

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GELİŞEN *Acinetobacter* spp.
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda KABUKCU

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr.Üyesi Emel AZAK
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Birsen MUTLU

KOCAELİ- 2018

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında ilgisini, desteğini, güleryüzünü ve hoşgörüsünü esirgemeyen, dokunduğu herşeyi güzelleştiren, değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel AZAK'a ve tez çalışmamın en başından bu yana planlanması ve yürütülmesine katkıları olan sayın Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirmeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Birsen MUTLU'ya,

Eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve bilimsel desteklerini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayşe WILLKE, Prof. Dr. Sıla AKHAN ve değerli ablam Dr. Öğr. Üyesi Özlem GÜLER'e,

İstatistiksel analizlerin yapılması esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Çiğdem ÇAĞLAYAN'a,

Eğitimim süresince beraber uzun ve güzel yıllar geçirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize, laboratuvar teknisyenlerimize ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, aramızdan çok erken ayrıldığı için yanımda olamayan ama yine de varlığını her zaman hissettiğim canım babama, ihtiyaç duyduğum her anımda benimle olan sevgili annem ve kardeşime ve son olarak birtanecik oğlum Çağan'ıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda KABUKCU

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Önsöz	: I
SİMGELER VE KISALTMALAR	: V
TABLO VE ŞEKİLLER	: VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	: 1
2. GENEL BİLGİLER	: 2
2.1. HASTANE ENFEKSİYONLARI ve TANI KRİTERLERİ	: 3
2.1.1 CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARI (CAE)	: 3
2.1.2 ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	: 4
2.1.3. HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ	: 6
2.1.4. ALT SOLUNUM YOLLARI ENFEKSİYONU (PNÖMONİ HARİÇ)	: 13
2.1.5. PRİMER KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI	: 14
2.1.6. KEMİK VE EKLEM ENFEKSİYONLARI	: 16
2.1.7. KARDİOVASKÜLER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	: 17
2.1.8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI	: 19
2.1.9. GÖZ, KULAK, BURUN, BOĞAZ VE AĞIZ ENFEKSİYONLARI	: 21
2.1.10. GASTROTESTİNAL SİSTEM ENFEKSİYONU	: 24
2.1.11. GENİTAL SİSTEM ENFEKSİYONLARI	: 26
2.1.12. DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONU	: 27
2.2. ASİNETOBAKTER TÜRLERİ	: 30
2.2.1. TARİHÇE	: 30
2.2.2. ASİNETOBAKTERLERİN MORFOLOJİK ve FİZYOLOJİK KARAKTERİSTİKLERİ	: 33
2.2.3. MEVCUT TAKSONOMİ	: 33
2.2.4. ASİNETOBAKTERLERİN DOĞAL YAŞAM ALANLARI	: 34
2.2.5. EN ZOR ŞARTLAR ALTINDA YAŞAMA VE KURU ORTAMLARA DİRENÇ	: 35

2.2.6. ASİNETOBAKTERLERİN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ	: 36
2.2.6.1. Hücre yüzey özellikleri	: 37
2.2.6.2. Litik/toksik bileşik üretimi	: 37
2.2.6.3. Adezyon ve biyofilm oluşturma	: 38
2.2.6.4. Demir kazanım mekanizmaları	: 38
2.2.6.5 “Quorum Sensing” mekanizması	: 39
2.2.7. ASİNETOBAKTER ENFEKSİYONLARI	: 42
2.2.7.1. HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ	: 43
2.2.7.2. TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ	: 43
2.2.7.3. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI	: 44
2.2.7.4. MENENJİT	: 45
2.2.7.5. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	: 45
2.2.7.6. DERİ ve YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI	: 45
2.2.7.7. DİĞER ENFEKSİYONLAR	: 46
2.2.8. EPİDEMİYOLOJİ	: 46
2.2.9. RİSK FAKTÖRLERİ	: 47
2.2.10. ASİNETOBAKTER ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ	: 48
SULBAKTAM	: 49
KARBAPENEMLER	: 49
POLİMİKSİNLER	: 51
TİGESİKLİN	: 52
RİFAMPİSİN	: 52
AMİNOGLİKOZİDLER	: 52
KOMBİNASYON TEDAVİSİ	: 53
2.2.11. ASİNETOBAKTERLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI	: 53

2.3. ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION” SKORU	: 56
2.4. CHARLSON’S COMORBİDİTY İNDEKSİ	: 57
3.GEREÇ VE YÖNTEM	: 58
Araştırmanın yeri ve enfeksiyon kontrol önlemleri	: 58
Hastalar	: 59
Mikrobiyolojik Çalışmalar	: 59
İstatistiksel analiz	: 60
Etik Kurul Onayı	: 61
4. BULGULAR	: 63
5. TARTIŞMA	: 77
6. SONUÇ	: 84
7. ÖZET	: 86
SUMMARY	: 88
8. KAYNAKLAR	: 90

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	:	Alanin aminotransferaz
APACHE	:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ASY	:	Alt solunum yolu
ATC	:	American Thoracic Society
BAL	:	Bronkoalveolar lavaj
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
CAE	:	Cerrahi alan enfeksiyonu
CCI	:	Charlson Comorbidity İndeksi
CDC	:	Centers for Disease Control
Cfu	:	colony forming unit
CMV	:	Sitomegalovirus
ÇİD	:	Çoklu ilaç direnci
DASO-AKÇİ	:	Alt solunum yollarının diğer enfeksiyonları
DM	:	Diyabetes mellitus
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
EIA	:	Enzyme immunoassay
ESBL	:	Extended-spectrum B-lactamase
EUCAST	:	Avrupa Antimikrobiyal Duyalılık Testleri Komitesi
FAMA	:	Fluorescent-antibody staining of membrane antigen
FDA	:	Food and Drug Administration
GIS	:	Gastrointestinal sistem
GKBB-AIZ	:	Ağız boşluğunun enfeksiyonu

HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HKP	:	Hastane Kökenli Pnömoni
IDSA	:	American Society of Infectious Diseases
IFA	:	İmmunofluorescentantibody
İV	:	İntravenöz
İYE	:	İdrar yolu enfeksiyonu
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KOH	:	Potasyum hidroksit
LPS	:	Lipopolisakkarit
MBL	:	metallo-b-laktamaz
MIC	:	Minimum inhibitor konsantrasyonu
MRSA	:	Metisilin rezistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM	:	New Delhi Metallo-beta-lactamase
NG	:	Nazogastrik
NHSN	:	National Healthcare Safety Network
NNIS	:	National Nosocomial Infection Survey
NP	:	Nozokomiyal pnömoni
OMP	:	Other membran protein
ORF	:	Open reading frame
PBP	:	Penisilin bağlayıcı protein
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDR	:	Pan drug resistance
PEG	:	Perkütan endoskopik gastrotomi
PNL	:	Polimorfonükleer lökosit
QS	:	Quorum Sensing

RIA	:	Radioimmunoassay
SAPSII	:	Simplified Acute Physiology Score
SBİE	:	Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon
spp	:	Subspecies
TPN	:	Total parenteral nutrisyon
VİP	:	Ventilatör ilişkili pnömoni
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
XDR	:	Extensive drug resistance
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi
YDE	:	Yumuşak doku enfeksiyonu

TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablolar

- Tablo 1 : Cerrahi Alan Enfeksiyonları Tanı Kriterleri
- Tablo 2 : Üriner Sistem Enfeksiyonları Tanı Kriterleri
- Tablo 3 : Klinik Hastane Kaynaklı Pnömoni Tanı Kriterleri
- Tablo 4 : Klinik nozokomiyal pnömoni tanısı konulan hastalarda spesifik bakteriyel veya fungal etyolojiye yönelik kriterler
- Tablo 5 : İmmünkompromize hastalarda NP tanı kriterleri
- Tablo 6 : NP tanısında kullanılan kantitatif kültür eşik değerleri
- Tablo 7 : Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanı kriterleri
- Tablo 8 : Laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı koyarken dikkat edilecek noktalar
- Tablo 9 : Antibiyogramları değerlendirirken dikkate edilecek noktalar
- Tablo10 : *Asinetocter spp.* türlerinin sınıflaması ve isimlendirilmesi
- Tablo 11 : *Acinetobacter spp.* virulans faktörleri
- Tablo 12 : Asinetobakter enfeksiyonlarında önerilen antimikrobiyal ajanlar
- Tablo 13 : Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri
- Tablo 14 : Hasta izlem formunda değerlendirilen parametreler
- Tablo 15 : Hastane enfeksiyonu etken mikroorganizmaların izole edildiği kültür örnekleri
- Tablo 16 : Kontrol grubunda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı
- Tablo 17 : Enfeksiyon etkenlerinin bazı antibiyotiklere direnç oranları
- Tablo 18 : Vaka ve kontrol grubunun temel özellikleri
- Tablo 19 : Asinetobacter enfeksiyonları için klinik özellikler, uygulanan medikal tedavi ve invaziv işlemlerle ilişkili risk faktörleri
- Tablo 20 : Asinetobakter enfeksiyonlarında enfeksiyon odağı, laboratuvar bulguları ve ilaç direnci için risk faktörleri
- Tablo 21 : Hastane enfeksiyonu tanısı öncesi ve tanı aldığında uygulanan antibiyotik tedavisi
- Tablo 22 : Asinetobakter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

- Tablo 23 : *Asinetobakter* enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri
- Tablo 24 : *Asinetobakter* enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri
- Tablo 25 : *Asinetobakter* enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri
- Tablo 26 : *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastalarda 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin Cox regresyon analiziyle değerlendirilmesi

Şekiller

- Şekil 1 : *Acinetobacter baumannii*'de hasta, bakteri ve hastane çevresi arasındaki dinamikler
- Şekil 2 : *Asinetobakter*lerin virulans faktörlerinin şematik olarak anlatımı
- Şekil 3 : *A. baumannii*'nin kolonizasyon, enfeksiyon ve çevrede yaşamasına etkide bulunan faktörler
- Şekil 4 : *Acinetobacter baumannii*'nin kolistin direnç mekanizması
- Şekil 5 : *A.baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Acinetobacter türleri, özellikle *Acinetobacter baumannii*, günümüzde YBÜ'ler başta olmak üzere nozokomiyal çevrenin en önemli patojenlerinden biridir (1). Topum kökenli enfeksiyonların nedeni de olabilmesine rağmen, çoğunlukla morbidite ve mortalite artışı, hastanede yatış süresinde uzama ve önemli ekonomik yük ile hastane kökenli enfeksiyonlarla ilişkilidir (2). Son yıllarda *Acinetobacter* türleri özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilmesi ve uygunsuz antimikrobiyal tedavinin yaygın kullanımı nedeniyle sorun oluşturan önemli bir hastane enfeksiyonu etkeni olarak gösterilmiştir (3, 4). YBÜ'lerde genel görülme oranı yılda her 100 hasta başına üç vakadır (5). Ülkemizde sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların %22'sinin *Acinetobacter* türleri ile geliştiği, sağlık bakımı ile ilişkili pnömonilerin %27'sinde, ventilatör ilişkili pnömonilerin %46'sında, üriner sistem enfeksiyonlarının %5'inde, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının %9'unda, kan dolaşımı enfeksiyonlarının %12'sinde, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının %15'inde ve cerrahi alan enfeksiyonlarının %10'unda etken olduğu bildirilmiştir (6).

Acinetobacter türleri genel nüfusun %40'ında ve sağlık çalışanlarının %4-30'unda normal deri florasının bir üyesi olarak değerlendirilir. *Acinetobacter baumannii* ise nadiren deride bulunur ve genellikle burun, solunum ve gastrointestinal sistemde kolonizedir ve klinik olarak *Acinetobacter* türleri ile ilişkili enfeksiyonların %70'inden sorumludur (2). Bu patojen genellikle sağlık çalışanlarının elleri, tıbbi aletler ve hastane yüzeylerinin kontaminasyonu yoluyla hastadan hastaya bulaşır (8).

Acinetobacter türleri solunum sistemi enfeksiyonları, bakteriyemiler, santral sinir sistemi enfeksiyonları, cerrahi sonrası yara enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit, peritonit ve damar içi kateter enfeksiyonlarının nedeni olarak bildirilmiştir. Enfeksiyonun klinik ciddiyeti enfeksiyonun lokalizasyon yeriyle, etken izolatın virülansı ve hastanın özellikleriyle yakından ilişkilidir (9,10). Özellikle hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde yatan düşkün hastalarda fırsatçı enfeksiyon oluşturan *Acinetobacter spp.*, tedavi ve kontrolünde zorluklarla karşılaşılan bir gram negatif basildir. Mortalite oranının tüm enfekte hastaların %20-60'ını oluşturduğu, atfedilebilir ölüm oranının ise %10 ila %20 arasında olduğu bildirilmiştir (1).

Acinetobacter türleri pek çok çalışmada da bildirilmiş risk faktörleri varlığında kolaylıkla enfeksiyon etkeni olabilir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişimi ile ilişkili bilinen risk faktörleri; ileri yaş, solid veya hematolojik malignensi, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve kronik karaciğer hastalığı gibi altta yatan hastalıklar, immünoşüpresyon, kateterizasyon, mekanik ventilasyon ve yakın geçmişte uygulanan cerrahi işlemler gibi invaziv girişimler, kortikosteroidlerin kullanımı, enfekte veya kolonize hastaların yoğun olduğu bir serviste yatma, uzun süre hastanede yatış ve kompleks bir hasta olması gibi hastanın hastaneye yatış özellikleridir (10).

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde, *Acinetobacter* spp. ile ilişkili enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırıcı ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek ve bu enfeksiyonlarda uygun empirik antibiyotik tedavisi ve enfeksiyon kontrolüne yönelik önlemlere yol gösterici olabilmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASTANE ENFEKSİYONLARI ve TANI KRİTERLERİ

Hastaneye yatış sırasında inkübasyon döneminde olmayan veya enfeksiyona ait belirti ve bulguları olmayan, varolan bir enfeksiyonun uzantısı veya komplikasyonu olmayan hastada hastanede ortaya çıkan enfeksiyonlar “hastane enfeksiyonları ya da nozokomiyal enfeksiyonlar ya da sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar” olarak değerlendirilir. Genellikle hastane enfeksiyonları hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlardır.

Hastane enfeksiyonlarını tanısını koymak için Amerika Birleşik Devletleri'nde “National Nosocomial Infection Survey”e (NNIS) katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında “Centers for Disease Control” (CDC) tarafından bir dizi tanımlar geliştirilmiş ve Ocak 1988'de uygulanmaya başlamıştır (11). Bu tanımlar, daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane enfeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır. Cerrahi yara enfeksiyonlarının tanımı 1992 yılında gözden geçirilmiş ve yeniden düzenlenmiştir (12). NNIS sisteminin adı

2005 yılında "National Healthcare Safety Network" (NHSN) olarak değiştirilmiştir. CDC'nin hastane enfeksiyonu tanı kriterleri 2008 yılında yeniden güncellenmiştir (13)

Üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, bakteriyemi, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, diğer enfeksiyonlar (kemik-eklem, kulak-burun-boğaz, gastrointestinal sistem, vb.) en sık gözlenen hastane enfeksiyonlarıdır.

2.1.1 CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARI

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) enfeksiyonun geliştiği yere ve derinliğine göre sınıflandırılır. CAE tanısı ise klinik parametreler ve/veya mikrobiyolojik çalışmaların ışığında belirlenir. CAE'ler; yüzeysel insizyonel CAE, derin insizyonel CAE ve organ / boşluk CAE olmak üzere üç alt grupta incelenir. Ameliyat sonrası sadece insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusunda gelişen enfeksiyon yüzeysel CAE, insizyon bölgesindeki derin yumuşak dokuları (fasya ve kas tabakaları) ilgilendiriyorsa derin CAE, ameliyat sırasında açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında kalan anatomiyi (organ veya boşlukları) ilgilendiriyorsa organ/boşluk CAE olarak tanımlanır (14). Tablo 1'de CAE tanı kriterleri özetlenmiştir.

CAE tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Sütür absesi (sütür penetrasyon yeriyle sınırlı minimal inflamasyon veya drenaj) CAE olarak tanımlanmamalıdır.
- Lokalize bıçak yarası enfeksiyonu, CAE olarak değil, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olarak değerlendirilmelidir.
- İnsizyon bölgesindeki enfeksiyon fasya ve kas tabakasına kadar uzanıyorsa derin insizyonel CAE olarak tanımlanmalıdır.
- Sünnet bölgesinde gelişen enfeksiyon CAE olarak değil, "Sünnet Enfeksiyonu" olarak tanımlanmalıdır. Sünnet NHSN'e göre bir ameliyat kategorisi değildir.
- Enfeksiyon hem yüzeysel, hemde derin insizyon alanını kapsıyor ise derin CAE olarak tanımlanmalıdır.
- Enfekte yanık yarası CAE olarak değil, "Yanık Enfeksiyonu" olarak bildirilmelidir (14).

