

Two Important Risk Factors in Imipenem Resistant *Acinetobacter* spp. Infection: Hemodialysis and Hypoalbuminemia

İmipenem Dirençli *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonunda İki Önemli Risk Faktörü: Hemodiyaliz ve Hipoalbuminemi

 Merve Sefa SAYAR¹,  Fatma Aybala Altay²,  İrfan Şencan²

1-TC SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2-TC SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

ABSTRACT

Objectives: It is aimed to evaluated factors affecting the development of resistance to imipenem resistant *Acinetobacter* spp. infections with this study.

Materials and methods: This study was conducted retrospectively on outpatients treated in the main intensive units of the Diseases and Clinical Microbiology Department of Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital between January 1st, 2008 and December 31st, 2011. The data of the patients, infection control committee follow-up forms, laboratory data in the hospital follow-up system and epicrisis were used in the analysis.

Results: 248 patients were included in this study (mean age: 65.1±17.8, 60.9% males). 80.4% of the patients had a comorbid factor (diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, malignancy, neurological disorder). Investigating the effects of other antimicrobials, strains with aminoglycoside resistance were statistically significant [p: 0.005]. Dialysis and albumin value <3 g/dl were found to be risk factors [p <0.05]. We also found that the rate of imipenem resistance increased by 3.8 fold and by 2.3 fold when albumin level was below 3.

Conclusion: The factors of imipenem resistance were investigated in patients with *Acinetobacter* species in the intensive care unit and in those who developed the infection at the hospital, and early diagnosis of those at risk was found to have great importance in terms of prognosis and mortality. Besides central venous catheter, dialysis and the presence of hypoalbuminemia were found to affect the development of imipenem resistance.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, imipenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında direnç gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz ana yoğun bakım ünitelerinde yatarak takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu incelemede, *Acinetobacter* spp. 'ne bağlı hastane enfeksiyonu gelişen hastaların bilgileri, enfeksiyon kontrol komitesi takip formları, hastane takip sistemindeki laboratuvar verileri ve epikriz bilgilerinden yararlanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 248 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 65.1±17.8 (n:248) ve % 61'i erkek olarak saptanmıştır. Hastaların %80,4'ünde eşlik eden komorbid bir faktör (Diyabetes Mellitus, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Konjestif Kalp Yetmezliği, Malignite, Nörolojik bozukluk) bulunmaktadır. İmipenem direncinin gelişiminde diğer antimikrobisiderin etkisi incelendiğinde; aminoglikozid direncinin varlığının risk faktörü olduğu görülmüştür [p:0,005]. Diyalize giren ve albümin değeri <3 g/dl olan hastaların imipenem direncinde bu faktörlerin birer risk faktörü olduğu bulgusuna ulaşılmıştır [p<0,05]. İmipenem direnci gelişimindeki risk faktörlerine yapılan çok değişkenli analizlerde diğer faktörler kontrol edildiğinde; diyalize girmiş olmanın imipenem direnci tahmini rölatif riskini 3.8 kat artırdığı ve albümin düzeyinin 3'ün altında olmasının ise imipenem direnci tahmini rölatif riskini 2.3 kat artırmakta olduğu ortaya konulmuştur.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* spp. ile hastane enfeksiyonu gelişmiş hastalarda, imipenem direnci varlığını etkileyen faktörlerin bilinmesinin ve imipenem direnci gelişimi açısından riskli hastaların erken tanınmasının prognoz ve mortalite açısından büyük önem taşıdığı görülmüştür. Hastalardaki santral venöz kateter varlığı, öncesinde antibiyotik kullanımı gibi durumların varlığının yanı sıra; diyaliz uygulanmış olması ve hipoalbuminemi direnç gelişiminde etkili olan faktörler olarak tespit edilmiştir.

Key Words:

Acinetobacter,
Antibiotic resistance,
Risk factors

Anahtar Kelimeler:

Acinetobacter,
Antibiyotik direnci,
Risk faktörleri

GİRİŞ

Son 20 yıl içinde sağlık bakımı, enfeksiyon kontrol uygulamaları, antimikrobiyal kullanımı ve bakteriyel direnç paternlerinde değişiklikler görülmüştür; bu durum gram negatif mikroorganizmalara bağlı hastane

ilişkili enfeksiyon sıklığını da etkilemektedir (1). *Acinetobacter baumannii* suşları yoğun bakımlarda salgınlara sebep olan; önemli bir nozokomiyal patojendir (2). Sıklıkla çoğul direnç gösteren bakteri; ventilatör ilişkili pnömoni, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, kan

Received: 13.10.2019

Accepted: 08.11.2019

Correspondence: Merve Sefa SAYAR, TC. SBÜ. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre EDREMİT/VAN **E-mail:** drmervefefasayar@yahoo.com **Phone:** +90(432) 444 99 65

Cite this article as: Sayar MS, Altay FA, Şencan İ. Two Important Risk Factors in Imipenem Resistant *Acinetobacter* spp. Infection: Hemodialysis and Hypoalbuminemia. Phnx Med J. 2020;2(1):25-34.

