,45 - 0,684

OR: Odds ratio, CI: güvenlik aralığı

sonra hızla direnç geliştirebilme özelliğinden dolayı ciddi sorun teşkil etmektedir.<sup>18</sup> 1990'ların başlarında imipenem Asinetobakter türlerine karşı en etkili antibiyotikti; izole edilen suşların neredeyse tamamı imipenem duyarlıydı. *A. baumannii*'de karbapenem direnci çoğunlukla karbapenemaz sentezlenmesine veya bazı penisilin bağlayan proteinlerdeki azalma ile birlikte karbapenem hidrolize edebilen beta-laktamazların birlikte çalışmasına ve dış membran geçirgenliğinin azalmasına bağlanmıştır.<sup>19-21</sup>

Bu mikroorganizmaya karşı elimizde kalan en önemli silah karbapenem grubu antibiyotikler olmakla beraber; son yıllarda karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin sebep olduğu epidemiler bildirilmiştir.<sup>22</sup> International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR) 2001 yılında, Asinetobakterdeki karbapenem direncini acil epidemiyolojik ve mikrobiyolojik girişim gerektiren global bir olay olarak tanımlamıştır.<sup>23</sup> Bu araştırmada imipenem direnci E-test ile %54,5 olarak saptandı.

Antibiyotik direncinin yayılması çok önemli bir sağlık sorunudur. *A. baumannii*'de imipenem direncinin ortaya çıkması ve yayılışı, *A. baumannii* enfeksiyonunun tedavisinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. İmipenem direnç gösteren suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi yüksek mortalite, morbidite ve tedavi maliyetine neden olmaktadır. Çok ilaca dirençli *Asinetobakterle* enfeksiyon veya kolonizasyon %23,4 ektramortalite ve hastanede fazladan 14 gün daha yatışa neden olur.<sup>24</sup> Çok ilaca dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu olan yanıklı hastaların tedavi maliyetinin, bu bakteri ile enfekte olmayan kontrollere kıyasla 98.575 USD fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> İmipenem direncinin erken dönemde öngörülmesiyle tedavi planının bu öngörü eşliğinde yapılması hastanın hayatını kurtaracak en önemli adımdır.

Abbo ve ark., erkeklerin, iskemik kalp hastalıkları sebebiyle takip edilenlerin, mekanik ventilasyona tabi tutulan hastaların, daha önceden evde antimikrobiyal tedavi alanların ve metronidazol tedavisi alanların çok ilaca dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu açısından risk altında olduğunu göstermiştir.<sup>26</sup> Çalışmamızda kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, nörolojik hastalık, malig-

nite, kronik karaciğer ve kalp hastalığı varlığının, tekli değişken analizinde, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonuyla ilişkili olmadığı bulundu. Cisneros ve ark. nın İspanya'dan bildirdiği risk faktör analiz çalışmasında da altta yatan hastalıklarla imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>27</sup> Baran ve ark., Ankara Numune Hastanesinde yaptığı çalışma sonucunda altta yatan çeşitli hastalıklarla, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu arasında bir ilişki kuramamıştır.<sup>28</sup> Lee ve ark. çalışma tasarımı, çalışmamızdan farklı olan araştırmasında altta yatan diabetes mellitus, malignite, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer ve serebrovasküler hastalık varlığının imipenem direnciyle ilişkisi olmadığını göstermiştir.<sup>29</sup> Sonuçlarımız literatür verileriyle uyumlu görülmektedir. Altta yatan kronik hastalık varlığı imipenem direnciyle ilişkili değildir.

Cisneros ve ark. çalışmasında önceden yoğun bakım ünitesinde yatışı bir risk faktörü olarak tespit etmiştir.<sup>27</sup> Çalışmamızda son altı ay içerisinde yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün varlığı tekli değişken analizinde imipenem direnciyle ilişkili bulunmadı. Araştırmamızda son altı ay içerisinde yoğun bakımda yatış öyküsü sorgulanmışken, Cisneros ve ekibi daha kısa süreli bir sorgulama yapmışlardır.

*A. baumannii* izole edilen hastalar yattıkları kliniklere göre değerlendirildi. Yoğun bakımda yatan hastalarda imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları diğer kliniklerde yatan hastalara göre (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha sıkı. Tekli değişken analizindeki verilerimiz Cisneros ve ark. ile Baran ve ark. tarafından bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak bulundu.<sup>27,28</sup> Yoğun bakım üniteleri tıbbi durumu ciddiyet gösteren daha ağır hastaların tedavilerinin yapıldığı bölümlerdir. Bu ünitelerde yoğun antibiyotik ve invaziv alet kullanımı imipenem dirençli suşların seçilmesine ve yayılmasına neden olmaktadır.