Tablo 1. Cerrahi Alan Enfeksiyonları Tanı Kriterleri (14)

CAE	Gelişme günü	CAE yeri	Ek olarak karşılanması gerekli kriterler
Yüzeysel insizyonel	Ameliyat sonrası 30 gün içinde	Sadece insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusu	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Yüzeysel insizyondan pürülan drenaj,• Yüzeysel insizyondan aseptik olarak elde edilen sıvı veya doku kültüründe bakteri izole edilmesi,• Ağrı veya hassasiyet, lokal şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi enfeksiyon belirti ve bulgularından en az birinin bulunması ve insizyon kültür negatif değilse cerrahın insizyonu yeniden açması,• Cerrahın veya konsültan doktorun yüzeysel insizyonel CAE tanısı koyması
Derin insizyonel	Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant* yoksa ameliyat sonrası 30 gün içinde, implant varsa bir yıl içinde	İnsizyon bölgesindeki derin yumuşak dokular (fasiya ve kas tabakaları)	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Organ veya boşluk komponentinden kaynaklanmayan, derin insizyondan pürülan drenaj olması,• Hastada ateş (>38°C), lokal ağrı veya hassasiyetten en az birinin olduğu durumda ve insizyon kültür negatif değilken derin insizyonun spontan açılması ya da cerrahın açması,• Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta ya da histopatolojik veya radyolojik incelemede derin insizyonu ilgilendiren abse veya başka bir enfeksiyon bulgusu saptanması,• Cerrahın veya konsültan doktorun derin insizyonel CAE tanısını koyması.
Organ / boşluk	Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant* yoksa ameliyat sonrası 30 gün içinde, implant varsa bir yıl içinde	Ameliyat sırasında açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında kalan anatomik bölge (organ veya boşluklar)	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Organ veya boşluğa yerleştirilmiş bir drenaj pürülan drenaj olması,• Organ veya boşluktan aseptik olarak alınan sıvı veya dokuda bakteri izole edilmesi,• Muayenede, yeniden ameliyatta veya histopatolojik ya da radyolojik incelemede organ veya boşlukta abse veya enfeksiyona ilişkin diğer belirti ve bulguların olması,• Cerrahın veya konsültan doktorun organ veya boşluk CAE tanısını koyması.

*İmplant, ameliyat sırasında insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilen ve tanı veya tedavi amacıyla rutin olarak manipüle edilmeyen, insan vücudundan köken almayan obje, materyal veya doku olarak tanımlanır. Protez kalp kapağı, insan dokusundan olmayan damar grefti, mekanik kalp veya kalça protezi gibi insan dokusu kökenli olmayan implante edilmiş yabancı cisimlerdir.

2.1.2 ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Bu grupta semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları yer alır. Üriner sistem enfeksiyonları tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir (14).

Tablo 2. Üriner Sistem Enfeksiyonları Tanı Kriterleri (14)

Asemptomatik bakteriüri	<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> <u>Kateterli hastada;</u> idrar kültürü alınmadan yedi gün öncesine kadar üriner kateteri olan bir hastada ateş (>38 °C), dizüri, pollaküri veya suprapubik hassasiyet olmaması; idrar kültüründe >10 ⁵ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi <u>Kateteri olmayan hastada;</u> iki idrar kültüründen ilki alınmadan yedi gün öncesine kadar üriner kateteri olmayan bir hastada ateş (>38 °C), dizüri, pollaküri veya suprapubik hassasiyet olmaması; idrar kültüründe >10 ⁵ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi
Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu	<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> 1. Ateş (>38°C), dizüri, pollaküri veya suprapubik hassasiyet bulgularından biri olan hastanın idrar kültüründe >10 ⁵ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi, 2. Ateş (>38°C), dizüri, pollaküri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması: Lökosit esteraz ve/veya nitrat testi pozitifliği, Piyüri: >10 lökosit/mm ³ sayılması veya santrifüj edilmemiş idrar mikroskopisinde >3 lökosit görülmesi, Santrifüj edilmemiş idrarın gram boyamasında bakteri görülmesi, Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe > 100 koloni/ml aynı üropatojenin üremesi, Uygun antibiyotik alan hastada >10 ⁵ koloni/ml saf mikroorganizma üremesi, Doktorun üriner sistem enfeksiyonu tanısı koyması
Diğer üriner sistem enfeksiyonları (böbrek, üreter, mesane, üretra, retroperitoneal bölge)	<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> İlgili kısımda idrar dışındaki sıvılarda veya doku kültüründe bakteri üremesi, Muayene sırasında, ameliyatta veya histopatolojik incelemede abse veya başka bir enfeksiyon bulgusunun tespit edilmiş olması, Ateş, lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisinin veya aşağıdakilerden birinin olması: Pürülan drenaj, Kan kültüründe üreme, Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografiveya Magnetik Rezonans görüntülemesinde enfeksiyon saptanması, Doktorun üriner sistem enfeksiyonu tanısı koyması ve tedavi başlaması.

2.1.3. HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ

Hastane Kökenli Pnömoni (HKP); genellikle hastaneye yatıktan 48-72 saat sonra gelişen ve hastaneye yatış sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile hastaneden taburcu olduktan sonraki 48-72 saat içinde ortaya çıkan pnömoni olguları olarak tanımlanır. HKP içinde önemli yer tutan ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ise, entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48-72 saat sonra gelişen pnömonidir. Pnömoni diğer alt solunum yolları enfeksiyonlarından ayrı olarak değerlendirilir (14).

Pnömoni tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının değişik kombinasyonları ile konur. Hastane kökenli pnömoniler üç farklı başlık altında değerlendirilir:

- Klinik olarak tanı konan hastane kökenli pnömoni (PNÖM1)
- Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konan hastane kökenli pnömoni (PNÖM2)
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada gelişen pnömoni (PNÖM3)

Tüm Hastane Kökenli Pnömoniler için Geçerli Önemli Noktalar:

- Doktorun pnömoni tanısı koyması, tek başına hastane kökenli pnömoni için yeterli bir tanı kriteri değildir.
- Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı (trakeostomisi olan veya entübe olan ve pnömoni tanısının konduğu günden önceki 48 saat içinde kalan dönemde solunuma destek olmak veya kontrol etmek amacıyla bir alete bağlı olan hastalarda gelişen pnömoni mutlaka ayrıca belirtilmelidir.
- Bir hastayı pnömoni yönünden değerlendirirken, ayırıcı tanıda klinik durumdaki değişikliği açıklayabilecek miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, respiratuar distress sendromu, ateletazi, malignansi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hiyalen membran hastalığı, bronkopulmoner displazi vb. gibi tanılar düşünülmelidir. Özellikle entübe hastaları değerlendirirken trakeal kolonizasyon, diğer solunum yolu enfeksiyonları (trakeobronşit gibi) ve erken hastane kökenli pnömoni ayırımını yapılmasına özen gösterilmelidir. Pnömoniye ait tipik belirti ve bulgular maskelenmiş olabileceği için yaşlılarda, bebeklerde ve immünkompromize hastalarda hastane kökenli pnömoninin tanınmasının güç olabileceği unutulmamalıdır.

- Hastane kökenli pnömoniler başlangıç zamanına göre erken ve geç HKP olarak ikiye ayrılır:
 - **Erken başlangıçlı HKP:** Hastaneye yatışın ilk dört günü içinde gelişen pnömoniler erken başlangıçlı HKP olarak tanımlanır. Bu grupta en sık karşılaşılan etkenler *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir.
 - **Geç başlangıçlı HKP:** Geç başlangıçlı pnömonilerde etken sıklıkla gram-negatif basiller veya *Staphylococcus aureus*'tur (MRSA dahil). İnfluenza A ve B, RSV gibi viruslar hem erken, hem geç pnömoni etkeni olabilirken, candida, funguslar, *Legionella* ve *Pneumocytis carinii* genellikle geç başlangıçlı pnömoniyeye neden olur.
- Hastaneye yatış sırasında bulunmayan veya inkübasyon döneminde olmayan ve gözle görülebilir aspirasyona (örneğin, acil serviste veya ameliyathanede entübasyon sırasında) bağlı gelişen pnömoniler diğer spesifik kriterlerin de bulunması durumunda HKP olarak kabul edilir.
- Uzun süre hastanede yatan kritik hastalarda birdan fazla HKP episodü gelişebilir. Yeni pnömoni episoduna karar verirken daha önceki episodun rezolüsyonu değerlendirilmelidir. Kültürlerde yeni bir patojenin üremesi veya öncekilere eklenmesi tek başına yeni bir pnömoni episodunu göstermez. Yeni üremenin mutlaka yeni klinik belirti ve bulgularla ve radyolojik olarak veya diğer diagnostik testlerle desteklenmesi gerekir.
- Bakteriler için Gram boyama, elastin lifleri ve/veya fungus hifleri için KOH'le hazırlanmış balgam örnekleri enfeksiyonun etyolojisine yönelik önemli ipuçları verebilir. Ancak balgam örneklerinin sıklıkla solunum yollarında kolonize olan bakterilerle kontamine edildiği ve dikkatle değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Boyalı preparatlarda maya (*Candida*) oldukça sık görülür ancak nadiren HKP'ye neden olur (14).

Tablo 3. Klinik Hastane Kökenli Pnömoni Tanı Kriterleri (14)

Radyolojik kriter (≥ 2 seri radyografi* ile Aşağıdakilerden en az biri:

listelenen bulgulardan ≥ 1)

* Altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalığı (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, pulmoner ödem veya kronik obstruktif akciğer hastalığı) olmayan hastalarda tek akciğer grafisi yeterlidir.

- Yeni veya ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon
- Konsolidasyon
- Kavitasyon

Sistemik kriter (listelenen bulgulardan ≥ 1)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Lökopeni $<4000/\text{mm}^3$ veya lökositoz $\geq 12000/\text{mm}^3$
- ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durumda değişiklik

Pulmoner kriter (listelenen bulgulardan ≥ 2)

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya balgamın karakterinde değişiklik veya solunum sekresyonlarında artma veya aspirasyon gereksiniminde artma
- Yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne
- Fizik muayenede raller veya bronşial solunum sesi duyulması
- Gaz değişiminde kötüleşme [oksijen desatürasyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$)], oksijen ihtiyacında artma veya ventilasyon ihtiyacında artma (14)

Not: Klinik hastane kaynaklı pnömoni tanısı için hastalar radyolojik, sistemik ve pulmoner kriterlerin tümünü kapsamalıdır. Bu kriterler kullanılarak klinik hastane kaynaklı pnömoni tanısı konan hastalar PNÖM1 olarak değerlendirilir.

Tablo 4. Klinik Hastane Kökenli Pnömoni Tanısı Konulan Hastalarda Spesifik Bakteriyel veya Fungal Etiyolojiye Yönelik Kriterler (14)

Etyoloji	Kriter
Tipik bakteriyel veya fungal ajanlar	<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> <ul style="list-style-type: none">• Başka bir odakla ilişkisi olmayan kan kültürü pozitifliği• Plevral sıvı kültüründe üreme olması• Kontaminasyon düzeyi minimal olan bir ASY spesimeninde (BAL, korunmuş fırça yöntemi) kantitatif kültür pozitifliği• BAL örneğinin mikroskopik incelemesinde (Gram boyası) $\geq 5\%$ hücrede intrasellüler mikroorganizma görülmesi• Histopatolojik incelemede aşağıdakilerden en az birinin bulunması:<ul style="list-style-type: none">○ Abse oluşumu veya bronşlarda ve alveollerde yoğun PNL birikimi gösteren konsolidasyon odakları○ Akciğer parankiminin pozitif kantitatif kültürü○ Akciğer parankiminde fungal hif veya psödohif invazyonunun saptanması
Atipik pnömoni etkenleri ve diğer nadir görülen patojenler	<u>Aşağıdakilerden en az biri:</u> <ul style="list-style-type: none">• Solunum sekresyonlarının kültüründe virus veya Chlamydia üretilmesi• Solunum sekresyonlarında viral antijen veya antikor pozitifliğinin saptanması (EIA, FAMA, shell vial assay, PCR)• Akut ve konvelasan dönem serumlarında belirli bir patojen için IgG antikor titresinde dört kat artış (örn; Chlamydia, influenza virusları)• Chlamydia veya Mycoplasma için PCR Pozitifliği• Chlamydia için pozitif micro-IF testi• Solunum sekresyonlarında veya dokuda Legionella için kültür pozitifliği veya micro-IF testi pozitifliği• İdrarda Legionella pneumophila serogrup 1 antijenlerinin RIA veya EIA ile saptanması• İndirekt IFA ile akut ve konvelasan dönem serumlarında L. pneumophila serogrup 1 antikor titresinde 4 kat artış ($\geq 1/128$'e çıkacak şekilde)
BAL: Bronkoalveoler lavaj, ASY: Alt solunum yolu, EIA: Enzyme immunoassay, IFA: İmmunofluorescentantibody, FAMA: Fluorescent-antibody staining of membrane antigen, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, PNL: Polimorfonükleer lökosit, RIA: Radioimmunoassay	
Not: Bu tablodaki kriterler kullanılarak klinik nozokomiyal pnömoni tanısı konan hastalar PNÖM2 olarak değerlendirilir.	

Tablo 5. İmmünkompromize Hastalarda HKP Tanı Kriterleri

Radyoloji	Radyolojik (≥ 2 seri radyografi* ile listelenen bulgulardan ≥ 1) * Altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalığı (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, pulmoner ödem veya kronik obstruktif akciğer hastalığı) olmayan hastalarda tek akciğer grafisi yeterlidir.	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Yeni veya ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon• Konsolidasyon• Kavitasyon
Belirti/Bulgular	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$)• Lökopeni $<4000/\text{mm}^3$ veya lökositoz $\geq 12000/\text{mm}^3$• ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durumda değişiklik ve Aşağıdakilerden en az ikisi: <ul style="list-style-type: none">• Yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya respiratuar sekresyonlarda artma Yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne• Fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması• Gaz değişiminde kötüleşme [oksijen desatürasyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$)], oksijen ihtiyacında artma Hemoptizi• Plöritik göğüs ağrısı	
Laboratuvar	Aşağıdakilerden en az biri: <ul style="list-style-type: none">• Kan kültürü ve balgam kültüründe eş zamanlı <i>Candida</i> spp. üremesi• Kontaminasyon düzeyi minimal olan bir ASY spesimeninde (BAL, korunmuş fırça yöntemi) aşağıdaki yöntemlerden biri ile fungus veya <i>Pneumocystis carinii</i> varlığının gösterilmesi:<ul style="list-style-type: none">○ Direkt mikroskopik inceleme○ Kültür pozitifliği• Klinik nozokomiyal pnömoni tanısı konulan hastalarda spesifik bakteriyel veya fungal etyolojiye yönelik kriterlerden biri (14)	

*Bu tablodaki kriterler kullanılarak klinik nozokomiyal pnömoni tanısı konan hastalar PNÖM3 olarak kayıt altına alınır.

Tablolar ile ilgili dipnotlar:

- Ventilatöre bağılı olmayan hastalarda nadiren, klinik belirti/bulgular ve tek bir akciğer grafisi ile HKP oldukça kolay bir şekilde konulabilir. Ancak özellikle altta yatan akciğer veya kalp hastalığı (örneğin, intersitisyel akciğer hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği) olan hastalarda HKP oldukça güç olabilir. Diğer nonenfeksiyöz nedenler (örneğin, pulmoner ödem) pnömoni kliniğini taklit edebilir. Bu gibi durumlarda nonenfeksiyöz nedenleri enfeksiyöz nedenlerden ayırtmak amacıyla birden fazla akciğer grafisi incelenmelidir. Bu zor vakalarda HKP tanısını kesinleştirmek için hastanın değerlendirildiği güne, üç gün öncesine, ilk değerlendirmeden iki ve yedi gün sonrasına ait grafilerin incelenmesi faydalıdır. Pnömoninin başlangıcı ve progresyonu hızlı olabilir, ancak rezolüsyonu hızlı olmaz. Pnömoniyeye ait radyolojik değişikliklerin düzelmesi haftalar alabilir. Bu nedenle hızlı radyolojik rezolüsyon pnömoni tanısının aleyhinedir, daha çok nonenfeksiyöz bir etyolojiye işaret eder (örneğin, atelektazi veya konjestif kalp yetmezliği).
- Pnömoniyeye ait radyolojik görünümü farklı şekillerde tanımlamak mümkündür (örneğin hava yolu hastalığı, fokal opasifikasyon, yama tarzında artmış dansite). Radyolog tarafından pnömoni kelimesi kullanılmasa da yukarıdaki ve benzeri tanımların pnömoniyi ifade ettiği unutulmamalıdır.
- Pürülan balgam, akciğerler, bronşlar veya trakeadan gelen ve küçük büyütmede (x100) ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 skuamöz epitel hücresi içeren sekresyonlar olarak tanımlanır.
- Balgamın rengi, kıvamı, kokusu ve miktarında değişiklik.
- Takipne: Erişkinlerde >25 /dakika
- Arteriyel oksijenizasyon= PaO_2/FiO_2
- Kan kültür pozitifliği ve radyolojik olarak pnömoni bulgusu olan hastalarda, özellikle intravasküler kateter veya üriner kateter gibi invaziv aletlerin varlığında, pnömoni etyolojisi çok dikkatle belirlenmelidir. Genellikle immünkompetan hastalarda kan kültüründe üreyen koagülaz-negatif stafilokoklar, cild kontaminantları ve maya pnömoninin etyolojik ajanı değildir.