dolaşımı enfeksiyonları gibi birçok tabloyla hastane ortamında klinisyenin karşısına çıkmaktadır (3). Aminoglikozidler, kinolonlar ve karbapenemlerin bulunduğu çoğu antimikrobiyale karşı gelişen yüksek direnç oranları, son yıllarda bu bakterinin etken olduğu enfeksiyonlarda ciddi anlamda tedavi sorunlarına yol açarak, olası *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastalarda, ampirik tedavi tercihlerini önemli ölçüde etkilemektedir (4). *Acinetobacter spp.* izole edilen hastaların özelliklerinden dolayı; kolonizasyonu enfeksiyondan ayırt etmek zordur (5). Epidemik *A. baumannii* enfeksiyonlarında yüksek 'Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II' skoru, prematürelilik, cerrahi girişim, üriner ve santral venöz kateter, mekanik ventilasyon ve süresi, öncesinde antimikrobiyal kullanımı (karbapenem, florokinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozid), kan ürünleri kullanımı, kontamine parenteral solüsyon kullanımı, enteral beslenme, hastanede yatış süresi, birimdeki yoğun iş yükü, birimde enfekte veya kolonize hasta yoğunluğunun fazla olması risk faktörleri olarak bilinmektedir (6). Çalışmamızda 2008-2011 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter spp.*'lerinin etken olduğu hastane kökenli enfeksiyonlar irdelenerek; *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu gelişen hastalar retrospektif olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında tedaviyi optimize etmek ve direnç gelişiminde etkili olan risk faktörlerini tanımlamak amacıyla; hastanemizde gelişen imipenem dirençli *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarındaki risk faktörleri çalışmamızda irdelenmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Acinetobacter spp.'e bağlı gelişen hastane enfeksiyonlarındaki imipenem direnci ve risk faktörlerini incelemeyi amaçladığımız bu çalışma, 1 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında, 807 yataklı hastanemizin ana yoğun bakım ünitelerinde (anestezi, dahiliye, nöroloji, kalp-damar cerrahi ve cerrahi yoğun bakım) 48 saatten uzun süre yatarak takip edilen 18 yaş üstü hastalarda retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Bu çalışmanın T.C. S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (Karar tarihi: 07.01.2019, Karar sayısı: 58/17). Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri enfeksiyon kontrol komitesi takip formları, hastane takip sistemindeki laboratuvar verileri ve epikriz bilgilerinden yararlanılarak elde edilmiştir. Hastaların kültür üremeleri mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları laboratuvarlarında çalışılmıştır. Kan kültürleri için Bactec 9120 (Becton Dickinson, ABD) ve Bact-Alert 3D (BioMerieux, Fransa) otomatize kan kültür sistemleri kullanılmış olup; diğer kültürler geleneksel yöntemlerle koyun kanlı agara ve 'eosine-metilen blue' (EMB) agara ekim yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları için Müeller-Hinton agarda (Salubris, Türkiye) Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarını bildirirken;

o yıla ait CLSI kriterleri gözetilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları gruplandırılırken orta duyarlı olan mikroorganizmalar dirençli olarak değerlendirilmiştir.

Hastane enfeksiyonu tanısında; CDC'nin 2008 ve 2011 yıllarında önerdiği hastane enfeksiyonları tanımları kullanıldı. Araştırmamızın yapıldığı tarihler arasında *Acinetobacter spp.*'ne etken olduğu hastane enfeksiyonlarının tanısı konularak; antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya kabul edildi. Hastane enfeksiyonu tanısı enfeksiyon kontrol hemşireleri ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından konuldu. Her bir hastanın demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, enfeksiyon gelişimini kolaylaştırabilecek invaziv girişimleri, üreyen mikroorganizma ve mikroorganizmanın duyarlılık profilleri kaydedildi. Üremelerin tamamında kolistin ve tigesiklin duyarlılığı test edilemedi. Çünkü çalışma başlangıcında kolistin ve tigesiklin *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarının tedavisinde yeni kullanıma girdi ve pratikte de direnç oranları düşük olduğu için antimikrobiyal duyarlılık testleri kullanılmamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen *Acinetobacter* suşları imipenem direncine göre; imipenem duyarlı *Acinetobacter spp.* ve imipenem dirençli *Acinetobacter spp.* şeklinde iki gruba ayrılarak istatistikî analizler bu gruplar üzerinden yapıldı.

İstatistikî Analizler

Tanımlayıcı ve ileri analizler SPSS, Open Epi ve Excel programları kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal ve yüzde dağılımları, olası risk faktörlerini değerlendirmek için %95 Güven aralığı, %5 hata payı, tahmini rölatif risk (OR) hesaplamaları kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi, ortalamalar arası farkın değerlendirilmesinde ortalamalar arası farkın anlamlılık testi (normal dağılım gösteren verilerde: independent student t-testi ve normal dağılım göstermeyen verilerde: Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir. Lojistik regresyon için model oluşturulmuş ve modele ilk analizlerde direnç gelişimi açısından riskli bulunan faktörler ve istatistiksel anlamlılık düzeyi %20'nin altında olanlar dahil edilmiştir. Daha sonra bu faktörler "back ward wald" yöntemiyle elenerek en son model oluşturulmuştur.

BULGULAR

Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde 1 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında toplam 297 hasta hastane kökenli *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu tanısı almıştır. *Acinetobacter spp.* kolonizasyonu kabul edilen ve yalnızca enfekte yabancı cismin uzaklaştırılması dışında antimikrobiyal tedavi uygulanmayan beş hasta, ayrıca kültür tekrarında *Acinetobacter spp.* üremesi devam eden 44 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Antibiyoterapi uygulanan 248 hasta çalışma kapsamına alınmış olup; istatistikî analizler bu hastalar üzerinden yapılmıştır. Çalışma süresince 248 hastanın *Acinetobacter spp.*'ne bağlı hastane enfeksiyonu