Baran ve ark. imipenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu olanların daha uzun süredir hastanede yattığını göstermiştir (15,4 gün -20,8 gün).<sup>28</sup> Halbuki, Cisneros ve ark. hastane yatış süresiyle dirençli enfeksiyon arasında bir ilişki kuramamıştır.<sup>27</sup> Çalışmamızda yatışın 15. gününden itibaren imipenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu daha sıklıkla gözlenmiş olup yatışın 21. gününden sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde imipenem dirençli enfeksiyonlar saptanmıştır. Baran ve ark.nın, gösterdiği imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının ortalama 20,8 günlük hastane yatış süresine sahip oldukları verisiyle çalışmamızın bulguları örtüşmektedir.<sup>28</sup>

Daha önceden antibiyotik kullanımı, çok ilaca dirençli gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörü olarak →

tanımlanmıştır. Baran ve ark. önceden birinci kuşak sefalosporin, karbapenem ve glikopeptid kullanımının imipenem direnciyle ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>28</sup> Cisneros ve ark. ise önceden karbapenem, sefalosporin ve aminoglikozit kullanımının imipenem direnciyle ilişkili olduğunu saptamıştır.<sup>27</sup> Ayrıca, imipenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu olan hastaların farklı grup antimikrobiyal aldıklarını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporin, karbapenem ve glikopeptid kullanımının imipenem direnciyle ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmamızda 21 günden daha uzun süreyle antibiyotik tedavisi alanlarda imipenem dirençli enfeksiyonların daha sıklıkla ortaya çıktığı tekli değişken analizi ile gösterilmesine rağmen çoklu değişken analizinde bu ilişki gösterilememiştir.

Cisneros ve ark. intraarteryel ve intravenöz kateter, üriner kateter, nazogastrik tüp, total parenteral nutrisyon ve mekanik ventilasyon ile imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir.<sup>27</sup> Baran ve ark. ise total parenteral nutrisyon, endotrakeal tüp, santral venöz kateter, üriner kateter, cerrahi dren, arteryel kateter ve nazogastrik tüp varlığının imipenem direnciyle ilişkili olduğunu saptamıştır.<sup>28</sup> Araştırmamızda, santral kateter, trakeostomi/entübasyon, mekanik ventilasyon, transfüzyon, antiasit kullanımı, total parenteral nutrisyon ve hemodiyaliz/hemofiltrasyon ile imipenem dirençli enfeksiyonlar arasında tekli değişken analizinde ilişki olduğu saptandı. Antiasit kullanımı diğer çalışmalarda sorgulanmamıştır.<sup>27,28</sup> Çalışma sonuçlarımız üriner kateter varlığının imipenem direnciyle ilişkisiz olması haricinde literatür verileriyle uyumludur. Ne kadar çok invaziv girişim yapılırsa hastanın savunma bariyerleri yıkılarak, dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonuna yakalanma ihtimali o kadar artmaktadır. Araştırma verilerimizde üriner kateter varlığında daha sıklıkla dirençli suşlarla enfeksiyon geliştiği görülmekle birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Baran ve ark. enfeksiyon odağı ile imipenem direnci arasında bir ilişki saptamamıştır.<sup>28</sup> Araştırmamızda, bakteriyemi ve üriner enfeksiyon ile imipenem dirençli *A. baumannii* arasında ilişki bulunmadı. Pnömonili hastalarda imipenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonları daha sıklıkla gözlenirken, cerrahi alan enfeksiyonları ve nozokomial menenjitlerde imipenem duyarlı suşlar daha sıklıkla saptandı. Çalışmamızda pnömoni tanısıyla takip edilen hastaların çoğunluğu mekanik ventilatörle ilişkili pnömoni tablosu göstermekteydi. Mekanik ventilasyon, trakeostomi/entübasyon ve antiasit kullanımı tekli değişken analizinde daha önceden imipenem direnciyle ilişkili bulunmuştu. *Asinetobakter* suşları cansız yüzeylerde, nemlendiricilerde, mekanik ventilatör aksanlarında ve personel ellerinde uzun süre yaşayabilirler. Bu nedenle sıklıkla

la hastadan hastaya geçerek pnömoni tablosuna yol açabilirler. Bu kadar kolay yayılabilme özelliklerinden dolayı ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarında imipeneme dirençli *Asinetobakter* suşlarının fazla olmasını izah etmek mümkün olmaktadır.