- Endotrakeal aspirat, minimal düzeyde kontamine alt solunum yolu (ASY) sekresyonu tanımına uymaz. Bu tanıma uyan örneklerden kantitatif kültürler için eşik değerler Tablo 6'da sunulmuştur.
- Bir hastanede laboratuvar bulgularıyla kanıtlanmış RSV, adenovirus veya influenza pnömonisi olguları var ise takip eden benzer klinik belirti ve bulguları olan olgularda klinisyenin HKP ön tanısı tek başına yeterli bir kriterdir.
- Viruslara ve Mycoplasma'ya bağlı pnömonide genellikle az miktarda ve sulu balgam görülür (nadiren mukopürülan olabilir).
- Legionella, Mycoplasma veya viruslara bağlı pnömonilerde solunum sekresyonlarının boyalı örneklerinde çok az miktarda bakteri görülebilir.
- Nötropenik hastalar (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$), lösemi, lenfoma, HIV'li hastalar (CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$), transplantasyon yapılan hastalar, sitotoksik kemoterapi alanlar, iki haftadan uzun süre her gün yüksek doz steroid veya diğer immüsupresif tedavi alan hastalar (>40 mg prednizon veya 160 mg hidrokortizon, >32 mg metilprednizolon, >6 mg deksametazon, >200 mg kortizon)
- Kan ve balgam kültürlerini birbirini izleyen 48 saat içinde alınmış olmalı
- Derin öksürük, indüksiyon, aspirasyon veya lavajla alınan balgam örneklerinin semikantitatif veya nonkantitatif kültürleri kabul edilebilir (14).

Tablo 6. HKP Tanısında Kullanılan Kantitatif Kültür Eşik Değerleri (14)

Örnek/teknik	Eşik değer
Akciğer parankimi	$\geq 10^4$ cfu/g doku*
Bronkoskopik (B) olarak alınan örnekler	
B-BAL	$\geq 10^4$ cfu/ml
Protected BAL	$\geq 10^4$ cfu/ml
B-PSB	$\geq 10^3$ cfu/ml

cfu: colony forming unit , * Açık akciğer biyopsisi veya transtorasik ya da transbronşiyal yolla erken postmortem dönemde alınan örnekler

Raporlamada Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

- PNÖM1 ve PNÖM2 tanı kriterlerini birlikte tutturun hastalar PNÖM2 olarak rapor edilir.
- PNÖM2 ve PNÖM3 tanı kriterlerini birlikte tutturun hastalar PNÖM3 olarak rapor edilir.
- PNÖM1 ve PNÖM 3 tanı kriterlerini birlikte tutturun hastalar PNÖM3 olarak rapor edilir.
- Aynı mikroorganizma ile gelişen pnömoni ile birlikte diğer alt solunum yolu enfeksiyonu varlığında pnömoni olarak bildirilmelidir.
- Pnömoni olmaksızın akciğer absesi veya ampiyemi var ise DASOAKCİ (Alt solunum yollarının diğer enfeksiyonları) olarak rapor edilmelidir (14).

2.1.4. ALT SOLUNUM YOLLARI ENFEKSİYONU (PNÖMONİ HARIÇ)

Alt solunum yolları enfeksiyonu (pnömoni hariç), bronşit, trakeobronşit, bronşiolit, trakeit, akciğer absesi ve ampiyem gibi enfeksiyonları kapsar.

Trakeobronşiyal enfeksiyon tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Hastada klinik veya radyolojik olarak pnömoni bulguları olmaksızın ateş (>38°C), öksürük, balgam çıkarma veya balgam miktarında artış, ronküsler, wheezing'den en az ikisinin ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Derin trakeal aspirat veya bronkoskopiyle alınan kültürde üreme olması,
 - Solunum sekresyonlarında pozitif antijen testi.
- Kronik akciğer hastalığı olan bir hastada mikroorganizmada değişiklik ile kendini gösteren akut sekonder bir enfeksiyon olmadıkça kronik bronşit rapor edilmemelidir (14).

Solunum sisteminin diğer enfeksiyonlarının tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Yaymada mikroorganizma görülmesi veya akciğer dokusu veya sıvıdan (plevral effüzyon dahil) alınan kültürde mikroorganizma üremesi,

- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede akciğer absesi veya ampiyemin görülmesi,
- Akciğerin radyografik incelemesinde abse kavitesinin görülmesi.

Aynı mikroorganizma ile gelişen pnömoni ile birlikte diğer ASY enfeksiyonu varlığında pnömoni olarak bildirilmelidir. Pnömoni olmaksızın akciğer absesi veya ampiyemi var ise DASO-AKÇİ (Alt solunum yollarının diğer enfeksiyonları) olarak rapor edilmelidir (14).

2.1.5. PRİMER KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI:

Primer kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlar laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyonları ve klinik sepsisi içerir (14).

Tablo 7. Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanı kriterleri

<p>Kriter 1</p>	<p>Bir veya daha fazla kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması</p> <ul style="list-style-type: none"> • İntravasküler katetere bağlı bakteremi ise primer kan dolaşımı enfeksiyonu olarak ele alınır. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patojen olduğu bilinen mikroorganizmalar:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>S. aureus,</i> ○ <i>Enterococcus spp.,</i> ○ <i>E. coli,</i> ○ <i>Pseudomonas spp.,</i> ○ <i>Klebsiella spp.,</i> ○ <i>Candida spp. vb.</i> • Başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu “sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu” olarak kabul edilmelidir.
<p>Kriter 2</p>	<p>Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ve cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın farklı zamanlarda alınmış* iki veya daha fazla kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması (14)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cilt flora üyesi mikroorganizmalar: <ul style="list-style-type: none"> ○ Difteroidler [<i>Corynebacterium spp</i>], ○ <i>Bacillus spp.</i> [<i>B. anthracis</i> hariç], ○ <i>Propionibacterium spp.,</i> ○ Koagülaz-negatif stafilokoklar, ○ Viridans grup streptokoklar, ○ <i>Aerococcus spp.</i> ○ <i>Micrococcus spp.</i>

Tanı için kriterlerden biri karşılanmalıdır.

*Farklı zamanlarda alınmış olarak ifade edilen kan kültürleri birbirini izleyen iki gün içinde alınmış olması gerekliliğini ifaade etmektedir

Laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı koyarken dikkat edilmesi gereken noktalar:

- İki farklı kan kültüründen izole edilen cilt flora üyesi mikroorganizmalardan biri tür düzeyinde tanımlanmış, diğeri ise sadece genus düzeyinde belirtilmiş ise ikisinin aynı mikroorganizma olduğu kabul edilir (Tablo 8).
- İki farklı kan kültüründen izole edilen cilt flora üyesi mikroorganizma tür düzeyinde tanımlanmış ancak antibiyotik duyarlılık testleri yapılmamış veya sadece biri için yapılmış ise aynı mikroorganizma oldukları kabul edilir (Tablo 8).
- İki farklı kan kültüründen izole edilen cilt flora üyesi mikroorganizmanın antibiyogramlarında iki veya daha fazla sayıda antibiyotiğe duyarlılık yönünden farklılık varsa aynı mikroorganizma olmadıkları kabul edilir (Tablo 9).
- Antibiyogramda “intermediate” olarak belirtilen antibiyotikler iki mikroorganizmanın aynı olup olmadığına karar vermek amacıyla kullanılmaz.
- Kateter ucunun semikantitatif kültürü ile konfirme edilmiş pürülan flebit olguları, kan kültürü alınmamış veya alınmış ve negatif bulunmuş ise kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değil, KVS-VASK olarak rapor edilmelidir (14).

Tablo 8. Laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı koyarken dikkat edilecek noktalar

Birinci Kan Kültürü	Farklı Zamanda Alınan İkinci Kan Kültürü	Rapor Edilme Şekli
<i>S. epidermidis</i>	Koagülaz negatif stafilokok	<i>S. epidermidis</i>
<i>Bacillus</i> spp. (<i>B.anthraxis</i> hariç)	<i>B. cereus</i>	<i>B. cereus</i>
<i>S. salivarius</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>S. salivarius</i>

Tablo 9. Antibiyogramları değerlendirirken dikkate edilecek noktalar

Mikroorganizma	İlk İzolat	İkinci İzolat	Yorum
<i>S. epidermidis</i>	Tüm ilaçlara duyarlı	Tüm ilaçlara duyarlı	Aynı mikroorganizma
<i>S. epidermidis</i>	Oksasilin dirençli	Oksasilin duyarlı	Farklı mikroorganizma
	Sefazolin dirençli	Sefazolin duyarlı	
<i>Corynebacterium spp.</i>	Pen G dirençli	Pen G duyarlı	Farklı mikroorganizma
	Sipro duyarlı	Sipro dirençli	
<i>S. viridans</i>	Tüm ilaçlara duyarlı	Eritromisin dışında tüm ilaçlara duyarlı	Aynı mikroorganizma

Klinik sepsis sadece ≤ 1 yaşındaki bebekler için kullanılabilir bir tanı kategorisidir. Erişkinlere ve bir yaşından büyük çocuklara klinik sepsis tanısı konulmamalıdır.

2.1.6. KEMİK VE EKLEM ENFEKSİYONLARI

Kemik ve eklem enfeksiyonları osteomyelit, eklem veya bursa enfeksiyonu ve vertebral disk enfeksiyonunu kapsar (14).

Osteomyelit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri gereklidir:

- Kemikten alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak osteomyelit bulgularının saptanması,
- Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), enfeksiyon şüphesi olan alanda lokalize şişlik, hassasiyet, ısı artımı veya drenajdan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - Kanda pozitif antijen testi,
 - Enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması (düz grafide, bilgisayarlı tomografide, manyeti rezonans görüntüleme veya sintigrafide)

Eklem veya bursa enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Eklem sıvısı veya sinoviyal biyopsi kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,

- Ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak eklem veya bursa enfeksiyonu bulgularının saptanması,
- Başka nedenlerle açıklanamayan eklem ağrısı, şişlik, hassasiyet, ısı artımı, effüzyon belirtileri veya hareket kısıtlılığında ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Eklem sıvısının Gram yaymasında mikroorganizma ve lökosit görülmesi,
 - Kanda, idrarda veya eklem sıvısında pozitif antijen testi,
 - Eklem sıvısında hücre ve biyokimya profilinin enfeksiyon ile uyumlu olması ve başka bir romatolojik hastalıkla açıklanamaması,
 - Enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması.

Vertebral disk aralığı enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile ilgili bölgeden alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede ilgili bölgede enfeksiyon bulgularının saptanması,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°C) veya ilgili bölgede ağrıyla birlikte enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°C) veya ilgili bölgede ağrıyla birlikte kan veya idrarda pozitif antijen testinin olması.

2.1.7. KARDİOVASKÜLER SİSTEM ENFEKSİYONLARI:

Bu kategoriye arteriyel veya venöz enfeksiyon, endokardit, miyokardit veya perikardit ve mediastinit girmektedir (14).

Arteriyel veya venöz enfeksiyon için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında çıkarılan arter veya venlerin kültüründe mikroorganizma üremesi ve kan kültürü alınmamış olması ya da kan kültüründe üreme olmaması,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak ilgili damar bölgesinde enfeksiyon bulgularının saptanması,

- Ateş (>38°C), ilgili damar bölgesinde ağrı, eritem veya ısı artımından biri veya aşağıdakilerden her ikisinin olması:
 - Semikantitatif yöntemle yapılan kateter ucu kültüründe >15 koloni üreme olması.
 - Kan kültürü alınmamış olması veya kan kültüründe mikroorganizma izole edilmemesi.
- İlgili damar bölgesinden pürülan drenaj olması ve kan kültüründe üreme saptanmaması veya kan kültürü alınmamış olması.

Arteriyovenöz graft veya shunt veya fistül veya intravasküler kanül giriş yeri enfeksiyonları, kan kültüründe üreme olmadığı sürece KVS-VASK olarak değerlendirilmelidir (14).

Doğal veya prostetik kapak endokarditi için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Kapak veya vejetasyon kültüründen mikroorganizma izole edilmesi,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°), yeni veya değişen üfürüm, embolik fenomen, deri belirtileri (peteşi, splinter hemoraji, ağrılı subkutan nodüller vb.), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim bozukluklarından ikisinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - İki kan kültüründen mikroorganizma izole edilmesi,
 - Kültür negatif ise veya yapılmamışsa kapağın Gram yaymasında mikroorganizma görülmesi,
 - Ameliyat sırasında veya otopside kapakta vejetasyonun görülmesi,
 - Kan veya idrarda pozitif antijen testi,
 - Ekokardiyogramda yeni vejetasyon görülmesi.

Miyokardit veya perikardit için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan perikard dokusu veya sıvısının kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°C), göğüs ağrısı, paradoksik nabız, kalp boyutlarında artıştan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Miyokardit veya perikarditle uyumlu anormal EKG bulguları,
 - Kanda pozitif antijen testi,

- Kalp dokusunun histolojik incelemesinde miyokardit veya perikardit bulguları,
- Farinks veya gaitadan virüs izole edilsin ya da edilmesin tipe özgü antikordlarda dört katı artış,
- Ekokardiyogram, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, anjiyografi veya diğer radyolojik incelemelerde enfeksiyon bulguları (14).

Mediastinit için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan mediasten dokusu veya sıvısının kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede mediastinit bulgularının saptanması,
- Ateş (>38°C), göğüs ağrısı veya sternal instabiliteden birinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Mediastinal alandan pürülan drenaj,
 - Kan kültüründe veya mediastinal alandaki drenajdan alınan kültürde mikroorganizma izole edilmesi,
 - Radyografik incelemede mediastinal genişleme (14).

2.1.8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Santral sinir sistemi enfeksiyonu intrakraniyal enfeksiyon, menenjit veya ventrikülit ve menenjit olmadan spinal absesi kapsar (14).

Intrakraniyal enfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural enfeksiyon, ensefalit) için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Beyin dokusu veya duradan alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abses veya intrakraniyal enfeksiyona ilişkin bulguların saptanması,
- Başka nedenlerle açıklanamayan baş ağrısı, sersemlik, ateş (>38°C), focal nörolojik belirtiler, bilinç durumunda değişiklik veya konfüzyondan ikisinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:

- İğne aspirasyonu veya cerrahi sırasında ya da otopside biyopsi ile alınan beyin veya abse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma görülmesi,
- Kan veya idrarda pozitif antijen testi,
- Enfeksiyona ilişkin radyolojik bulgular,
- Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış (14).

Menenjit veya ventrikülit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Serebrospinal sıvıdan mikroorganizma izole edilmesi,
- Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, ense sertliği, meningeal belirtiler, kraniyal sinir belirtileri veya irritabiliteden birinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - Beyin omurilik sıvısı'nda (BOS) lökosit artışı, protein düzeyinde yükselme ve/veya glukozda düşme,
 - BOS Gram boyamasında mikroorganizmanın görülmesi,
 - Kan kültüründen mikroorganizma izole edilmesi,
 - BOS, kan veya idrarda pozitif antijen testi,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış (14).

Menenjit olmaksızın spinal abse (BOS veya komşu kemik yapılarda tutulum olmaksızın spinal epidural veya subdural boşluğun absesi) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır (14):

- Spinal epidural veya subdural boşluktaki absenin kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
- Ameliyat veya otopsi sırasında ya da histopatolojik incelemede spinal epidural veya subdural boşlukta abse görülmesi,
- Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), sırt ağrısı, fokal hassasiyet, radikülit, paraparezi veya paraplejiden birinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:

- Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Spinal abseye ilişkin radyolojik bulgular.