Tablo 1: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Özellikler	(n=248)	
	n	%
Yaş		
Ortalama±SS	65.1±17.8	
Ortanca (Min-Max)	68 (16-98)	
Cinsiyet (Erkek)	151	60.9
Herhangi bir komorbidite varlığı	185	80.4
DM^Y varlığı	66	29.2
KOAH^Y varlığı	58	25.8
KKY^Y varlığı	73	32.6
Malignite varlığı	51	22.2
Nörolojik bozukluk varlığı	88	38.1
Son 1 ayda hastanede yatış öyküsü	50	21.9
Yakın zamanda cerrahi öyküsü	115	48.5
İlk tanısı		
Nörolojik bozukluk	65	26.3
Travma	51	20.6
Solunum	52	21.1
Cerrahi	17	6.9
Genel Durum Bozukluğu	18	7.3
Diğer	44	17.8
Hastanede yatış yapılan yoğun bakım servisi		
Nöroloji	38	15.3
Beyin Cerrahi	43	17.3
Dahiliye	46	18.5
Cerrahi	33	13.3
Anestezi	68	27.4
KDC ^Y	20	8.1
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)		
Ortalama±SS	65.7±65.1	
Ortanca (Min-Max)	40 (5-356)	
TPN^Y kullanımı	212	85.8
Arteriyel katater varlığı	97	39.8
Periferik damar yolu açılması	241	97.2
İdrar sondası varlığı	232	97.5
İdrar sondası süresi (gün)		
Ortalama±SS	63.9±62.9	
Ortanca (Min-Max)	40 (2-297)	
Gastro/Kolostomi Varlığı	67	27.2
Gastro/Kolostomi Süresi (gün)		
Ortalama±SS	194.7±578.2	
Ortanca (Min-Max)	76 (6-3650)	
Gastro/Kolostomi Süresi (gün)**		
Ortalama±SS	87.0±68.5	
Ortanca (Min-Max)	74.5 (6-281)	

Tablo 1 (Devam): Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Mekanik ventilasyon varlığı	225	91.5
Mekanik ventilasyon süresi (gün)		
Ortalama±SS	59.0±67.2	
Ortanca (Min-Max)	33.5 (1-355)	
SVK^Y varlığı	196	83.8
SVK^Y Bölgesi (Üst)	149	77.6
SVK^Y Süresi (gün)		
Ortalama±SS	53.7±60.2	
Ortanca (Min-Max)	36.5 (1-356)	
Hastane enfeksiyonu tanısı		
VIP ^Y	103	41.5
Pnömoni ve Diğer Sol. Yolu Enf.	46	18.5
İYE ^Y	2	0.8
ÜSİKAT ^Y	39	15.7
Bakteriyemi	15	6.0
Yüzeyel CAİ ^Y	10	4.0
Derin CAİ ^Y	20	8.1
Cilt enfeksiyonu	7	2.8
SVK KDI ^Y	6	2.4
Albumin değeri (g/dL)		
Ortalama±SS	2.8±0.5	
Ortanca (Min-Max)	2.8 (1.3-4.1)	
Albumin<3 olması	153	62.4
Diyalize girmiş olma	53	21.5
Trakeostomi açılmış olması	144	58.1
Kan transfüzyonu yapılmış olması	193	78.1

*Mann Whitney U test

**Uç değerler çıkarıldığında (2555,3650)

¥DM: Diyabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KDC: Kalp-Damar Cerrahi, TPN: Total Parenteral Nutrisyon, SVK: Santral Venöz Kateter, VIP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, ÜSİKAT: Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, CAİ: Cerrahi Alan Enfeksiyonu, SVK-KDI: Santral Venöz Kateter İlişkili J;KAN Dolaşımı Enfeksiyonu.

Tablo 2: Yoğun bakıma yatış öncesi antibiyotik kullanımı ve diğer antibiyotiklere direncin varlığının etkisi

Risk Faktörleri	İmipenem Dirençli <i>Acinetobacter spp.</i>		İmipenem duyarlı <i>Acinetobacter spp.</i>		p	OR (%95 GA)
	(n=209)		(n=39)			
	n	%	n	%		
Antibiyotik kullanım öyküsü	120	60.3	16	42.1	0.038	2.1 (1.1-4.2)
Diğer antibiyotik direnci varlığı						
Aminoglikozid	191	91.4	29	74.4	0.005*	3.7 (1.6-8.7)
3./4. Kuşak Sefalosporin	204	98.1	33	89.2	0.020*	6.2 (1.5-25.9)
Kinolon	202	97.6	30	88.2	0.025*	5.4 (1.4-21.2)
Beta laktamaz inhibitörü	203	99.5	35	92.1	0.013*	17.4 (1.8-172.1)
Kolistin	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	41	29.9	4	21.1	0.424	1.6 (0.5-5.1)

*Fischer kesin kare testi

tedavisi aldığı saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 65.1±17.8 (n:248) ve %61 erkek cinsiyette idi. Hastaların %80,4'ünde eşlik eden komorbid bir faktör (Diyabetes Mellitus, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Konjestif Kalp Yetmezliği, Malignite, Nörolojik bozukluk) bulunmaktaydı (Tablo-1). Hastaların %41,5'inin ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanısı aldığı saptandı. Çalışmadaki hastaların %15,7'sinde imipenem duyarlı *Acinetobacter* enfeksiyonu ve %84,3'ünde imipenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu geliştiği saptandı. İmipenem direncinin gelişiminde diğer antimikrobialerin etkisi incelendiğinde; aminoglikozid direncine sahip olmanın *Acinetobacter spp.*'de imipenem direnci varlığı için anlamlı bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Tablo-2), (p:0,005). Hastalardan elde edilen *Acinetobacter spp.*'lerinin en sık derin trakeal aspirat örneklerinde (DTA) ürettiği; ayrıca DTA örneklerindeki *Acinetobacter spp.*'lerin %55 'inin imipenem dirençli ve %59' unun imipenem duyarlı olduğu saptanmıştır. Üreme bölgeleri ile direnç arasındaki ilişki irdelendiğinde istatistiki olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (p>0,05). Hastaların hastaneye yatış tanıları, invaziv işlemler, TPN uygulaması, kan transfüzyonu ve yatış süreleri ile imipenem direnci arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bu faktörler ile imipenem direnci gelişimi arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Tablo-3); ancak diyalize girmiş olmanın ve albümin değeri <3 g/dl olmasının imipenem direnci gelişiminde birer risk faktörü olduğu saptanmıştır (Tablo-3), (p<0,05). Hastaların aldıkları enfeksiyon tanıları ve kültür örneklerinin türü ile imipenem direnci gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). İmipenem direnci gelişimindeki risk faktörlerini irdelemek amaçlı yapılan çok değişkenli analizlerde; diyalize girmiş olmanın imipenem direnci tahmini rölatif riskini 3.8 kat ve albümin düzeyinin 3'ün altında olmasının imipenem direnci tahmini rölatif riskini 2.3 kat artırmakta olduğu saptanmıştır (Tablo-4).