İmipenem direncini belirleyen risk faktörlerinin tanımlanabilmesi için çoklu değişken analizi yapılması gerekir. İspanya'dan bildirilen bir çalışmada yoğun bakımda geçen süre, üriner ve arteryel kateter varlığıyla, entübasyon/trakeostomi uygulaması ve imipenem kullanımının *A.baumannii* enfeksiyonu/kolonizasyonuna zemin teşkil eden risk faktörleri olduğu çoklu değişken analiziyle bulunmuştur.<sup>24</sup> Lee ve ark. tarafından Kore'de yapılan çalışmada ise yoğun bakım ünitesinde yatış, imipenem ve 3. kuşak sefalosporin kullanımının karbapenem direnciyle ilişkisi olduğu tespit edilmiştir.<sup>29</sup> Baran ve ark. önceki antibiyotik tedavisinin (bilhassa karbapenem), yoğun bakımda yatışın ve hastanede yatış süresi uzunluğunun imipenem direnciyle ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>28</sup> Cisneros ve ark. ise 500 yataktan büyük hastaneler, önceki antimikrobiyal tedavi, üriner kateter varlığı ve önceki cerrahi müdahalenin, imipenem dirençli *Asinetobakter*'in ortaya çıkışında risk faktörleri olduğunu göstermiştir.<sup>27</sup> Playford ve ark. başvuru sırasında çoklu travma varlığı, kan transfüzyonu, ikiden fazla farklı antibiyotik kullanımının, kolonizasyon sıklığı ve yoğun antibiyotik kullanımının karbapenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu için risk oluşturduğunu saptamıştır.<sup>30</sup> Araştırmamızda çoklu değişken analizi yapıldığında, santral kateter varlığının, karbapenem kullanımının, yirmi bir günden daha uzun bir süre hastanede kalışın imipenem direnciyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Cerrahi alan enfeksiyonu olanlarda imipeneme duyarlı enfeksiyonlar gözlenmiştir.

Baran ve ark. çoklu değişken analizlerinde hastanede kalınan süreyi imipenem direnci ile ilişkili risk faktörü olarak tanımlamıştır.<sup>28</sup> Çalışmamızda hastanede geçirilen sürenin 21 günden fazla olmasının imipenem direncini 4,7 kat artırdığını tespit ettik. Hastanede kalış süresinin uzamasını kuvvetli bir risk faktörü olarak saptamak hiç de şaşırtıcı değildir. Nozokomial antibiyotik dirençli patojenlerin ortaya çıkışı hastanede kalınan her gün için artmaktadır. Hastanede yatış süresinin uzamasıyla kontamine olan zeminlerle ve ekipmanlarla temas da uzamaktadır.

Ayrıca, uzun süre hastanede kalan hastalar ciddi derecede vücut bariyerleri bozulmuş, sürekli tanısal ve tedavi amacıyla invaziv girişimlere maruz kalan hastalardır.

Antibiyotiğe önceden maruziyet, imipenem direnci için en önemli risk faktörlerinden biridir. Baran ve →

ark. yaptıkları çalışmada önceden antibiyotik kullanımının imipenem direncini 5 kat artırdığını, Cisneros ve ark. ise 4,3 kat artırdığını bulmuştur.<sup>27,28</sup> Playford ve ark. başvuru sırasında ikiden fazla farklı antibiyotik birlikte kullanımının, antibiyotik kullanım yoğunluğunun karbapenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu için risk oluşturduğunu saptamıştır.<sup>30</sup> Del Mar Tomas ve ark. imipenem monoterapisi uygulanmasının karbapenem dirençli *A. baumannii* salgınından sorumlu olduğunu göstermiştir.<sup>24</sup> Lee ve ark. tarafından Kore'de yapılan çalışmada ise yoğun bakımda imipenem kullanımının karbapenem direnciyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>29</sup> Araştırmamızda ortaya çıkan veriye göre önceden karbapenem kullanımını, imipenem direnç riskini 3,7 kat artırmaktadır. Antibiyotik kullanımının ilaç direncini direkt olarak etkilediği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla antibiyotik kullanımına karar vermeden önce çok düşünmek, uygun antibiyotik doğru doz ve sürede hastaya uygulamak, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak, tedavi güçlük gösteren imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarından korunmada çok önemlidir.