2.1.9. GÖZ, KULAK, BURUN, BOĞAZ VE AĞIZ ENFEKSİYONLARI

Göz enfeksiyonları konjunktivit ve diğer göz enfeksiyonlarını; kulak enfeksiyonu otitis eksterna, otitis media, otitis interna ve mastoiditi; burun, boğaz ve ağız enfeksiyonları ise oral kavite ve üst solunum yolları enfeksiyonlarını ve sinüziti kapsar (14).

Konjunktivit için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Konjunktivadan veya gözkapalı, kornea, meibom bezleri veya lakrimal bezler gibi komu dokulardan alınan pürülan eksuda kültüründen patojen izole edilmesi,
- Konjunktivada veya göz çevresinde arı veya kızarıklık ve aşağıdakilerden biri:
 - Eksudanın Gram boyasında lökosit ve mikroorganizmaların görülmesi,
 - Pürülan eksuda,
 - Eksuda veya konjunktival kazıntı materyelinde pozitif antijen testi,
 - Konjunktival eksuda veya kazıntıda mikroskopik incelemede multinükleer dev hücrelerin görülmesi,
 - Konjunktival eksudada pozitif viral kültür,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış.

Gümüş nitratın neden olduğu kimyasal konjunktivit nozokomiyal göz enfeksiyonu olarak bildirilmemelidir. Viral enfeksiyonlar (kızamık, suçiçeği, viral üst solunum yolu enfeksiyonu gibi) sırasında gelişen konjunktivit nozokomiyal olarak kabul edilmemelidir (14).

Konjunktivit dışındaki göz enfeksiyonları tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ön veya arka kamaradan ya da vitröz sıvıdan mikroorganizma izole edilmesi,
- Başka nedenlerle açıklanamayan göz ağrısı, görme bozukluğu veya hipopiondan ikisi ve aşağıdakilerden biri:
 - Doktorun tanısı,
 - Kanda pozitif antijen testi,

- Kan kültüründe mikroorganizmanın üretilmesi (14).

Otitis eksterna tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Kulak kanalından gelen pürülan drenajdan patojen izole edilmesi,
- Ateş (>38°C), kulak kanalında ağrı, kızarıklık veya drenajdan biri ve pürülan drenajın Gram boyasında mikroorganizmaların görülmesi (14).

Otitis media tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Timpanosentez veya ameliyat sırasında orta kulaktan alınan sıvının kültüründe üreme olması,
- Ateş (>38°C), kulak zarında arı, inflamasyon, retraksiyon veya mobilitede azalma veya zarın ardında sıvıdan ikisinin olması (14).

Otitis interna tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyatta iç kulaktan alınan sıvının kültüründe üreme olması,
- Doktorun tanısı (14).

Mastoidit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Mastoidden alınan pürülan drenajın kültüründe üreme olması,
- Başka bir nedene bağlanamayan ateş (>38°C), ağrı, hassasiyet, eritem, baş ağrısı veya paraliziden biri ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Mastoidden alınan pürülan materyelin kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Kanda pozitif antijen testi (14).

Oral kavite (ağız, dil ve dişetleri) enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Dokulardan veya oral kaviteden alınan pürülan materyelin kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Doğrudan doğruya muayenede, ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya oral kaviteye ilişkin enfeksiyon bulgularının saptanması,

- Abse, ülserasyon, inflame mukozada kabarık beyaz plaklar veya oral mukozada plaklardan birinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Gram boyamada mikroorganizma görülmesi,
 - Pozitif potasyum hidroksit (KOH) boyası,
 - Mukoza kazıntılarının mikroskopik incelemesinde multinükleer dev hücrelerin görülmesi,
 - Oral sekresyonlarda pozitif antijen testi,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış,
 - Doktorun tanısı ve topikal ya da oral antifungal tedavi.

Ağız boşluğunun primer herpes simpleks enfeksiyonu, GKBB-AIZ (ağız boşluğunun enfeksiyonu) olarak rapor edilmelidir. Rekürren herpes simpleks enfeksiyonları nozokomiyal olarak kabul edilmez (14).

Sinüzit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Sinüs boşluğundan alınan pürülan materyelde üreme olması,
- Ateş (>38°C), ilgili sinüs üzerinde ağrı veya hassasiyet, baş ağrısı, pürülan eksuda veya burun tıkanıklığından biri ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Pozitif transiluminasyon,
 - Enfeksiyona ilişkin radyografik bulgular.

Üst solunum yolları enfeksiyonu (farenjit, larenjit, epiglottit) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ateş (>38°C), farikte eritem, boğaz ağrısı, öksürük, ses kısıklığı, boğazda pürülan eksudadan ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - O bölge kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - Kanda veya solunum sekresyonlarında pozitif antijen testi,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış,
 - Doktorun tanısı.

- Muayenede, ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse görülmesi (14).

2.1.10. GASTRONTTESTİNAL SİSTEM ENFEKSİYONU

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları gastroenterit, hepatit, nekrotizan enterokolit, gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve başka bir yerde geçmeyen intraabdominal enfeksiyonlarını kapsar.

Gastroenterit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Kusma veya ateşle (>38°C) birlikte olsun veya olmasın akut diyare olması (12 saatten uzun bir süre sıvı gaita) ve enfeksiyon-dışı (tanısal testler, tedavi rejimi, kronik bir durumun akut alevlenmesi, psikolojik stres gibi) bir nedene bağlanmaması,
- Başka bir nedenle açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, ishalden ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması.
 - Gaita kültürü veya rektal sürüntüden enterik patojen izole edilmesi,
 - Rutin veya elektron mikroskopi incelemesinde enterik patojen saptanması,
 - Gaita veya kanda antijen veya antikor testiyle enterik patojenin gösterilmesi,
 - Doku kültüründe sitopatik değişikliklerle enterik patojenin gösterilmesi (toksin tayini),
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresini veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış (14).

Hepatit tanısı için şu kriter bulunmalıdır:

- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°C), iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık, son üç ay içinde transfüzyon öyküsünden ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Hepatit A, hepatit B veya delta hepatiti için pozitif antijen veya antikor testi,
 - Anormal karaciğer fonksiyon testleri (alanin/aspartat aminotransferaz [ALT/AST] ve bilirubinde artış),
 - İdrar veya orofaringeal sekresyonlarda sitomegalovirus (CMV) saptanması.

Enfeksiyöz kaynaklı olmayan hepatit veya sarılık (örneğin, alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı), hepatotoksinlere maruziyet nedeniyle gelişen hepatit veya sarılık ve safra yollarının tıkanıklığına bağlı hepatit veya sarılık nozokomiyal olarak rapor edilmez (14).

Gastroenterit ve apendisit dışında kalan gastrointestinal kanal enfeksiyonu (**özofagus, mide, ince barsak, kalın barsak ve rektum**) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya enfeksiyona ilişkin başka bir bulgunun saptanması,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ve ilgili organ ya da dokunun enfeksiyonuyla uyumlu ateş (>38°C), bulantı, kusma, karın ağrısı veya hassasiyetten ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Ameliyat veya endoskopi sırasında alınan doku ya da cerrahi olarak yerleştirilmiş drenajdan gelen drenaj kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Ameliyat veya endoskopi sırasında alınan doku ya da cerrahi olarak yerleştirilmiş drenajdan gelen drenajın mikroskopik incelemesinde Gram veya KOH boyamasında mikroorganizmaların görülmesi veya multinükleer dev hücrelerin saptanması,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi
 - Endoskopik incelemede patolojik bulgular (*Candida* özofajiti veya proktit vb.) (14).

Intraabdominal enfeksiyon (safra kesesi, safra yolları, viral hepatit dışında karaciğer, dalak, pankreas, periton, subfrenik veya subdiafragmatik boşluk ve başka bir yerde geçmeyen diğer intraabdominal doku veya alanlar) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile intraabdominal boşluktan alınan pürülan materyelin kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya başka bir enfeksiyon bulgusunun saptanması,
- Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (>38°C), bulantı, kusma, karın ağrısı veya sarılıktan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Cerrahi olarak yerleştirilmiş bir drenajdan (kapalı vakum drenaj sistemi, açık drenaj veya T-tüpü drenajı, vb.) gelen drenajın kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan drenaj veya dokunun Gram boyamasında mikroorganizma görülmesi,

- Kan kültüründe üreme olması ve enfeksiyona ilişkin radyografik bulgular (düz grafide, ultrasonografide, bilgisayarlı tomografide, manyetik rezonans görüntüleme veya sintigrafide) olması.

Enfeksiyöz kaynaklı olduğuna karar verilmediği sürece pankreatit (bulantı, kusma ve pankreas enzimlerinde yükselme ile seyreden inflamatuvar sendrom) nozokomiyal olarak rapor edilmemelidir (14).

2.1.11. GENİTAL SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Obstetrik ve jinekoloji hastaları ve erkek üroloji hastalarında gelişen bir grup enfeksiyon genital sistem enfeksiyonları olarak tanımlanır. Bu kategoriye endometrit, epizyotomi enfeksiyonu, vajinal “cuff” enfeksiyonu ve erkek ya da kadın genital sisteminin diğer enfeksiyonları girer (14).

Endometrit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Ameliyat sırasında, iğne aspirasyonu veya fırçalama biyopsisiyle endometriumdan alınan sıvı veya doku kültüründe üreme olması,
- Uterustan pürülan drenaj gelmesi ve ateş (>38°C), karın ağrısı veya uterus hassasiyetinden ikisinin olması.

Postpartum endometrit aşağıdaki istisnai durumlar haricinde nozokomiyal olarak bildirilmelidir:

- Hasta hastaneye yattığında amniyon sıvısının enfekte olduğu saptanmış ise endometrit nozokomiyal olarak rapor edilmez.
- Hasta membran ruptürünün üzerinden 48 saat geçtikten sonra hastaneye yatmış ise endometrit nozokomiyal olarak rapor edilmez (14).

Epizyotomi bölgesi enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Epizyotomiden pürülan drenaj,
- Epizyotomi absesi.

Vajinal “cuff” enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Histerektomi sonrasında vajinal “cuff”dan pürülan drenaj,

- Histerektomi sonrasında vajinal “cuff”da abse,
- Histerektomi sonrasında vajinal “cuff”dan alınan sıvı veya doku kültüründe patojen izole edilmesi (14).

Erkek veya kadın genital sisteminin diğer enfeksiyonlarının (epididim, testisler, prostat, vajina, overler, endometrit veya vajinal “cuff” enfeksiyonları dışında kalan uterus veya diğer derin pelvik dokular) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- İlgili bölgeden alınan doku veya sıvı kültüründen organizma izole edilmesi,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya başka bir enfeksiyon bulgusunun saptanması,
- Ateş (>38°C), bulantı, kusma, ağrı, hassasiyet veya dizüriden ikisi ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Kan kültüründe üreme olması,
 - Doktorun tanısı (14).

2.1.12. DERİ ve YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONU

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, insizyonel yara enfeksiyonu dışında kalan deri enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, dekübitus ülseri enfeksiyonu, yanık enfeksiyonu, meme absesi veya mastiti kapsar. Her bir enfeksiyon için ayrı kriterler geliştirilmiştir.

Deri enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Pürülan drenaj, püstüler, veziküller,
- İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından en az ikisinin ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - İlgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe mikroorganizma izole edilmesi. İzole edilen mikroorganizma normal deri florası elemanlarından biri ise [difteroidler (*Corynebacterium* spp.), *Bacillus* (*Bacillus anthracis* hariç), *propionibacterium* spp., koagülaz-negatif stafilokoklar [(*S. epidermidis* dahil), viridians stafilokoklar, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.] saf kültür halinde üremiş olmalıdır.
 - Kan kültüründe üreme olması,

- Enfekte doku veya kanda pozitif antijen testi (herpes simplex, varicella zoster, *H.influenzae*, *N. meningitides* için),
- İlgili dokunun mikroskopik incelemesinde multinükleer dev hücrelerin görülmesi,
- Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış (14).

Yumuşak doku enfeksiyonu (nekrotizan fasiit, enfeksiyöz gangren, nekrotizan selülit, enfeksiyöz miyozit, lenfadenit veya lenfanjit) tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- İlgili bölgeden alınan doku veya drenaj kültüründe mikroorganizma üremesi,
- İlgili bölgeden pürülan drenaj,
- Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya başka bir enfeksiyon bulgusunun saptanması,
- İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Kan kültüründe üreme olması,
 - Kanda veya idrarda pozitif antijen testi,
 - Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış (14).

Dekübitus ülseri enfeksiyonunun tanısı için şu kriter sağlanmalıdır: Kızarıklık, hassasiyet veya yara kenarlarında şişlikten ikisi ve aşağıdakilerden biri:

- İğne aspirasyonu ile alınan sıvı veya ülser kenarından alınan doku biyopsisinde üreme olması,
- Kan kültüründe üreme olması (14).

Yanık enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Eskarın hızla ayrılması, eskarda koyu kahverengi, siyah veya morumsu renk değişikliği veya yara kenarlarında ödem gibi yanık yarasının görünümünde değişiklik olması ve yanık biyopsisinin histolojik incelemesinde komşu canlı dokuda mikroorganizma invazyonunun gösterilmesi,

- Eskarın hızla ayrılması, eskarda koyu kahverengi, siyah veya morumsu renk değişikliği veya yara kenarlarında ödem gibi yanık yarasının görünümünde değişiklik olması ve aşağıdakilerden biri:
 - Başka bir enfeksiyon odağı olmadan kan kültüründe üreme olması,
 - Biyopsi örneklerinde veya lezyondan alınan kazıntıda Herpes simplex virüsünün izole edilmesi, ışık veya elektron mikroskopide inklüzyonların görülmesi veya elektron mikroskopiyle viral partiküllerin görülmesi.
- Yanık hastasında ateş (>38°C) veya hipotermi (<36°C), hipotansiyon (sistolik kan basıncı \leq 90 mmHg), oligüri (<20 ml/saat), daha önceden tolere edilebilen düzeyde diyet karbonhidratı alımıyla hiperglisemi, mental konfüzyon belirtilerinden ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - Yanık biyopsisinin histolojik incelemesinde komşu canlı dokuda mikroorganizma invazyonunun gösterilmesi,
 - Kan kültüründe üreme olması,
 - Biyopsi örneklerinde veya lezyondan alınan kazıntıda Herpes simplex virüsünün izole edilmesi, ışık veya elektron mikroskopide inklüzyonların görülmesi veya elektron mikroskopiyle viral partiküllerin görülmesi (14).

Yanık enfeksiyonu tanısı koyarken aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir:

- Yanık bölgesinde sadece pürülan materyal varlığı yanık enfeksiyonu tanısı koymak için yeterli değildir.
- Yanık hastasının ateşinin çıkması tek başına yanık enfeksiyonu tanısı için yeterli değildir. Ateş, doku travması veya vücudun başka yerindeki enfeksiyonla ilişkili olabilir (14).

Meme absesi veya mastit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- İncelemede meme absesi ya da başka bir enfeksiyon bulgusunun saptanması,
- İnsizyon ve drenaj veya iğne aspirasyonu yoluyla ilgili memeden alınan doku veya sıvının kültüründe üreme olması ya da histopatolojik olarak inflamasyon bulgularının gösterilmesi,
- Ateş (>38°C), memede lokal inflamasyon ve doktorun tanısı.

Doğum sonrasında ilk yedi gün içinde gelişen meme absesi nozokomiyal olarak bildirilmelidir (14).

2.2. ASİNETOBAKTER TÜRLERİ

Acinetobacter türleri hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir; çeşitli epidemilerle ilişkisi giderek artmaktadır ve dünya çapında birçok hastanede sorun oluşturan önemli patojenlerden biridir. Günümüzde, özellikle çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik önemi büyük bir patojendir. Yüksek ölüm oranları ile ilişkili hastane kaynaklı salgınlarda *A. baumannii*'nin hastane ortamında yayılımının rolü olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir. Bununla birlikte, diğer *Acinetobacter* türleri de hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilir (3).