TARTIŞMA

A.baumannii non-fermenter, oksidaz negatif ve hareketsiz bir bakteridir, ayrıca hasta odalarının duvarları, anestezi ve ventilatör cihazları gibi cansız ortamlarda yaşayabilen; ciddi ve giderek artan sıklıkla kliniklerde görülen nozokomiyal bir patojen olup; insan florasında %25 oranında kolonize olmaktadır (7-9). Koltuk altı, kasık bölgesi, parmak araları gibi nemli bölgelerin florasında bulunan *Acinetobacter spp.*'ler; bu mikroorganizma ile enfekte hastalarda orofarinks, solunum sekresyonları ve ciltte de kolonize olmaktadır (8,10,11). *Acinetobacter spp.* hastalarda ve çevrede kolonize olma yeteneğinden dolayı gram negatiflerin metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'u, üriner ve santral venöz kateterler gibi hastanede kullanılan aletleri kolonize edebilmesi nedeniyle de gram negatif bakterilerin koagülaz negatif stafilokoku olarak değerlendirilebilmektedir (8,12). Vincent ve ark.'nın 2009 yılında yoğun bakım enfeksiyonlarını

değerlendirdikleri çalışmalarında; 13.796 hastanın 7.087'sinin enfekte olduğunu, hastaların %62'sinde gram negatif üreme bulunduğunu; ayrıca bu mikroorganizmaların %8,8'inin *Acinetobacter spp.* olduğunu belirtmişlerdir (13). Meriç ve ark.'nın Türkiye'de yoğun bakım enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında %26,8 ile *Acinetobacter* türleri en sık ikinci etken olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Acinetobacter türlerinin beta laktamları degrade eden enzimler, aminoglikozidleri modifiye eden enzimler, kinolonların bağlanma bölgelerindeki değişiklikler, çeşitli efluks mekanizmaları ve dış membran proteinlerindeki değişiklikler gibi çeşitli direnç mekanizmalarına sahip olması ile çevrede uzun süre yaşayabilmesi ve hemen hemen her türlü ortamda canlılığını sürdürebilme özellikleri birleşince tedavisi giderek zorlaşmaktadır (15). Çalışmamızda dikkat çektiğimiz *Acinetobacter* suşlarındaki karbapenem direncinin irdelendiği bir çalışmada; ABD'da 2002-2008 yılları arasında *A.baumannii* suşlarında çok ilaca direncin 2000 yılında %20,6 iken 2008 yılında %49,2'ye yükseldiği görülmüştür (16). Ülkemizde İskender ve ark.'nın 2000-2004 yılları arasında yaptıkları çalışmada karbapenem (imipenem-meropenem) duyarlılığını %84-86 saptamışlardır (17). Ülkemizde yoğun antibiyotik kullanımı ve uygunsuz tedavi seçimleri gibi faktörlerin etkisi ile direnç oranları yıllar itibarıyla artış göstermiş olup; Balcı ve ark. 2005-2007 arasındaki dönemi değerlendirdikleri çalışmalarında karbapenem (meropenem-imipenem) %37-%51, siprofloksasin %18 ve amikasin %34 duyarlı bulmuşlardır (18). Ülkemiz surveyans sistemi UHESA'nın 2017 verilerine göre ise; sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda karbapenem dirençli *A.baumannii* sıklığı Türkiye genelinde genel ortalamasının %70,46 ve sağlık bakanlığı eğitim ve araştırma hastanelerinde genel ortalamasının ise %77,12 olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz *Acinetobacter* suşlarının imipenem direnci %84,3 saptanmıştır. Hastanemiz bulunduğu bölge itibari ile yüksek riskli hastaların takip edildiği üçüncü basamak bir merkez olması nedeni ile çalışmamızda bulunan hastaların imipenem direncinin o yıllarda dahi yüksek olduğu görülmektedir.