Baran ve ark. ile Cisneros ve ark. yaptıkları çalışmalarda santral kateter varlığının imipenem direncini tekli değişken analizinde artırdığını göstermiş olsalar da, çoklu değişken analizinde santral kateter varlığının imipenem direnci için risk teşkil etmediğini bulmuşlardır.<sup>28,29</sup> Del Mar Tomas ve ark. arteriyel kateter varlığında imipenem direnç riskinin 1,13 kat arttığını

göstermiştir.<sup>24</sup> Araştırmamızda santral kateter varlığının imipenem direnç riskini 4,34 kat artırdığı saptandı. Büyük damarlar içine yerleştirilen kateterler enfeksiyon etkenlerinin kolaylıkla vücut içerisine girebildiği köprüleri teşkil ederler. Santral kateterler tıbbi durumları ciddiye gösteren hastalara uygulanırlar. Bu hastalar sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli takip edilirler. Santral kateter varlığının imipenem direncini etkileme sebebi hastaların hastanede yatış sürelerinin uzunluğuyla ilişkili olabilir.

Önceki çalışmalarda cerrahi alan enfeksiyonlarının imipenem direncine etki eden bir faktör olduğu gösterilmişti.<sup>27,28</sup> Çalışmamızda enfeksiyon odağı olarak cerrahi alanın tanımlandığı hastalarda, imipenem dirençli *Asinetobakter* enfeksiyonu daha az görülmüştür. Olgu sayımızın azlığı bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak karbapenem direnci hastane kaynaklı *Acinetobacter spp.*'de özellikle de *A. baumannii*'de korkutucu bir düzeye ulaşmıştır. Araştırmamızın sonucunda hastanemizde enfeksiyona neden olan *A. baumannii*'de imipenem direncinin %50'yi aştığı bulunmuştur. Hastanede yatış süresinin uzaması, santral kateter varlığı ve önceden karbapenem tedavisi imipenem direnciyle ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

	<b>İLETİŞİM İÇİN: Dr. Mehmet Balcı</b> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yozgat <a href="mailto:drmehmet1971@myynet.com">drmehmet1971@myynet.com</a>
	<b>GÖNDERDİĞİ TARİH:</b> 15 / 07 / 2010 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 10 / 01 / 2011

## KAYNAKLAR

1. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachón-Ibáñez ME. Nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 46-51.
2. Pedraza F, Andreu A, Saune M, et al. A urinary outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a spinal cord injury unit. *An Med Interna* 1993; 10: 55-58.
3. Seifert H. *Acinetobacter* species as a cause of catheter-related infections. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 283: 161-168.
4. Cisneros JM, Rodriguez-Barrio J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 687-693.
5. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 868-873.
6. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-165.
7. Allen MD, Hartman JB. *Acinetobacter* species. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th edition, Churchill Livingstone Philadelphia 2005: 2632-2636.
8. Yu YS, Yang Q, Xu XV, et al. Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex in a Chinese hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53: 653-656.
9. Duenas Diez AI, Bratos Pérez MA, Eiros Bouza JM, et al. Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 487-493.
10. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyon Surveyans Sistemi (SEMTHES) verileri (Yayınlanmamış veri)
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. 1988. *Am J Infect control* 1988; 16: 128-140.
12. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-608.
13. Gündeş S, Baykara N, Özdamar D, et al. Bir Yoğun Bakım Ünitesinde Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Risk Faktörleri. *Hastane Enf Derg* 2003; 7: 149-152.
14. Erben N, Kiremitçi A, Özgünes İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinde Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ve İndüklenebilir Beta-Laktamaz Sıklığının ve Antimikrobiyal Duyarlılığın Değerlendirmesi. *Osmangazi Tıp Derg* 2006; 28: 135-146.
15. Smith PW, Massanari RM. Room humidifiers as the source of *Acinetobacter* infections. *JAMA* 1977; 237: 795-797.
16. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998; 129: 182-189.
17. Çolpan A, Güngör S, Baykam N, Dokuzoğuz B. Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının

- araştırılması, *İnfek Derg* 2002; 16: 55-58.
18. Livermore DM. The threat from the pink corner. *Ann Med* 2003; 35: 226-243.
  19. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a Nosocomial Outbreak Caused by a Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Strain with a Carbapenem-Hydrolyzing Enzyme: High-Level Carbapenem Resistance in *A. baumannii* Is Not Due Solely to the Presence of  $\beta$ -Lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3299-3305.
  20. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 321-331.
  21. Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 565-574.
  22. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 684-704.
  23. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 319-322.
  24. Del Mar TM, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 540-546.
  25. Wilson SJ, Knipe CJ, Zieger MJ, et al. Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital. *Am J Infect Control* 2004; 32: 342-344.
  26. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 22-29.
  27. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, et al. Risk factors for the acquisition of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nation wide study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 874-879.
  28. Baran G, Erbay A, Bodur H, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 16-21.
  29. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 224-228.
  30. 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: 204-211.

- 
- 2. EKMUD (*Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği*) Kongresi'nde sunulmuştur. (29 Nisan-03 Mayıs 2008, Ankara)
-