2.2.1. TARİHÇE

Acinetobacter türleri ilk defa 1911 yılında Alman mikrobiyolog Martinus Willem Beijerinck tarafından tanımlanmış ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmıştır. Günümüze kadar *Achromobacter anitratus*, *Achromobacter mucosus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Cytophaga*, *Diplococcus mucosus*, *Bacterium anitratum*, *Herelleavaginicola*, *Lingelsheimia*, *Mimapolymorpha*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella lwoffii* ve *Neisseria winogradskyi* aralarında olmak üzere en az 15 farklı isimle anılmıştır. Brisou ve Prevot tarafından 1954 yılında hareket baz alınarak “*Achromobacterae*” ailesinde benzer morfolojik özellikler gösteren mikroorganizmalar arasında bazılarının hareketsiz olduklarını göstermişler ve Yunanca hareketsiz anlamına gelen ‘Akinetos’ sözcüğünden esinlenerek bu bakterilere “*Acinetobacter*” adını vermişlerdir. Brisou tarafından 1957’de *Acinetobacter anitratum* isimli bir tipik tür tanımlanmıştır. Asinetobakterlerin biyokimyasal ve morfolojik özellikleri Baumann ve arkadaşları tarafından 1968 yılında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Yıllarca tabiatta saprofitik kalan, düşük patojeniteye sahip bir mikroorganizma olarak görülmüş ve 1970’li yıllarda klinik örneklerden izole edilene kadar göz ardı edilmiştir. 1971’de bu bakteriler *Neisseriaceae* ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflandırılmışlardır. Bu cins içinde tanımlanan ilk tür *Acinetobacter calcoaceticus* ve glukozu asidifiye etme özelliğine göre iki alt tür *A. anitratum* ve *A. lwoffii* olarak 1974’de Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology’de listelenmiştir. İlk modern taksonomik çalışma Bouvet and Grimont

tarafından 1986 yılında yapılmıştır. Bouvet and Grimont DNA-DNA hibridizasyon yöntemini kullanarak *Acetobacter* cinsi üyelerini 12 DNA hibridizasyon grubuna ayırmışlardır. Takip eden yıllarda, DNA hibridizasyon çalışmalarına göre 33 genomik tür tanımlanmıştır. Bunlardan 22 genomik türe isimleri verilirken diğer genomik türler isimlendirilmemiştir. İsimlendirilenler arasında *A. baumannii* ve *A. baumannii* dışı türleri olarak bilinen *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii* ve *A. lwoffii* yer almaktadır. Yakın zamanda *A. ursingii* ve *A. schindleri* adında iki yeni klinik tür daha tanımlanmıştır. Klinik laboratuvarlarda zor ayrılabilen genomik türler 1, 2, 3 ve 13TU *A. calcoaceticus*- *A. baumannii* kompleksi adı altında incelenmektedir. Günümüzde isimlendirilmiş 59 türü bulunmaktadır (15). Bu 59 türden 26'sı insanlardan izole edilmiş olmakla birlikte *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*, klinik literatürde en sık rapor edilen asinetobakter türleri olup tüm asinetobakter enfeksiyonlarının %80'inden *A. baumannii* sorumludur.

Tablo 10. *Acinetocter* spp. türlerinin sınıflaması ve isimlendirilmesi (15)

Geçerli olarak yayınlanan tür isimleri (n=59)	Eski tanımı	Referans	İzole edildiği yerler
<i>A. albensis</i>	Takson 31	Krizova ve ark. 2015	Toprak, su
<i>A. apis</i>		Kim ve ark. 2014	Bal arılarının bağırsağı
<i>A. baumannii</i>	Genomik tür 2	Bouvet & Grimont 1986	İnsan, sıcak kanlı hayvanlar
<i>A. baylyi</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur, toprak
<i>A. beijerinckii</i>	Phenon 7	Nemec ve ark. 2009	İnsan, hayvanlar, toprak, su
<i>A. bereziniae</i>	Genomik tür 10	Nemec ve ark. 2010, Bouvet & Grimont 1986	İnsan
<i>A. bohemicus</i>	Takson 26	Krizova ve ark. 2014	Toprak, su
<i>A. boissieri</i>		Álvarez-Pérez ve ark. 2013	Çiçek nektarı
<i>A. bouvetii</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur
<i>A. brisouii</i>		Anandham ve ark. 2010	Bezelye
<i>A. calcoaceticus</i>	Genomik tür 1	Bouvet & Grimont 1986	Toprak, su, insan
<i>A. celticus</i>	Takson 33	Radolfova-Krizova ve ark. 2016b	Toprak, su
<i>A. colistiniresistens</i>	Genomic 13BJ/14TU	sp. Nemec ve ark. 2017, Bouvet & Jeanjean 1989	İnsan
<i>A. courvalinii</i>	Genomik tür 14BJ	Nemec ve ark. 2016, Bouvet & Jeanjean 1989	İnsan, hayvanlar
<i>A. defluvii</i>		Hu ve ark. 2017	Hastane kanalizasyonu
<i>A. dijkschoorniae</i> (= <i>A. lactucae</i>)	NB14	Cosgaya ve ark. 2016, Dunlap & Rooney 2017	İnsan, su
<i>A. dispersus</i>	Genomik tür 17	Nemec ve ark. 2016, Bouvet & Jeanjean 1989	Toprak, su, insan
<i>A. equi</i>		Poppel ve ark. 2016	At
<i>A. gandensis</i>	Takson 30	Smet ve ark. 2014	At, sığır, su
<i>A. gernerii</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur
<i>A. grimontii</i> (= <i>A. junii</i>)		Carr ve ark. 2003, Vaneechoutte ve ark. 2008	Çamur
<i>A. guangdongensis</i> (= <i>A. indicus</i>)		Feng ve ark. 2014, Nemec & Radolfova-Krizova 2017	Kurşun-çinko
<i>A. guillouiae</i>	Genomik tür 11	Nemec ve ark. 2010, Bouvet & Grimont 1986	Toprak, su, insan
<i>A. gyllenbergii</i>	Phenon 3	Nemec ve ark. 2009	İnsan
<i>A. haemolyticus</i>	Genomik tür 4	Bouvet & Grimont 1986	İnsan
<i>A. halotolerans</i>		Dahal ve ark. 2017	Toprak
<i>A. harbinensis</i>		Li ve ark. 2014b	Nehir suyu
<i>A. indicus</i>		Malhotra ve ark. 2012	Toprak
<i>A. johnsonii</i>	Genomik tür 7	Bouvet & Grimont 1986	Toprak, su, insan, hayvanlar
<i>A. junii</i>	Genomik tür 5	Bouvet & Grimont 1986	İnsan, hayvanlar, su, toprak
<i>A. kookii</i>		Choi ve ark. 2013	Toprak, su
<i>A. lactucae</i>		Rooney ve ark. 2016	Marul
<i>A. larvae</i>		Liu ve ark. 2017	Güve larvalarının bağırsağı
<i>A. lwoffii</i>	Genomik tür 9	Bouvet & Grimont 1986; Nemec ve ark. In press	İnsan, hayvanlar, toprak, su
<i>A. modestus</i>	Takson 18	Nemec ve ark. 2016, Touchon ve ark. 2014	İnsan, su
<i>A. nectaris</i>		Alvarez-Perez ve ark. 2013	Çiçek nektarı
<i>A. nosocomialis</i>	Genomik tür 13TU	Nemec ve ark. 2011, Tjernberg & Ursing 1989	İnsan
<i>A. pakistanensis</i> (= <i>A. bohemicus</i>)		Abbas ve ark. 2014, Nemec & Radolfova-Krizova 2016	Kanalizasyon
<i>A. parvus</i>	Phenon 4	Nemec ve ark. 2003	İnsan, hayvanlar
<i>A. piscicola</i>		Liu ve ark. 2018	Balıklar
<i>A. pittii</i>	Genomik tür 3	Nemec ve ark. 2011, Bouvet & Grimont 1986	İnsan, toprak, su
<i>A. populi</i>		Li ve ark. 2015	Kavak kabuğu
<i>A. pragensis</i>	Takson 28	Radolfova-Krizova ve ark. 2016	Toprak, su
<i>A. proteolyticus</i>	Takson 19	Nemec ve ark. 2016, Touchon ve ark. 2014	İnsan
<i>A. puyangensis</i>		Li ve ark. 2013	Kavak kabuğu
<i>A. qingfengensis</i>		Li ve ark. 2014a	Kavak kabuğu
<i>A. radioresistens</i>	Genomik türs 12	Nishimura ve ark. 1988, Bouvet & Grimont 1986	İnsan, toprak, pamuk
<i>A. rudis</i>		Vaz-Moreira ve ark. 2011	Çiğ süt, atık sular
<i>A. schindleri</i>	Phenon 2	Nemec ve ark. 2001	İnsan, hayvanlar
<i>A. seifertii</i>	'kapalı 13TU'	Nemec ve ark. 2015, Gerner-Smidt & Tjernberg 1993	İnsan
<i>A. soli</i>		Kim ve ark. 2008	İnsan, toprak
<i>A. tandoii</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur, su, toprak
<i>A. tjernbergiae</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur
<i>A. towneri</i>		Carr ve ark. 2003	Çamur, su, toprak
<i>A. ursingii</i>	Phenon 1	Nemec ve ark. 2001	İnsan
<i>A. variabilis</i>	Genomik tür 15TU	Krizova ve ark. 2015	İnsan, hayvanlar, toprak
<i>A. venetianus</i>		Vaneechoutte ve ark. 2009, Di Cello ve ark. 1997	Tuzlu su
<i>A. vivianii</i>	Takson 20	Nemec ve ark. 2016, Touchon ve ark. 2014	İnsan, toprak, su
<i>A. wuhouensis</i>		Hu ve ark. 2018	Hastane kanalizasyonu

Acinetobacter spp. türlerin sınıflandırılması ve isimlendirilmesi – devamı			
Geçici tür tanımı (n=15)	Diğer tanımlar	Referans	İzole edildiği yerler
Genomic sp. 6		Bouvet & Grimont 1986	İnsan
Genomic sp. 15BJ		Bouvet & Jeanjean 1989	İnsan
Genomic sp. 16		Bouvet & Jeanjean 1989	İnsan
21		Touchon ve ark. 2014	İnsan
Takson 22		Touchon ve ark. 2014	İnsan
Takson 24, 25, 27, 32, 34-39		Nemec & Radolfova-Krizova (yayınlanmamış)	İnsan dışı, çoğunlukla çevreden
Yayınlanmamış tür isimler, (n=11)	Diğer tanımlar	Referans	İzole edildiği yerler
' <i>A. antiviralis</i> '		Lee ve ark. 2009	Tütün bitkisi kökleri
' <i>A. kyonggiensis</i> '		Lee ve ark. 2010	Kanalizasyon arıtma tesisi
' <i>A. marinus</i> '		Yoon ve ark. 2007	Deniz suyu
' <i>A. oleivorans</i> '		Kang ve ark. 2011	Toprak
' <i>A. oryzae</i> ' (= <i>A. johnsonii</i>)		Chaudhary ve ark. 2012	Pirinç
' <i>A. plantarum</i> ' (= <i>A. junii</i>)		Du ve ark. 2016	Buğday
' <i>A. pseudolwoffii</i> '	Genomik tür 8, takson 23	Bouvet & Grimont 1986; Nemec ve ark.	İnsan, hayvanlar, toprak, su
' <i>A. refrigeratoris</i> ' (= <i>A. variabilis</i>)		Feng ve ark. 2014b	Buzdolabı
' <i>A. seohaensis</i> ' (= <i>A. towneri</i>)		Yoon ve ark. 2007	Deniz suyu
' <i>A. septicus</i> ' (= <i>A. ursingii</i>)		Kilic ve ark. 2007, Nemec ve ark. 2008	İnsan
' <i>A. sichuanensis</i> '		Qin ve ark. Baskıda	Hastane kanalizasyonu

2.2.2. ASİNETOBAKTERLERİN MORFOLOJİK ve FİZYOLOJİK KARAKTERİSTİKLERİ

Asinetobakterler genellikle enterik bakterilerden biraz daha küçük, opak, pigmentsiz, S tipi koloniler oluştururlar. Oksidaz ve indol negatif, katalaz pozitif, hareketsiz, tween 80 esterez aktivitesine sahip, nitratları redükte etmeyen, zorunlu aerob ve gram negatif mikroorganizmalardır. Bazen dekolorizasyon zorluğu nedeniyle gram pozitif olarak da değerlendirilebilir. Üremenin logaritmik fazında basil (0.9-1.6 x 1.5-2.5 µm boyutlarında), duraklama fazında ise kok şeklindedir. Genellikle kokobasil ve diplokok olarak görüldüğünden *Nesisseria* türleri ile karıştırılabilir. Çoğu tür 20-37°C'de, klinik önemli türler ise 37°C'de ürerler (16). Besiyerinin zenginliğine göre de özelliklerinin değişim gösterdiği, adherensin basit besiyerinde oluşan kok formlarında arttığı, kompleks besiyerlerinde oluşan basil formlarında ise azaldığı belirlenmiştir (17). Bazı suşlarda bulunabilen polisakkarit yapısındaki kapsül, grup B ve G streptokoklardan hazırlanan antiserumlarla, bazı suşlar ise antiklamidya antikorlarıyla çapraz tepkime verebilir. Glukozu oksitleyen *A. baumannii*, glukoz negatif *A. lwoffii* ve hemoliz yapan *A. haemolyticus* klinik suşlar arasında en sık görülenlerdir. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C'de üreyememesi nedeniyle ayırt edilebilir. Enterobakterlerden

anaerobik şartlarda ürememesi ve nitratları redükte etmemesi, *Neisseria* ve *Moraxella* türlerinden ise oksidaz negatif olmaları ile ayırt edilebilir (16).

Asinetobakterler besiyerlerinde genellikle 1-2 mm boyutlarında, renksiz veya bej renğinde, kubbeli, S veya M tipi koloniler oluştururlar. MacConkey agarda üreyen koloniler pembe renkli görülür. *Acinetobacter* türleri gram negatif, kokobasil, katalaz pozitif, oksidaz negatif, indol negatif, sitrat pozitif ve hareketsiz olmalarıyla cins düzeyinde tanımlanabilirler (18).

2.2.3. MEVCUT TAKSONOMİ

Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile *Acinetobacter* türlerinin genetik özelliklerinin daha anlaşılır olması nedeniyle yıllar içinde bu mikroorganizma tür isimlerinde önemli taksonomik değişiklikler olmuştur. Taksonomik çalışmalar sonucu asinetobakter cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır (Tablo 11). *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus* ve *Acinetobacter calcoaceticus* çoğunlukla klinik olarak önemli bildirilen türlerdir (19).

Tablo 11. Asinetobakterlerde mevcut taksonomi

Alem	Bakteri
Şube	<i>Proteobacteria</i>
Sınıf	<i>Gammaproteobacteria</i>
Takım	<i>Pseudomonadales</i>
Aile	<i>Moraxellaceae</i>
Cins	<i>Acinetobacter</i>
Klinik olarak önemli türler	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter haemolyticus</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>

2.2.4. ASİNETOBAKTERLERİN DOĞAL YAŞAM ALANLARI

Acinetobacter türleri tipik olarak serbest yaşayan saprofitler olup sıklıkla çevrede hemen her yerde yaygın olarak bulunan heterojen bir mikroorganizma grubudur.

Asinetobakterlerin farklı türleri genellikle toprak, su, kanalizasyon, insan, gıda ve hayvanlar ile ilgili çeşitli yaşam alanları ile ilişkilidir.