Dirençli bakteri enfeksiyonları hastanede ve yoğun bakımda yatış süresinin uzamasına yol açmakta olup, ayrıca tanı amaçlı girişimler ve tedavi maliyetine bağlı olarak ciddi bir ekonomik yük oluşturur; uzamış hastane yatışı antibiyotik dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişiminin de kolaylaşmasına sebep olmaktadır (20). İmipenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonları dirençli patojenler arasında tedavisi en zor patojenlerden biri olup; imipenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların çoğu kritik hastalığa sahip, üriner kateter, santral venöz kateter ve endotrakeal tüp gibi invaziv işlemlere tabi tutulan hastalardır (21). Fukuta ve ark.'nın kanser hastalarında yaptıkları çalışmalarında Multi-drug resistance (MDR) *A.baumannii* kazanımının hematolojik malignitesi olma, diyaliz ihtiyacı, hastanın elektif cerrahi dışı

Tablo 3: İmipenem dirençli ve İmipenem duyarlı *Acinetobacter spp.* için tek değişkenli risk faktörleri analizi

Risk Faktörleri	İmipenem Dirençli <i>Acinetobacter spp.</i> (n=209)		İmipenem duyarlı <i>Acinetobacter spp.</i> (n=39)		p	OR (%95 GA)
	n	%	n	%		
Yaş						
Ortalama±SS	65.0±18.4		65.7±14.4		0.787	
Ortanca (Min-Max)	68 (16-98)		69 (29-88)			
Cinsiyet (Erkek)	130	62.2	21	53.8	0.326	1.4 (0.7-2.8)
Herhangi bir komorbidite varlığı	154	79.8	31	83.8	0.575	0.8 (0.3-2.0)
DM varlığı	56	29.6	10	27.0	0.750	1.1 (0.5-2.5)
KOAH varlığı	49	26.1	9	24.3	0.825	1.1 (0.5-2.5)
KKY varlığı	61	32.6	12	32.4	0.982	1.0 (0.5-2.1)
Malignite varlığı	42	21.8	9	24.3	0.731	0.9 (0.4-2.0)
Nörolojik bozukluk varlığı	72	37.1	16	43.2	0.482	0.8 (0.4-1.6)
Son 1 ayda hastanede yatış öyküsü	43	22.5	7	18.9	0.629	1.3 (0.5-3.0)
Yakın zamanda cerrahi öyküsü	102	51.3	13	34.2	0.054	2.0 (1.0-4.2)
İlk tanısı						
Nörolojik bozukluk	55	26.4	10	25.6	0.853	-
Travma	42	20.2	9	23.1		
Solunum	43	20.7	9	23.1		
Cerrahi	16	7.7	1	2.6		
Genel Durum Bozukluğu	16	7.7	2	5.1		
Diğer	36	17.3	8	20.5		
Hastanede yatış yapılan yoğun bakım servisi						
Nöroloji	30	14.4	8	20.5	0.150	-
Beyin Cerrahi	39	18.7	4	10.3		
Dahiliye	37	17.7	9	23.1		
Cerrahi	31	14.8	2	5.1		
Anestezi	58	27.8	10	25.6		
KDC	14	6.7	6	15.4		
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)						
Ortalama±SS	68.3±65.6		52.2±61.2		0,104*	
Ortanca (Min-Max)	44 (5-356)		38 (8-356)			
TPN kullanımı	179	86.1	33	84.6	0.813	1.1 (0.4-2.9)
Arteriyel katater varlığı	83	40.5	14	35.9	0.591	1.2 (0.6-2.5)
Periferik damar yolu açılması	203	97.1	38	97.4	1.000*	0.9 (0.1-7.6)
İdrar sondası varlığı	198	97.1	34	100.0	0.598*	-
İdrar sondası süresi (gün)						
Ortalama±SS	66.0±64.4		51.6±52.6		0,303*	
Ortanca (Min-Max)	43 (2-297)		34 (3-260)			
Gastro/Kolostomi Varlığı	60	29.0	7	17.9	0.156	1.9 (0.8-4.5)
Gastro/Kolostomi Süresi (gün)						
Ortalama±SS	134.5±355.0		696.2±1450.5		0.632	
Ortanca (Min-Max)	76 (6-2555)		107.5 (11-3650)			
Gastro/Kolostomi Süresi (gün)**						
Ortalama±SS	85.1±64.2		105.4±111.2		0.931*	
Ortanca (Min-Max)	76 (6-281)		73 (11-281)			
Mekanik ventilasyon varlığı	191	91.8	34	89.5	0.543*	1.3 (0.4-4.2)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)						
Ortalama±SS	61.1±67.9		47.6±63.0		0,374*	
Ortanca (Min-Max)	33.5 (1-355)		34.5 (1-355)			
YB-Üreme Süresi (gün)						
Ortalama±SS	29.1±31.3		22.1±24.2		0.103*	-
Ortanca (Min-Max)	17 (0-198)		14 (4-115)			

Tablo 3 (Devam): İmipenem dirençli ve İmipenem duyarlı *Acinetobacter spp.* için tek değişkenli risk faktörleri analizi

Hastaneye Başvuru-YB Yatış Süresi (gün)					
Ortalama±SS	3.2±4.3	4.3±6.3	0.607*	-	
Ortanca (Min-Max)	1 (0-22)	1 (0-24)			
Hastaneye Başvuru-Üreme Süresi (gün)					
Ortalama±SS	32.2±31.3	26.4±25.1	0.183*	-	
Ortanca (Min-Max)	22 (2-201)	19 (4-116)			
SVK varlığı	164 83.7	32 84.2	0.935	1.0 (0.4-2.5)	
SVK Bölgesi (Üst)	125 77.6	24 77.4	0.978	1.0 (0.4-2.5)	
SVK Süresi (gün)					
Ortalama±SS	55.0±59.2	46.5±66.4	0,228*		
Ortanca (Min-Max)	38 (1-356)	34 (3-260)			
Hastane enfeksiyonu tanısı					
VIP	84 40.2	19 48.7	-	-	
Pnömoni ve Diğer Sol. Yolu Enf.	39 18.7	7 17.9			
İYE	1 0.5	1 2.6			
ÜSİKAT	34 16.3	5 12.8			
Bakteriyemi	11 5.3	4 10.3			
Yüzeyel CAİ	10 4.8	- -			
Derin CAİ	17 8.1	3 7.7			
Cilt enfeksiyonu	7 3.3	- -			
SVK KDİ	6 2.9	- -			
Albumin değeri (g/dL)					
Ortalama±SS	3.1±0.4	2.8±0.5	0.021		
Ortanca (Min-Max)	2.8 (1.3-4.1)	3.0 (2.2-4.1)			
Albumin<3 olması	135 65.2	18 47.4	0.037	2.1 (1.04-4.18)	
Diyalize girmiş olma	50 24.0	3 7.7	0.022	3.8 (1.1-12.9)	
Trakeostomi açılmış olması	125 59.8	19 48.7	0.198	1.6 (0.8-3.1)	
Kan transfüzyonu yapılmış olması	163 78.4	30 76.9	0.841	1.1 (0.5-2.5)	