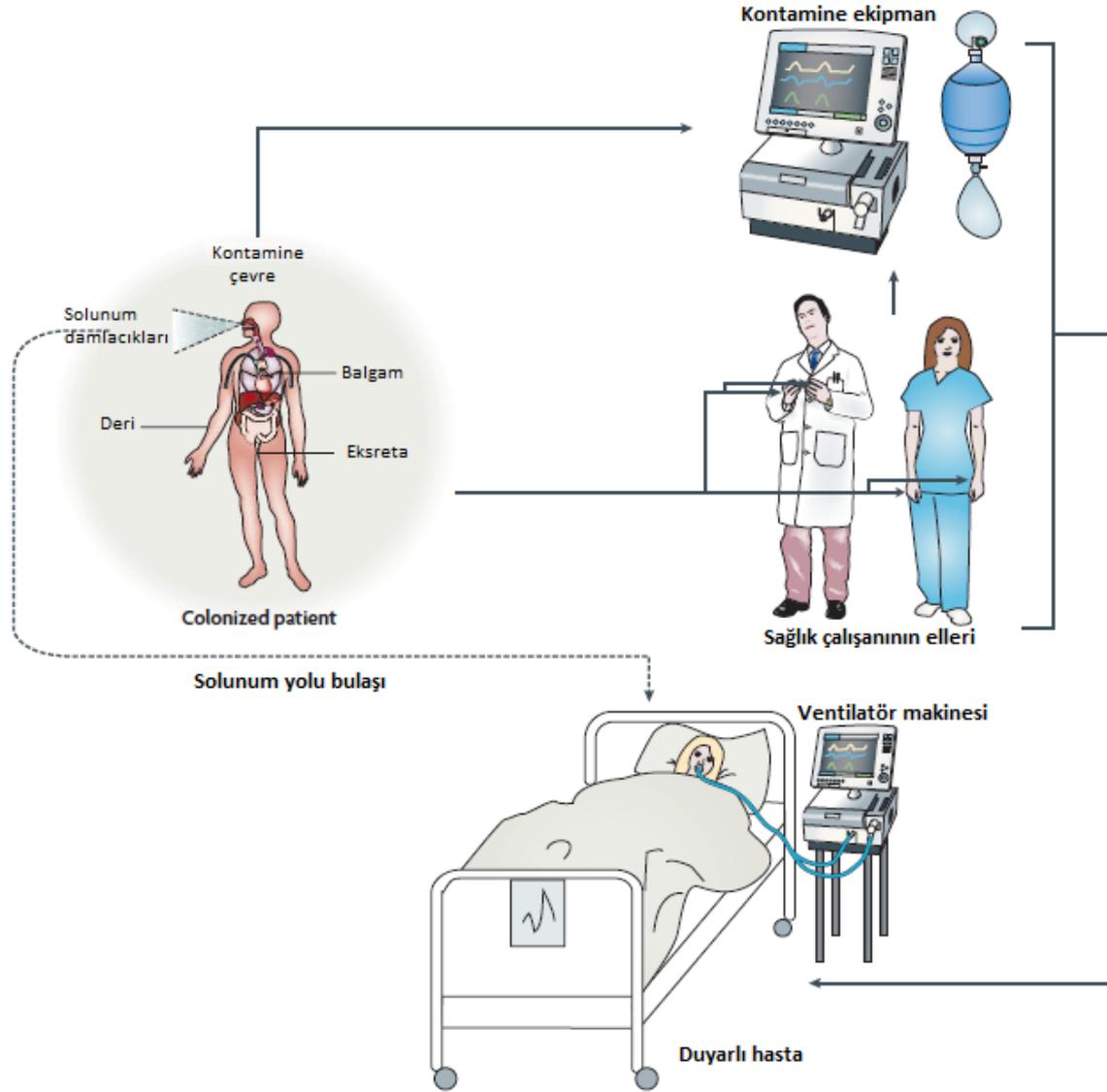
Acinetobacter spp. genelde deri, mukoz membranlar veya orofarinks ve insan solunum sekresyonlarının normal florasının bir parçası olarak kabul edilir ve pnömoni, septisemi ve yara enfeksiyonlarını içeren geniş bir yelpazede lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Hastanede yatan hastalarda bu mikroorganizmanın en sık bulunduğu alanlar deri, orofarinks ve sindirim sistemidir (7,19). Seifert tarafından yapılan bir çalışmada, *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı kişilerin alın, burun, kulak, boğaz, trakea, konjunktiva, el, vajina, perine gibi çeşitli vücut alanlarından izole edildiği, aksilla ve kasık gibi nemli alanlarda yaşadığı gösterilmiştir (19). Asinetobakterlerin insan derisinde %25 oranla kolonize olabildiği ve bu durumun özellikle hastanede yatan hastalardaki salgınlarda sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (4,7).

Acinetobacter spp. balık, gökkuşağı alabalığı ve kuşları içeren hayvanlardan da sıklıkla izole edilmiştir. Ayrıca, *Acinetobacter* türlerinin çiğ sebzeler, meyveler, süt ve süt ürünleri gibi çeşitli gıda maddelerinde bulunduğu bildirilmiştir (19). Uzun süre kuru koşullara dayanabildiği için *A. baumannii* ventilatör tüpleri, arter basıncı monitörizasyon aletleri, nemlendiriciler gibi kullanılan tıbbi aletlerden sıklıkla izole edilmiştir. Ayrıca, sağlık çalışanının cildinden, yastıklardan, yataktan, ventilatör ekipmanlarının tümünden ve nemli alanlardan izole edilmiştir (19). YBÜ'lerde yatmakta olan hastaların dışkılarında *Acinetobacter* spp. izole edilmiş ve trakeostomili hastaların %45'inde kolonizasyon olduğu görülmüştür (20).

2.2.5. EN ZOR ŞARTLAR ALTINDA YAŞAMA VE KURU ORTAMLARA DİRENÇ

A. baumannii'nin besin sınırlı koşullar altında kuru yüzeylerde yaşama yeteneği onların doğal ve medikal çevrede yayılımı ve sürekliliğini kolaylaştırır. Buna ek olarak, tıbbi aletlerin ve ekipmanların kolonizasyonu uzamış hastane salgınları için kaynak oluşturur. Kuru yüzeylerde *A. baumannii* suşlarının çoğunluğu *Escherichia coli*'den daha uzun süre yaşar, hatta bazıları dört aydan daha fazla canlı kalabilir. İlave olarak, *A. baumannii* oda sıcaklığında hem nemli hem de kuru cam yüzeylerde 20 günden daha fazla yaşadığı gösterilmiştir. Bu özellik bu mikroorganizmanın hastane ortamında yaşamasını ve yaygın enfeksiyonlara neden olmasını sağlar. *Acinetobacter* spp. YBÜ çalışanlarının ellerinde ve cansız nesnelere sıklıkla bulunur. Enfeksiyondan ziyade sıklıkla kolonizasyon olması nedeniyle klinik materyallerden

Acinetobacter spp. izolasyonunda klinik önemini tespit etmek zordur (19). Şekil 1' de *A.baumannii*'nin bulaşma dinamikleri şematik olarak gösterilmiştir (17).



Şekil 1. *Acinetobacter baumannii*'de hasta, bakteri ve hastane çevresindeki dinamikler

Kaynak 17'den uyarlanmıştır.

2.2.6. ASİNETOBAKTERLERİN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Acinetobacter cinsi bakterilerin virülansı düşük olup, konak savunma mekanizması normal olan bireylerde enfeksiyon etkeni olma riski çok düşüktür. Doğada ve hastane ortamında yaygın olarak bulunur. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarına neden olurlar. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik rolü tam bilinmemektedir. Kapsül içermesi, bakteriosin üretimi, kuru ortamda uzun süre yaşaması gibi

özellikler *Acinetobacter* türlerinin yaşam süresini arttıran faktörlerdir. Kapsül fagositozu önler ve selektif kompleman eksikliği olan bireylerde enfeksiyona yatkınlık yaratabilir (21).

2.2.6.1. Hücre yüzey özellikleri

Birçok gram negatif bakteri gibi, *A.baumannii*'nin lipopolisakkaridi yüksek oranda immünoestimülatuardır. Asinetobakter cinsindeki lipopolisakkarid O antijeni, yapısında tekrarlayan deoksiamino şekerler ve bu polimerlerin genellikle yapısal dallanmalar göstermesi nedeniyle hidrofobik özelliktedir. Bu konuda asinetobakter için yapılan ilk çalışmalarda, RAG-1 suşunun insan ağız içi epitel hücrelerine hidrofobik yüzey bileşenleri aracılığıyla tutunduğu gösterilmiş; bu tutunmada ince fimbria ve polisakkarid kapsül benzeri yapıların rol oynadığı gösterilmiştir (22). Sonrasında hücre yüzey hidrofobisitesi, kollajen, fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi hücrel matriks proteinlerine bağlanma ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (23). Ancak bu faktörlerin enfeksiyon patogenezi ile ilişkisi, hayvan çalışmaları ile kombine moleküler genetik yöntemler kullanılarak henüz doğrulanmamıştır. Asinetobakter suşlarının yüzey özelliklerinin, tutunmada oynadığı rol ile ilgili bilgiler sınırlıdır (24).

Yapılan çalışmalarda, kapsül pozitif fenotipin insan asit sıvısında kolayca üreyebildiği, gerek insan serumunda gerekse farelerin yumuşak dokusunda sağkalımlarının arttığı; bunun yanında kapsül negatif mutantların tamamen ve kalıcı olarak elimine edildiği gösterilmiştir. K1 kapsül yapısının önemli bir virülans faktörü olduğunu vurgulamışlardır (25).

2.2.6.2. Litik/toksik bileşik üretimi

Acinetobacter türlerinin üretebildiği çok sayıda ekstraselüler enzim; serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıt ve klinik semptomlardan sorumlu virülans faktörlerinden biridir. *A. baumannii* kültür filtratlarının HeLa hücrelerinde kaspaz 3 aktivasyonu yolağı ile apoptozu tetikleyen bir enzimatik aktiviteye sahiptir (24). Saf OmpA mitokondride lokalize olmuştur. OmpA'nın sitokrom c ve apoptoz-indükleyici faktör gibi pro apoptotik moleküllerin salınımını indükleyerek, enfeksiyon sürecinde insan solunum yolu hücrelerinde hasara neden olduğu düşünülmektedir. OmpA proteini asinetobakter enfeksiyonlarında adezyon ve epitel hücrelerine invazyonda da rol oynar. Ayrıca OmpA proteininin alternatif kompleman yollarının solubl inhibitör faktörleri etkileyerek ve

bakterinin kompleman bağımlı öldürme mekanizmalarından kaçabilmesini sağlayarak *A. baumannii*'nin insan serumunda çoğalmasının yanında kalıcı olmasında da etkisi vardır.

2.2.6.3. Adezyon ve biyofilm oluşturma

A. baumannii medikal cihazlar, hastane gereçleri, kumaşlar ve mobilyalar dahil birçok cansız yüzeyde canlılığını sürdürme konusunda diğer gram negatif bakteriler ile karşılaştırıldığında yüksek kapasiteye sahiptir. *A. baumannii* ayrıca kateter, respiratuvar cihazlar gibi kalıcı araçlara da insan epitelyum hücreleri gibi biyolojik yüzeylere olduğu gibi adeze ve kolonize olabilmektedir (26).

A.baumannii'nin biyofilm oluşturmada ve yüzeylerde hareket kabiliyetinin artmasıyla çevre şartlarında kalıcı olmasında yine OmpA proteini rol oynamaktadır. AbOmpA'nın, dendritik hücre aktivasyonu ve olgunlaşmasını indükleyerek, *A. baumannii*'ye karşı oluşan immün yanıtın doğasını belirleyen en önemli özellik olan CD4+ T hücrelerinin Th1 yönünde kaymasına yol açtığı da saptanmıştır (27). Birçok bakteri türünde yaygın olan biyofilm üretimi, patojenlerin antimikrobiyal ajanlardan ve konağın immün yanıtından kaçmasını sağlayarak enfeksiyonların patogeneze katkıda bulunmaktadır. *A. baumannii* polistren, cam gibi abiyotik yüzeylerde olduğu gibi epitel hücreler ve fungal filamentler gibi biyotik yüzeylerde de biyofilm oluşturur. Pilus ve Bap yüzey adezyon proteininin üretimi, abiyotik yüzeye ilk yapışmayı takiben biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (28).

Bununla birlikte bazı klinik izolatların adezyonu ve biyofilm fenotipi, geniş spektrumlu antibiyotik direnci varlığı ile ilişkili gibi görünmektedir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) izolatların belirgin bir şekilde fazla biyofilm oluşturduğu ve bunun diğer membrane proteinlerinin birikimi ile korele olduğu görülmüştür. ÇİD *A. baumannii* suşlarında oluşan biyofilm miktarı ile epitel hücreye yapışmasının doğru orantılı olduğu, PER-1 beta-laktamaz geni taşıyan *A. baumannii* izolatlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelere yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen izolatlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, önceden aminoglikozid kullanımının biyofilm üreten *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (29).

2.2.6.4. Demir kazanım mekanizmaları

Bakterilerin çoğalmaları sırasında gereksinim duydukları demiri konak ile yarışarak sağlayabilmesi, enfeksiyonun devam etmesi için önemlidir. Mikroorganizmalar konakta varlığını sürdürmek için öncü demir moleküllerini kullanma yeteneklerini kullanır ve bunu da yüksek afiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederek sağlar. *A. baumannii* suşları, farklı demir kaynaklarını kullanabilme yeteneğine ve konağa kolonize olmayı sağlayan bağımsız demir kazanım sistemine sahiptir. Bu bakteriler, demir kazanım kapasitelerindeki farklılığa göre siderofor aracılı ve/veya hemin kazanım fonksiyonlarını eksprese etmektedir (29). *A.baumannii*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan asinetobaktin (acinetobactin) ilk kez *A.baumannii* 19606 suşunda tanımlanmış ve bunun hemin kazanım sistemlerinin ekspresyonuna da katkı sağladığı bildirilmiştir (30). Üretildikten sonra sideroforlar çeşitli bakteriler için tanımlanan antibiyotik direncindeki atım pompaları ile benzer mekanizma ile hücre dışına salınmaktadır (29).

Yapılan moleküler çalışmalar, *A. baumannii* kromozomunda asinetobaktin ile ilişkili 18 açık okuma bölgesi içeren bir bölge olduğunu göstermiştir. Bu bölgede yer alan bauA ve basD, sırasıyla asinetobaktin transportu ve biyosentezinden sorumludur. BarA ve barB ise siderofor salınımında görevli genlerdir. Klinik izolatların analizi, farklı türlerin farklı demir alım sistemi eksprese etme ve farklı biyofilm yapıları oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Nitekim siderofor biyosentezi ve salınımı ile ilgili gen delesyonları olan suşlarda hemin kazanım sistemlerinin devreye girdiğinin gösterilmesi, *A.baumannii*'nin demir ihtiyacını gidermede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir (30).

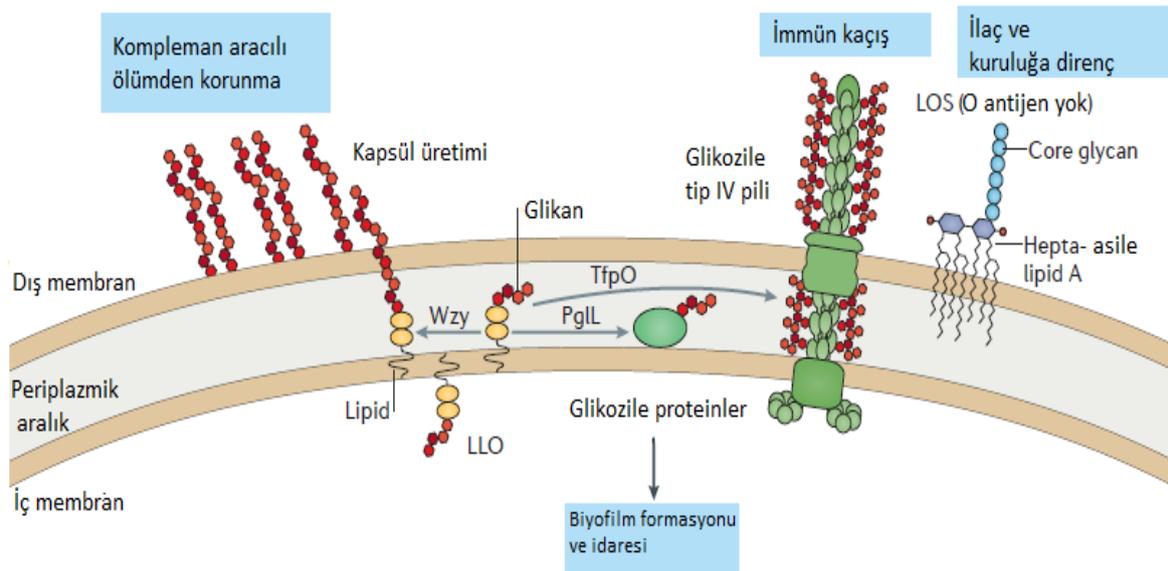
2.2.6.5 “Quorum Sensing” mekanizması

Bakteri birçok farklı mekanizma ile pH, ozmolarite, besin kaynağı ve popülasyon yoğunluğu gibi çevresel şartlardaki değişiklikleri algıladığında, metabolizmasında bazı değişiklikler yaparak yeni şartlara kendini adapte etmeye çalışır. “Minimum popülasyon birimini algılama” olarak ifade edilen “Quorum Sensing (QS)” mekanizması, bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptamasına yarayan bir sistem olup, bakteri bu bilgiyi birçok genin regülasyonunu kontrol etmekte kullanır (29). Asinetobakter izolatlarında, QS sistemi sinyal moleküllerinin N-açil homoserin lakton (NAHL) yapısında olduğu saptanmıştır (31). *A. baumannii*'nin QS genlerini (abaI ve abaR) horizontal olarak *Halothiobacillus*

neapolitanus'tan kazandığı bildirilmekte ve bu sistemin, bakterinin biyofilm oluşturmada da katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (32).

Her ne kadar hareketsiz bakteri anlamına gelen asinetobakter ismini hareket kabiliyeti olmayan cinslerden almış olsa da 30 yıl önce Henrichsen tarafından *A. calcoaceticus*'un agar üzerinde hareket etme kabiliyeti gösterilmiştir (33,34). Son yıllarda bu konu ile ilgili bilgiler *A. baumannii*'nin ilüminasyona 'quorum sensing' ve demir şelasyonuna cevaben değişik hareket kabiliyeti gösterebildiğinin gözlemlenmesiyle yeniden gözden geçirilmiştir.

Asinetobakter basiline motilite tipi tam olarak açıklanamamış değildir ancak günümüz fenotipik ve genetik kanıtları bu patojenin yarı-katı yüzeylerde akma, kayma, yüzme, kaynaşma (swarming) gibi hareketlerden çok seyirme hareketiyle ilerlediğini göstermektedir. Sonuç olarak, *A. baumannii*'nin, çevreden ve hücre sinyallerinden etkilenen tip IV pili bağımlı mekanizmalar ile yarı katı yüzeylerde hareket kabiliyeti vardır. Ancak tüm klinik izolatlar laboratuvar şartlarında hareketlilik göstermemektedir. Hareketin enfeksiyon şiddeti ve virulans üzerine etkisi bu sebeple tartışmalıdır. Şekil 2'de *Acinetobacter* spp.'nin virulans faktörleri şematik olarak anlatılmıştır (33).



Şekil 2. Asinetobakterlerin virulans faktörlerinin şematik olarak anlatımı

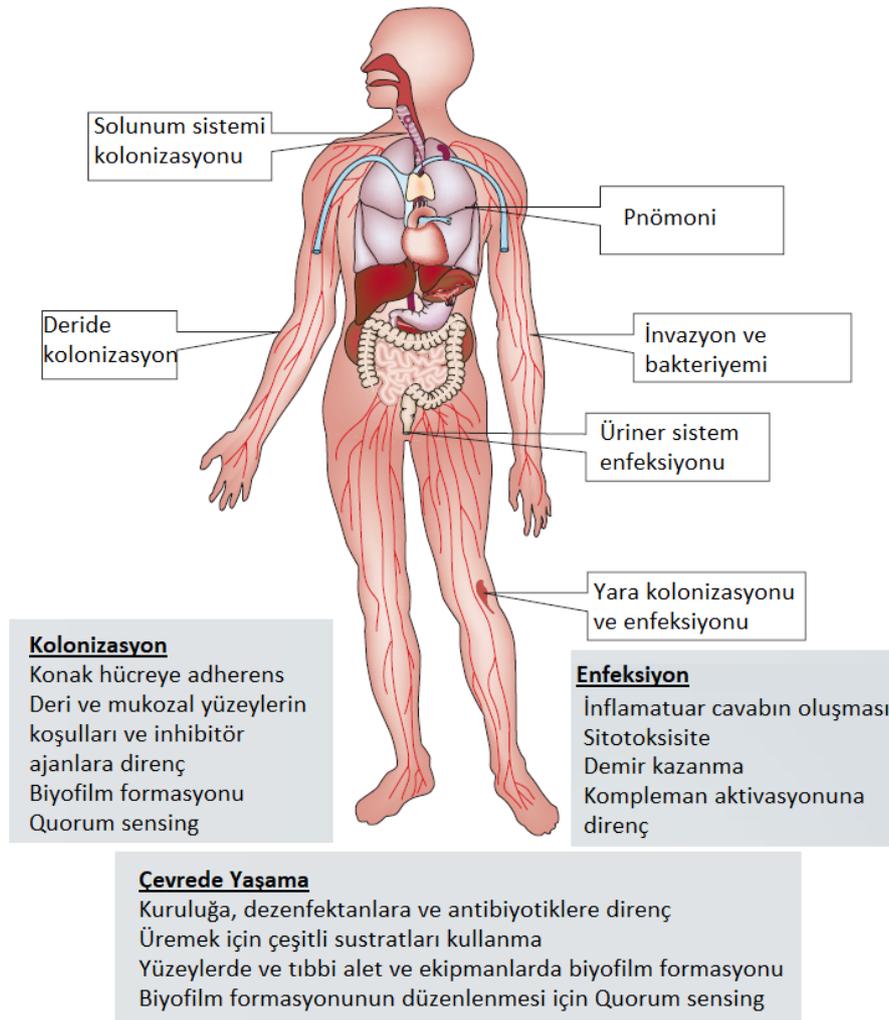
Kaynak 33'den uyarlanmıştır.

Tablo 11. *Acinetobacter spp.* virulans faktörleri

Virulans faktörü	Patogenezdeki rolü
Porin (OmpA, Omp33-36, Omp22, CarO, OprD-like)	Tutunma ve invazyon, apopitoz indüksiyonu, serum rezistansı, biyofilm formasyonu, persistans
Kapsüler polisakkarit	Serumda büyüme, doku enfeksiyonlarında yaşamını devam ettirme, biyofilm formasyonu
Lipopolisakkarit (LPS)	Serum rezistansı, doku enfeksiyonlarında yaşamını devam ettirme, evasion of the host immune response
Fosfolipaz (PLC and PLD)	Serum rezistansı, invazyon, in vivo yaşam
Outer membrane vesicle (OMV)	Antibiyotik direnç genlerinin horizontal aktarımı
Demir alım sistemi (acinetobactin ve NfuA)	İn vivo yaşam, persistans, konakçı hücrelerinin öldürülmesi
Çinko alımı sistemi (ZnuABC and ZigA)	İn vivo yaşam
Manganez alım sistemi (MumC and MumT)	İn vivo yaşam
Tip II protein sekresyon sistemi	İn vivo yaşam
Tip VI protein sekresyon sistemi	Rakip bakterilerin öldürülmesi, konak kolonizasyonu
Tip V protein sekresyon sistemi	Biyofilm formasyonu, tutunma
PBP 7/8 ve β -laktamaz PER-1	Serum rezistansı, in vivo yaşam, tutunma
CipA	Serum rezistansı, invazyon
Tuf	Serum rezistansı
RecA	İn vivo yaşam
SurA1	Serum rezistansı, in vivo yaşam
GigABCD	İn vivo yaşam, konakçı hücrelerinin öldürülmesi
UspA	İn vivo yaşam, konakçı hücrelerinin öldürülmesi
GacS ve PaaE	Nötrofil influks
Pili	Tutunma, biyofilm formasyonu
OmpR/EnvZ	Konakçı hücrelerinin öldürülmesi
FhaBC	Tutunma, konakçı hücrelerinin öldürülmesi
AbeD	Konakçı hücrelerinin öldürülmesi

2.2.7. ASİNETOBAKTER ENFEKSİYONLARI

Asinetobakterler tüm organlarda süperatif enfeksiyonlara neden olabilir. Genellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. YBÜ'lerde sıklıkla görülen problemlerden biri olan ventilatör ilişkili pnömonilerin en sık sebeplerindedir. Bunun yanında sağlık bakım ilişkili bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olabilir (Şekil 3: 17, 21).



Şekil 3. *A. baumannii*'nin kolonizasyon, enfeksiyon ve çevrede yaşamasına katkıda bulunan faktörler

Kaynak 17'den uyarlanmıştır.

2.2.7.1. HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ

Hastane kökenli pnömoniler (HKP) ve ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) günümüzde uygulanan gelişmiş antimikrobiyal tedavilere, destekleyici ve önleyici tedavilere rağmen halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (35).

HKP, hastane enfeksiyonları içerisinde ikinci, yoğun bakım enfeksiyonları içerisinde ise birinci sıklıkta yer almaktadır (36). American Thoracic Society (ATC) ve American Society of Infectious Diseases (IDSA) tarafından hazırlanmış rehberde hastane kaynaklı pnömoninin her 1000 hastane yatışında 5-10 olguda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu oran mekanik ventilatör uygulanan hastalarda ise 6-20 kat artmaktadır. Kolonize orofaringeal ya da gastrik içeriğin aspirasyonu trakeobronşiyal alana bakterilerin ulaşmasındaki en önemli yoldur (37).

En sık etken mikroorganizmaların ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Staphylococcus aureus* olduğu belirlenmiştir (38).

Birçok birimde *A. baumannii* izolatlarının çoğu solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir. Yoğun bakımda gelişen pnömonilerin %5 ile %10'u *A. baumannii* kaynaklıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde *A. baumannii*'nin VİP'lerin %29,2'sinde görüldüğü ve en sık karşılaşılan etken olduğu görülmüştür (39).

Asinetobakter pnömonili hastalar genellikle yoğun bakım ünitesinde yatışı uzamış hastalardır. Ancak salgın durumlarında erken bulaşlar da olabilir. Sağlık bakımı ilişkili asinetobakter pnömonisi sıklıkla multilobar tutulumludur. Kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkopulmoner fistülizasyon gelişebilir. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, komorbid hastalık varlığı, immünsupresif tedavi, cerrahi, antibiyotik kullanımı, endotrakeal tüp, nazogastrik tüp gibi invaziv alet varlığı asinetobakter ile alt solunum yollarının kolonizasyonunu veya pnömoni riskini arttıran faktörlerdir (39).

2.2.7.2. TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

A. baumannii etkenli toplum kaynaklı pnömoniler; Avustralya ve Asya'nın tropikal bölgelerinde, genellikle yağmur mevsimlerinde, alkol bağımlılığı olan, sigara kullanımı, DM, böbrek yetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda bildirilmiştir. Genel olarak klinik gidişat kötü olup yoğun bakım ihtiyacına neden olabilmekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Ayrıca aşırı alkol kullanımı olan bireylerde %10 gibi bir oranla boğaz

taşıyıcılığı olduğu bildirilmektedir ve bu taşıyıcılık enfeksiyon kaynağı olarak görülmektedir (40).

2.2.7.3. KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI

A. baumannii, tek başına ya da polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilmektedir. *A. baumannii*'ye bağlı KDE'ler, geçici bakteriyemiden septik şoka kadar geniş bir klinik dağılım gösterir. Hastalarda bakteriyeminin kaynağı genellikle solunum yolu enfeksiyonu daha ön planda olmakla birlikte damar içi kateter kullanımı, üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve abdominal enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir.

Hastane kökenli primer bakteriyemilerin yaklaşık %87'sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (41). Kateter ilişkili bakteriyemi olgularında kateterin izolasyondan sonra 48-72 saat içerisinde çıkarılmasının, gram negatif bakterilerle gelişen tekrarlayan bakteriyemi olasılığını engellediği bildirilmiştir (42). Bunun yanında bakteriyemilerin gelişiminde etkili olan risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda mekanik ventilasyon uygulanmasının bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (43). Bakteriyemilerde kaba mortalite hızının %46 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (44). *A. baumannii* bakteriyemisinde karbapenem dirençli enfeksiyonlarda ölüm oranı daha yüksektir (45). Hastanın prognozunu genellikle altta yatan hastalık belirlemektedir. Malignensi ve yanıklarda prognoz oldukça kötü iken travma hastalarında daha iyi olmaktadır. *A. baumannii*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu *P. aeruginosa* ve *Candida spp.*'den sonra üçüncü sırada mortaliteye sahiptir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda *A. baumannii* bakteriyemisine bağlı olarak ortaya çıkan mortalite oranının %60-61 olduğu saptanmıştır (46).

A. ursungii'nin hastanede yatmakta olan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca, HIV pozitif olan bir hastada gelişen toplum kaynaklı *A. radioresistens* bakteriyemisi bildirilmiştir (47).

Hastane kökenli bakteriyemi, hastalarda ölüm riskinin yanı sıra hastanede yatış süresini uzatmakta ve buna bağlı olarak da tedavi maliyetini artırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastane kökenli bakteriyemi geliştiğinde hastaların 24 gün daha fazla hastanede kaldığı, ek tedavi maliyeti ortaya çıktığı bildirilmiştir (48).

2.2.7.4. MENENJİT

Sağlık bakımı ilişkili, nöroşürüjrik cerrahi sonrası asinetobakter menenjitinin sıklığı giderek artmaktadır. Genellikle kafa travması ve nöroşürüjrik girişimlerle birliktelik gösterir. Nöroşürüjrik cerrahi geçirmiş ve eksternal ventriküler drenajı olan hastalar tipik hastalardır. Son yıllarda sağlık bakımı ilişkili menenjitlerde gram negatif etkenler daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır ve çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'nin de sıklığı artmaktadır. Mortalite %70'lere varabilmektedir, tanı koymadaki zorluk da mortalitenin yüksek olmasındaki faktörlerden bir tanesidir (49).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlık bakımı ilişkili menenjitlerin %22'sinden nonfermentatif bakterilerin etken olarak izole edildiği bildirilmiştir (50). Risk faktörleri; beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, invaziv girişimler (kraniyotomi, ekstra ventriküler drenaj kateteri varlığı, lomber ponksiyon, intratekal infüzyon, spinal anestezi), yoğun antibiyotik kullanımı, komplike kafa travması ve nadiren bakteriyemili hastalarda metastatik enfeksiyonlardır.

2.2.7.5. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

A. baumannii üriner sistem enfeksiyonlarının nadir görülen etkenlerinden, yoğun bakımda gelişen üriner sistem enfeksiyonlarının ise %1,6'sından sorumludur. Genellikle immün sistemi baskılanmış, yaşlı, sürekli üriner kateteri olup yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarından ve kolonizasyondan sorumludur. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında asinetobakterlerin görülme oranının %7,5 olduğu bildirilmiştir (39).

2.2.7.6. DERİ ve YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI

Acinetobacter türleri kateter ile ilişkili kateter giriş yeri enfeksiyonuna neden olabilir. Aynı zamanda travmatik yara, yanık ve postoperatif insizyon yerinde kolonizasyon veya enfeksiyona da neden olabilirler (51). Irak ve Afganistan'daki çatışmalarda yaralanan Amerikan Askeri Birlikleri'nde çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'ye bağlı gelişen oldukça ciddi yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir. Bu olgularda sahra hastanesi çevresindeki toprakta *Acinetobacter* kolonizasyonunun kaynak olduğu düşünülmüştür (52).

2.2.7.7. DİĞER ENFEKSİYONLAR

Acinetobacter türlerinin neden olduğu doğal kapak endokarditi genellikle akut ve şiddetli bir tablo olup mortalite oranı yapay kapak endokarditine göre daha fazladır (53). *Acinetobacter* kökenleri sürekli olarak periton diyalizi yapan hastalarda peritonite yol açabilmektedir. Hastalar sıklıkla karın ağrısı ve diyaliz sıvısında bulanıklaşma ile başvurmaktadır (54). *A. junii* nadir oküler enfeksiyon etkenidir ve çocuk hastalarda bakteriyemiye neden olabilir (55). Konjunktivit, endoftalmit, kontamine kontak lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve korneal perforasyon gibi göz enfeksiyonları da bildirilmiştir (56).

2.2.8. EPİDEMİYOLOJİ

A. baumannii SBİE'lere neden olabilen bir patojen olup şimdiye kadar; bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, menenjit, endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları salgınları rapor edilmiştir. Salgınlar sıklıkla YBÜ ve yanık ünitelerinde mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (19).

***A. baumannii*'nin global epidemiyolojisi**

A. baumannii genellikle su ve toprakta bulunur. Hastanelerde birçok alanda kolonize olup bunun yanında yatan hastalarda da kolonizasyona neden olduğu bilinmektedir.

Çeşitli epidemiyoloji çalışmalarında Avrupa, Kuzey Amerika, Arjantin, Brezilya, Çin, Tayvan, Hong Kong, Japonya ve Kore' de farklı MDR *A. baumannii* suşları ile enfeksiyonlar bildirmiştir ve bunlar genellikle nazokomiyal enfeksiyonlardır. Toplum kökenli pnömoniler özellikle tropikal bölgelerde sıcak ve nemli geçen aylarda rapor edilmiştir (19).

***A. baumannii* Orta Doğu epidemiyolojisi**

Yapılan çalışmalarda Suudi Arabistan'da YBÜ'lerde enfeksiyonlara neden olan dirençli bakteriler arasında en sık izole edilen bakterinin *A. baumannii* olduğu saptandı (19).

Salgınların epidemiyolojisi

A. baumannii'nin önemli bir özelliği, antimikrobiyal ajanlara direnç yeteneği olup bu özellik salgınlarda daha da önem kazanmaktadır. Salgınlarda özellikle dirençli klonlar etken olarak saptanır ve bu klonlardan yaygınlaşanlar üç Avrupa klonu (I, II ve III olarak belirlenmiş),

farklı coğrafik alanlarda salgınlara neden olmaktadır. Salgınlarda *A.baumannii* izolatlarının çoğunluğu genellikle tek bir klona aittir (19).