*Mann Whitney U test

**Uç değerler (2555,3650) çıkarıldığında

Tablo 4: İmipenem dirençli *Acinetobacter spp.* için çok değişkenli risk faktörleri analizi

Risk faktörleri	OR	%95 GA	p
Diyalize girmiş olma	3.8	1.1-12.9	0.036
Albümin düzeyi < 3g/dL	2.3	1.1-4.7	0.022
Yakın zamanda cerrahi öyküsü	1.9	0.9-4.0	0.087
Son 1 ayda antibiyotik kullanma	1.3	0.3-4.9	0.720

nedenlerle kabul edilmesi, başka sağlık merkezinden transfer olmuş olması, 1 haftadan uzun yoğun bakım ünitesinde kalma, mekanik ventilasyon, vasopressör kullanımı, tüp besleme, transfüzyon ve öncesinde antimikrobiyal kullanımını istatistiki olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (22). Baran ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmalarında ise; hastaların %53,7'si yoğun bakımlarda bulunup; hastaneye yatıştan ortalama 20.8 gün sonra imipenem dirençli *A.baumannii* üremesi olduğu görülmüştür (21). Çalışmada İmipenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının ise servislerden ziyade yoğun bakım ünitelerinde olduğu görülmüştür (%65,2). Yapılan çok değişkenli analizlerde *A.baumannii* üremesi olana dek hastanede yatışın süresi, öncesinde antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım ünitesinde kalış diğer faktörlerden bağımsız bir şekilde imipenem direnci ile

ilişkili bulunmuştur (21). Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu hastane enfeksiyonlarında; hastanın yoğun bakım takibi süresince hemodiyalize girmiş olması ve albümin değerinin <3 g/dL olmasının imipenem direnci gelişiminde bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Hipoalbuminemi geleneksel olarak karaciğer yetmezliği, malnutrisyon ya da protein kayıplı enteropati gibi kronik durumlarla ilişkili olarak görülmektedir (23). Geriatrik hastalarda farklı parametreler nutrisyonel durumu değerlendirmede kullanılabilirken; serum albümin düzeyi sık kullanılan parametreler arasında yer almaktadır (10). Ancak kritik hastalarda yapılan çalışmaların görüşü; plazma albümin düzeyinin bu popülasyonda bir nutrisyonel durum belirteçinden ziyade negatif akut faz patolojileri

işaretçisi olmasından dolayı inflamatuvar bir indikatör olduğu yönündedir (23,24). Hipoalbüminemik hastalar mortalite ve morbiditesi olan kanser, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, konjestif kalp yetmezliği ve miyokardiyal enfarkt gibi ana nedenlerle hastaneye kabul edilirler (25). Geriatrik yoğun bakım hastalarında albümin düzeyinin nutrisyon dışında enfeksiyon epizodları arasındaki ilişkisini inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır (10). Septik hastalarda hipoalbüminemi analiz eden bir çalışmada APACHE II skoru ve hipoalbüminemi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır; serum albümin düzeyi <2.9 g/dL olan hastaların 28 günlük yaşam oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (26). Yıldız ve ark.'nın çalışmaları hipoalbüminemi (albümin<3.2 g/dL) olan hastalarda daha fazla mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon olduğunu saptamışlardır (10). Viasus ve ark.'nın toplum kökenli pnömoni ile hipoalbüminemi arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmalarında; hastaneye kabulünde albümin düzeyi düşük olan hastaların komplikasyon (bakteriyemi, septik şok, ampiyem, akut kardiyal durumlar yada nozokomiyal enfeksiyon gibi) riskinin önemli ölçüde daha fazla olduğunu saptamışlardır (25). Ciddi sepsis ve septik şok tabloları ile takip edilen toplum kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının irdelendiği bir çalışmada hipoalbüminemi global mortalite ile ilişkili bir risk faktörü olarak saptanmıştır (Risk oranı, 0.33; 95% CI, 0.15–0.76) (27). Sullivan ve ark.'ı vulvar kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında; preoperatif hipoalbümineminin vulvar kanser hastalarında major postoperatif yara komplikasyonları (derin cerrahi alan enfeksiyonu, organ boşluk cerrahi alan enfeksiyonu, yara ayrılması veya greft/flep yetersizliği) ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (28). *Acinetobacter spp.*'lerinde imipenem direnci gelişiminin etkileyen faktörleri irdelediğimiz çalışmamızda; çok değişkenli analizlerde; albümin düzeyinin 3 g/dL'ün altında olmasının imipenem direnci tahmini rölatif riskini 2.3 kat artırmakta olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler göz önüne alındığında; hipoalbümineminin enfeksiyon ve bakteriyel direnç gelişimine etkisinin açıklanmasında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastaları MDR organizmalarla sağlık ilişkili enfeksiyonların gelişimi ve kolonizasyonu açısından savunmasızdırlar; çünkü bu hasta grubu immunsupresyon, invaziv cihazlarla temas, diğer hastalarla ve sağlık çalışanları ile sık temas ve sık hospitalizasyon gibi multipl risklere sahiptirler (29). MRSA ve Vankomisin Dirençli *Enterokok* (VRE) kolonizasyonu ile ilgili diyaliz hastalarında birçok çalışma bulunurken; MDR gram negatiflerin kolonizasyonu ile ilgili yeterli çalışma yoktur (30). Örneğin Pop-Vicas ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarındaki çalışmalarında; bu hasta grubunda MDR gram negatiflerin kolonizasyon oranını %16 olarak saptamışlardır (31). Su ve ark.'nın MDR organizmalar ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmalarında; spesifik

patojenlere göre yaptıkları alt-grup analizlerinde glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile MRSA, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Acinetobacter spp.* de kaba MDR oranının arttığını saptamışlardır (32). Vasudevan ve ark.'nın kritik hastalarda MDR gram negatif basil enfeksiyonu gelişiminde; diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olan hastaların yoğun bakım ünitesinde dirençli gram negatif bakterileri edinme ihtimalinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (33). Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında imipenem direnci gelişiminde hastanın yoğun bakım takibinde diyalize girmiş olmasının imipenem direnci tahmini rölatif riskini 3.8 kat artırmakta olduğunu saptamış bulunuyoruz. Bu durum yoğun bakım takibinde hastaların diyalize giriyor olmasının dirençli enfeksiyonlara daha açık hale gelmesine sebep olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir.

Acinetobacter türlerine karşı ilaç direnci yıllar içinde hızla gelişmiş ve günümüzde karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörleri (ampisilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktam) dahil birçok antibiyotik etkisiz hale gelmiştir; yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlı olan kolistinin çok ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerine etkili olduğu ortaya konulmuştur (34,35). Antibiyotiklere direnç söz konusu olan MDR ya da pan-drug resistance (PDR) *A.baumannii* ile savaşta, kolistin / imipenem, kolistin/meropenem, kolistin / rifampisin, kolistin/tigesiklin, kolistin/sulbaktam, kolistin/teikoplanin ve imipenem/sulbaktam dahil kombinasyon tedavilerini kapsayan çalışmalar bulunmaktadır (36). Extreme drug resistance (XDR) suşların monoterapisindeki kısıtlılıkların ve PDR suşların ortaya çıkması dikkate alındığında; yeni direncin ortaya çıkmasını önlemek ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için potansiyel bir seçenek olarak kombinasyon tedavileri ileri sürülmüştür (37). Ancak özellikle gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda kombinasyon rejimlerinin in vivo direncin ortaya çıkmasını azaltabildiğini destekleyen çok az çalışma bulunmaktadır (37). Yunanistan da 93 XDR *A.baumannii*'ye bağlı ventilatör ilişkili pnömoninin irdelendiği çalışmada; kombinasyon tedavisi uygulanan grup ile monoterapi uygulanan grup arasında 28 günlük mortalite oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (27.6% vs. 30.9%,p:0.751) (38). Hastane enfeksiyonlarında *Acinetobacter spp.* insidansını azaltmak ve dirençli suşlar ile enfeksiyon gelişimini önlenmesinde mevcut tedavi rejimleri ile ilgili sonuçlar göz önüne alındığında; hastaneyi ve hastaları yöneten personelin eğitimi ve rehberleri takip edip uyumu gerçekleştirmek amacıyla ellerinden geleni en iyi şekilde yapması sağlanmalıdır. Ayrıca;

- Hastalar ya da hasta ve medikal personel arasında çapraz enfeksiyondan kaçınmak için düzenli tespit ve bakteriyel kültür ile hastaneye yatışların iyileştirilmesi
- Girişimsel işlemlerin eğer mümkünse diğer seçeneklerle değiştirilmesi; hastaların eksojen

enfeksiyonlardan korunması için girişimsel işlemlerde doktor ve hemşirelerin dezenfeksiyon rejimlerine katı bir şekilde uymalarının sağlanması

- c) Endojen mikroorganizmalar ile gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonları önleyebilmek için kritik hastalarda gerekli incelemelerin mümkün olduğu kadar erken yapılarak immun sistemlerinde yapılabilecek iyileştirmelerin sağlanması
- d) Enfekte hastalar için, ilaca dirençli suşların oluşumunu geciktirmek ve bu suşların yayılmasını ve yaygınlığını kontrol etmek için klinik duruma göre rasyonel antibiyotik uygulaması sağlanmalıdır (8).

Kısıtlılıklar

Çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve çalışmanın yapıldığı dönemde henüz XDR *Acinetobacter* suşlarının saptanmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak ifade edilebilir. Yine de karbapenem direncini belirlemede iki önemli faktörü

ortaya çıkarmış olması açısından çalışmanın faydalı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamızda *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında imipenem direncini etkileyen faktörler irdelenmiş olup; hipoalbuminemi ve diyalize girmiş olmanın *Acinetobacter spp.*'ne bağlı hastane enfeksiyonlarında imipenem direnci gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde dirençli *Acinetobacter spp.* ile ilgili risk faktörü olarak hemodiyaliz ve hipoalbuminemi gösteren çok az sayıda çalışma mevcut olup bizim verilerimizin de katkı sağladığını düşünmekteyiz. Karbapenemlere karşı düzenli antimikrobiyal politikaları ve risk faktörleri bulunan hastalarda sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının direnç gelişimi ve yayılımını önlenmesinde etkili olduğu bilinirken; hipoalbuminemi olan ve diyalize giren hastalarda MDR gram negatif bakteri enfeksiyonu gelişimi hususunda daha dikkatli olunması gerekmekte olduğu görülmüştür.

ÇIKAR İLİŞKİSİ

Tüm yazarlar çıkar çatışması ve finansal ilinti olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- 1) Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41(6):848-54.
- 2) Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Kim TH, Chung JW, Woo JH et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 2004;48 (1): 224-28.
- 3) Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* As Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiological Features. Clin Microbiol Rev. 1996;9(2):148-65.
- 4) Özdem B, Gürel FÇ, Çelikkale N, Balıkcı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli Klinik Örneklerden 2007-2010 Yıllarında İzlenilen *Acinetobacter* Türlerinin Antibiyotik Direnç Profilleri. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 526-534.
- 5) Martin-Aspas A, Guerrero-Sanchez FM, Garcia-Colchero F, Rodriguez- Roca S, Antonio J, Gonzalez G. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: risk factors, clinical picture and mortality. Infection and Drug Resistance 2018;11 861-872.
- 6) Akalın H. Yoğun Bakım Ünitesinde Dirençli *Acinetobacter spp.* İnfeksiyonlarına Yaklaşım. In: Arman D, Vahaboğlu H (ed). Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2009:133-147.
- 7) Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2010;65(2):233-8.
- 8) Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri, Hastane İnfeksiyon Derg 1998,2(2):88-93.
- 9) Wu HG, Liu WS, Zhu M, Li XX. Research and analysis of 74 blood stream infection cases of *Acinetobacter baumannii* and drug resistance. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2018;22:1782-86.
- 10) Yıldız A, Yigit A, Benli AR. The impact of nutritional status and complete blood count parameters on clinical outcome in geriatric critically III patients. J Clin Med Res. 2018;10(7):588-592.
- 11) Romanelli RMC, Jesus LA, Clemente WT, Lima SSS, Rezende EM, Coutinho RL et al. Outbreak of resistant *Acinetobacter baumannii* – Measures and proposal for prevention and control. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2009;13(5):341-347.
- 12) Rello J, Diaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU? Intensive Care Med. 2003;29(3):350-1.
- 13) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9.
- 14) Meric M, Willke A, Caglayan C, Tokar K. Intensive Care Unit-Acquired Infections: Incidence, Risk Factors and Associated Mortality in a Turkish University Hospital. Jpn J Infect Dis.2005;58(5):297-302.
- 15) Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. Clin Infect Dis. 2010;51(1):79-84.
- 16) Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: Increase of Carbapenem-associated Multiclass resistance in the United States. Microb Drug Resist. 2010;16(3):209-15.
- 17) İskender S, Çaylan R, Sucu N, Aktoz Boz G, Köksal İ, Aydın K. *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Dört Yıllık Analizi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2006;10:161-65.
- 18) Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı. ANKEM Derg. 2010;24(1):28-33.
- 19) Hekimoğlu CH, Batır E. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2017.

- 20) Kollef MH. In adequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31:131-8. PMID: 11017862.
- 21) Baran G, Erbay A, Bodur H, Ongürü P, Akinci E, Balaban N et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J of Infect Dis*. 2008;12(1):16-21.
- 22) Fukuta Y, Muder RR, Agha ME, Clarke LG, Wagener MM, Hensler AM et al. Risk factors for acquisition of multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among cancer patients. *American Journal of Infection Control*.2013;41:1249-52.
- 23) Magnussen B, Gradel KO, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, Vinholt PJ et al. Association between Hypoalbuminaemia and Mortality in Patients with Community-Acquired Bacteraemia Is Primarily Related to Acute Disorders. *Plosone*. 2016.11(9):1-14.
- 24) Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(2):181-193.
- 25) Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A, Manresa F, Dorca J, Gudiol F et al. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*.2013;66:415-423.
- 26) Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016;33(12):687-694.
- 27) Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired blood stream infection with severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*.2010;25: 276–81. PMID:20149587.
- 28) Sullivan SA, Le LV, Liberty AL, Soper JT, Barber EL. Association between hypoalbuminemia and surgical site infection in vulvar cancers. *Gynecologic Oncology*.2016;142(3):435–9.
- 29) Barnes S, Permanente K, Concepcion D, Felizardo G, Moran J, Peters V et al. Guide to the Elimination of Infections in Hemodialysis, 2010. https://apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/7966d850-0c5a-48ae-9090-a1da00bcf988/File/APIC-Hemodialysis.pdf. Erişim Tarihi: 09.01.2018.
- 30) Calfee DP. Multidrug-Resistant Organisms With in the Dialysis Population: A Potentially Preventable Perfect Storm. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):3-5.
- 31) Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EMC. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients Who Require Chronic Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(3): 752–8.
- 32) Su G, Xu H, Riggi E, He Z, Lu L, Lindholm B et al. Association of Kidney Function with Infections by Multidrug-Resistant Organisms: An Electronic Medical Record Analysis. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2018;8(1):13372.
- 33) Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EG, Tambyah A. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients-prospective observational study. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:615.
- 34) Seyman D, Cengiz M, Özen N, Turhan Ö, Ramazanoğlu A, Yalçın AN. Çok ilaca Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında Kolistin Deneyimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 2010;14(3):367-72.
- 35) Xia J, Zhang D, Xu Y, Gong M, Zhou Y, Fang X. A retrospective analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-mediated nosocomial pneumonia and the in vitro therapeutic benefit of cefoperazone/sulbactam. *Int J Infect Dis*. 2014; Jun;23C:90-3. PMID:24726664.
- 36) Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae K, Kim YB et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(55):1-35.
- 37) Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30 (1): 409-447.
- 38) Tsioutis C, Kritsotakis EI, Karageorgos SA, Stratakou S, Psarologakis C, Kokkini S et al. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator –associated pneumonia in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*.2016;48(5):492–7.