2.2.9. RİSK FAKTÖRLERİ

Toplum kökenli asinetobakter enfeksiyonları için sigara ve alkol alışkanlıkları, kronik akciğer hastalığı ve diyabetes mellitus bildirilen risk faktörleridir. Hastane kaynaklı olgularda ise asinetobakter enfeksiyonları için risk faktörleri incelendiğinde; öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner veya intravenöz katater, yanık ya da yoğun bakım ünitesinde yatma, mekanik ventilasyon kullanımı, hastanede uzun süreli yatış, cerrahi girişim, malignensi, ve dışkıda kolonizasyon gibi faktörler bulunur (51). Yenidoğan ünitelerinde de salgınlara neden olabilmekle beraber genellikle yaşlılarda enfeksiyona neden olur. Bakteriyemi ön tanısı ile kan alınarak, kan kültürlerinden izole edilen suşlar bazen deri florasına ait olabilir. Menenjit olguları incelendiğinde birçoğunda lomber ponksiyon, ventrikülografi, myelografi ve diğer beyin cerrahi girişimleri olduğu görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonları ise en sık; yoğun bakım ünitesinde yatan ve kalıcı üriner katateri olan hastalarda görülmektedir. Ayrıca periton diyalizi, perkutan safra drenajı, perkutan transhepatik kolanjiyografi sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Hastane enfeksiyonlarının yanında kolonizasyon nedeniyle de mikroorganizma izole edilebilmektedir (51).

Asinetobakter enfeksiyonlarında risk faktörlerinin bilinmesi, risk faktörüne göre etkenin tahmin edilmesine, tedavinin planlanmasına ve dolayısıyla da enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesine yardımcı olması açısından önem arz etmektedir. Bu risk faktörleri hastaya bağlı risk faktörleri, enfeksiyon kontrolüne bağlı risk faktörleri ve girişimlere bağlı risk faktörleri olmak üzere üç gruba ayrılabilir (57).

Hastaya bağlı risk faktörleri

- İleri yaş
- Hipoalbuminemi (Serum albümin<2.2 g/dl)
- Organ yetmezliği
- Koma, bilinç kaybı

- KOAH gibi önceden bilinen akciğer hastalığı varlığı
- Cilt ve mukoza kolonizasyonu

Girişimlere ve medikal tedavilere bağlı risk faktörleri

- Kortikosteroid kullanımı
- Kan transfüzyonu
- Kateterlerin endikasyonsuz ve sık değişimi
- Uzun süreli mekanik ventilatöre bağlanma
- Hastanın düz pozisyonda yatırılması
- Reentübasyon
- Enteral beslenme
- Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- İnvaziv girişimler

Enfeksiyon kontrolüne ilişkin risk faktörleri

- Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun yetersizliği
- Uygunsuz antibiyotik kullanımı

2.2.10. ASİNETOBAKTER ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Asinetobakter enfeksiyonları, 1970'ler öncesinde, aminoglikozidler, beta laktamlar ve tetrasiklinler ile tedavi edilebiliyorken; günümüzde antimikrobiyal direncin hızla geliştiği, genellikle tedaviye yanıt vermeyen, yüksek oranda mortaliteyle sonuçlanan enfeksiyonlar haline gelmiştir. Antimikrobiallere duyarlılık, ülkeler, merkezler ve hatta hastanelerin birimlerine göre değişebilmektedir. Direnç profili, başta antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kontrol politikaları olmak üzere sosyoekonomik koşullar gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, diğer risk faktörlerini azaltmanın yanında, *A. baumani*'ye bağlı gelişen enfeksiyonların ampirik tedavisinde, o hastanedeki direnç profiline uygun bir protokol belirlenmelidir. Asinetobakter enfeksiyonlarında önerilen antimikrobiyal ajanlar Tablo 12'de özetlenmiştir (58).

SULBAKTAM

Beta laktamaz inhibitörlerinden sulbaktam, *A. baumannii* izolatlarına karşı yüksek intrinsik bakteriyel aktiviteye sahip antibiyotiklerdendir. *A. baumannii* pnömonisi ve kan dolaşım yolu enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda sulbaktam içeren kombinasyonlar ile diğer kombinasyonlar karşılaştırılmış, sulbaktam etkin bulunmuştur (59). Ciddi bir *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisi için optimal sulbaktam dozu bilinmemekle birlikte, genellikle renal fonksiyonları normal hastada en az 6 gram/gün bölünmüş dozda verilmesi önerilmektedir. Daha yüksek dozların etkinliğinin daha fazla olup olmayacağı ya da direnç riskini düşürüp düşürmeyeceği ve diğer ajanlarla ampisilin-sulbaktamın kombine kullanılıp kullanılamayacağı hala tartışmalıdır.

KARBAPENEMLER

Çoklu dirençli *A. baumannii*'den kaynaklanan ciddi enfeksiyonlarda karbapenemler (imipenem, meropenem ve doripenem) hala en önemli tedavi seçeneklerinden birisidir ve tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu gruptur. Ancak son yıllarda hastane kaynaklı salgınlar nedeni ile bu antimikrobiyallerin yaygın kullanımına bağlı direnç oranları artış göstermiş ve %90'ları bulmuştur (60). 2007 yılında imipenem direnç %32 olarak bildirilirken bu oran 2010 yılında %74'e çıkmıştır (61). Bu dirence sebep olan temel hücresel mekanizma oksasilinaz ve metallo betalaktamaz üretimidir. Yapılan duyarlılık çalışmalarında imipenem direnci ile meropenem direnci arasında farklılıklar olduğu, bu sebeple iki antibiyotiğin duyarlılıklarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Meropenem ile imipenem etkinlik ve direnç açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (58, 60).

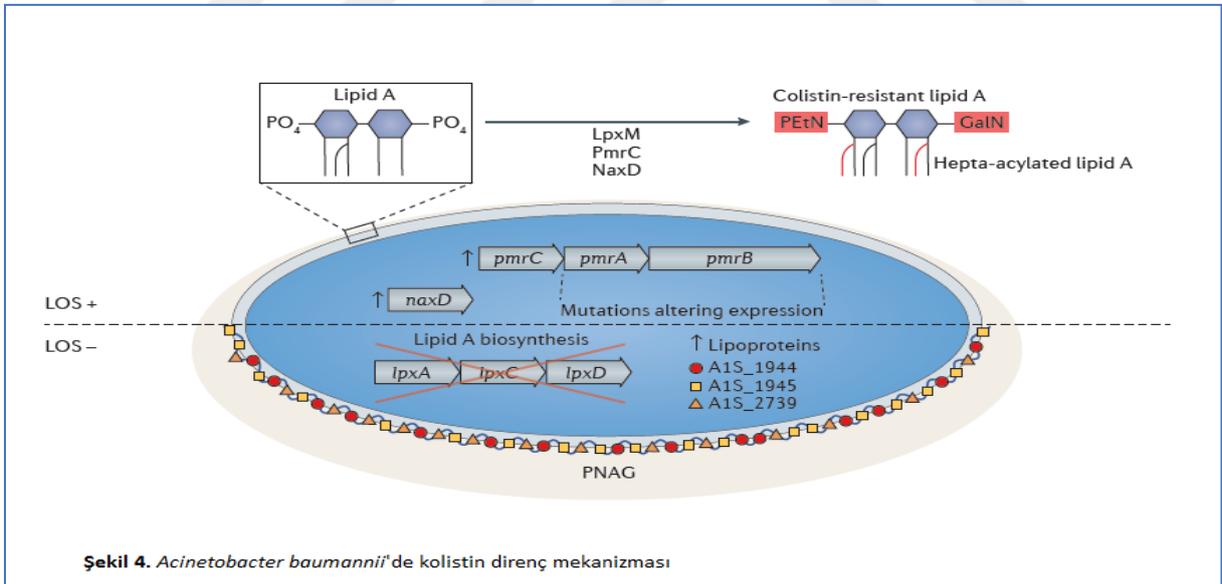
Tablo 12. Asinetobakter enfeksiyonlarında önerilen antimikrobiyal ajanlar

Antibiyotik	Doz	Kullanım Yolu	Yan Etkiler	Öneriler
Sulbaktam	6 gr/gün	İV	Dermatolojik Gİ Nefrit	Renal doz ayarı önerilir
İmipenem-Silastatin	500 mg 6 saatte bir 1 gr 6-8 saatte bir	İV	Flebit Gİ Anafilaksi Nefrit Konvülsiyon	Uzamış infüzyonla verilir. Fakat yeterli veri yok
Meropenem	500-1000mg 8 saatte bir	İV	Gi Baş ağrısı Dermatolojik Hematolojik Anjioödem Konvülsiyon	Uzamış infüzyonla verilir. Fakat yeterli veri yok
Doripenem	500 mg 8 saatte bir	İV	Dermatolojik Gİ Anemi Anafilaksi Konvülsiyon	Uzamış infüzyon önerilir
Amikasin	15 mg/kg/gün 30 mg	İV İntra-ventriküler	Nefrotoksik Ototoksik Nöromuskuler blokaj	
Kolistin (colistimethat)	5 mg/kg/gün 2-4 bölünmüş dozda 1-3 milyon IU 8 saatte bir (80mg colistimethat e)	İV inhaler	Nefrotoksik Nörotoksik	İdeal doz tartışmalıdır Hazırlandığında bektmeden uygulanmalı, yoksa akciğer hasarına sebep olabilir
Tigesiklin	100 mg yükleme, 2x50 mg idame	İV	GI Şok Pankreatit Anafilaksi	Geniş dağılım hacmi, kararlı konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle kan dolaşım yolu enfeksiyonlarında kullanımdan kaçınılmalıdır

GI: Gastrointestinal, İV: intravenöz

POLİMİKSİNLER

Polimiksinler 1947 yılında bulunmuş olup, klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir. Kolistin, bakteri hücre membranında etkisini göstermektedir. Katyonik bir peptid olan kolistin ile gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elektrostatik ilişkiye girer ve hücre membranında düzensizlik ortaya çıkar. Kolistin nefrotoksisite, nörotoksisite ve nöromusküler blokaj gibi ciddi yan etkilere sebep olmasıyla kullanımı kısıtlı olan bir antibiyotiktir. Tüm dünyada gittikçe sıklığı artan panrezistan *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. bakterilerinin neden olduğu SBİE'lerde artış nedeniyle , özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli suşların oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin diğer antibiyotiklerle kombine edilerek başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (62). Yapılan çalışmalara göre etkinliği nedeniyle kullanımının arttığı bu günlerde temel sorun nefrotoksisite ve nörotoksisitedir (62). Günümüzde kullanılan Coly-Mycin M parenteral formudur. Ancak akciğer parankimine ve BOS'a geçişi sınırlı oldu için intravenöz ile kombine inhalelerin yanında intratekal uygulaması da vardır.



A. baumannii'nin kolistine direnç mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde bunu açıklayacak sadece iki tahmini mekanizma vardır; lipopolisakkarid membranların majör bileşeni olan lipit A'yı da kapsayan iki komponent (PmrAB) oluşturan iki gendeki mutasyonlar ve lipit A sentezi için esansiyel olan genlerdeki mutasyon, delesyon

veya insersiyonlardır (63). Şekil 4'de *Acinetobacter baumannii*'de kolistin direnç mekanizması şematik olarak anlatılmıştır (33).

TİGESİKLİN

Tigesiklin (GAR-936), tetrasiklinlerin yeni jenerasyonu olan glisiklin grubuna ait bir minosiklin derivesi olup glisiklinlerin kullanıma sunulan ilk üyesidir. Tigesiklin ilk olarak 2005 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde, 2009 yılında da duyarlı patojenler ile gelişen toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde kullanım için FDA onayı almıştır. Sağlık bakımı ilişkili pnömonilerde ise çalışmalar devam etmekte, özellikle kolistin ile kombinasyon tedavilerinde kullanımı başarılı bulunmaktadır (64).

Kandan dokulara geçişi hızlı olduğu için *A. baumannii*'ye bağlı kan dolaşım yolu enfeksiyonlarında tek başına tigesiklin kullanımı önerilmemektedir (özellikle MIC 1 mg/mL olduğunda) (65). Asinetobakter enfeksiyonlarında tedavi sırasında sık direnç gelişimi nedeniyle tigesiklin MİK değerlerinin kontrolü gereklidir. Güncel global in vitro çalışma verilerine göre karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları için %90 minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC90) 2 mg/mL'dir (66).

RİFAMPİSİN

Asinetobakter enfeksiyonu tedavisinde rifampin monoterapisinin etkinliğinin kanıtları değişkenlik göstermektedir. Rifampinin tek başına kullanılmasıyla erken ve yüksek oranda direnç gelişimi olduğu da bilinmektedir. İmipenem 32 mg/l, sulbaktam 32 mg/l ve rifampin 4 mg/l MİK'leri ile çoklu ilaç dirençli suşların kullanıldığı bir çalışmada rifampinin, imipenem ve sulbaktamla kombinasyonu ile rifampin direnci gelişiminden korunulduğu gösterilmiştir (67).

AMİNOGLİKOZİDLER

Amikasin, tobramisın ve netilmisin *A. baumannii*'ye etkili olan aminoglikozit türleridir. Aminoglikozidler, asinetobakter enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajan amikasinidir (65). Karbapenem ve amikasin kombinasyonunun çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının %38-46'sında etkili olduğu gösterilmiştir (68).

KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Kombinasyon tedavisi, giderek yaygınlaşan çoklu dirençli ya da tüm antibiyotiklere dirençli gram negatif organizmaların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Kombinasyon tedavilerinin etkinliği artırdığı ve direnç gelişimini de engellediği bilinmektedir (69). Son yıllarda çoklu ilaç dirençli asinetobakter enfeksiyonları için rifampin, sulbaktam, aminoglikozitler, kolistin, karbapenemler, sefepim ve diğer ajanlarla yapılan kombinasyon tedavileri Lisa ve ark.'ın derlemelerinde önerilmektedir (70).

Son zamanlarda üzerinde durulan başka bir konu da betalaktam antibiyotiklerin özellikle de sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlerin (meropenem, imipenem ve doripenem) uzun süreli infüzyonla verilmesidir. Uzun süreli infüzyonla ilaçların serum konsantrasyonu daha uzun süreli olarak MİK değerinin üzerinde bulunur ve hassasiyeti azalmış bakteriler üzerine daha fazla bakterisidal etki sağlanmış olur. İmipenem ve meropenemin serum yarı ömrü dört saatten kısa olup üç saatten uzun süreli infüzyonlarının faydası sınırlı iken doripenemin uzun süreli infüzyonu serum yarı ömrü uzun olduğu için ilaç etkinliğini artırır (71).

2.2.11. ASİNETOBAKTERLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

A. *baumannii* izolatlarında beta-laktam direnci diğer türlere göre daha fazla görülmektedir. Kromozomal sefalosporinaz AmpC'nin (ADC) fazla ekspresyonu, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençle ilgili en sık mekanizmadır. Bazı A. *baumannii* klinik izolatlarının sefalosporinlere dirence neden olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz "extended-spectrum B-lactamase" (ESBL) taşıdığı rapor edilmiş ve ESBL'nin farklı sınıfları gösterilmiştir. D sınıfına ait bir B-laktamaz olan OXA-37 sefotaksime ve seftazidime karşı aktivite gösterir (72). Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç; beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişin engellenmesi, beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması ve penisilin bağlayan proteinler (PBP) de oluşan değişiklikler sonucunda üç farklı yolla meydana gelmektedir (67).

Karbapenemaz üretimi karbapenem direncinin ana mekanizmasını oluşturmaktadır. Karbapenemazların üç sınıfa (A, B, D) ait olduğu bildirilmiştir (73). Son zamanlarda Porto Riko'da Sınıf A karbapenemazlar arasında 10 A. *calcoaceticus*- A. *baumannii* kompleks

izolatlarında 4 çeşit gen (blaKPC-2,-3,-4,-10) bildirilmiştir (74). Bugüne kadar sadece IMP, VIM, SIM ve *A. baumannii*'de yeni bulunan New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM) olarak metallo-b-laktamaz (MBL)'in çeşitli grupları tanımlanmıştır ve NDM dışında bu enzimleri kodlayan genler tipik olarak sınıf 1 integronlar içerisinde tanımlanmıştır (67). İmipenem direnci 1985 yılında ilk olarak İskoçya'da karbapenem hidrolize edici aktiviteye sahip OXA tip direnç geni ile bildirilmiştir ve plazmid tarafından kodlanan bu direnç geni OXA-23 olarak isimlendirilmiştir. Özellikle metallobetalaktamazlar ve OXA tip serin oksasilinazlar karbapenem direncini oluştururlar.

Porin modifikasyonu veya kaybı veya penisilin bağlayıcı proteinler (PBP)'lerin modifikasyonu gibi diğer mekanizmalarla da karbapenem direncini bildiren çalışmalar vardır (63). Aynı zamanda blaOXA-23 geni ve armA'yı da içeren bir *A. baumannii* izolatında blaNDM-1 geni 2010 yılında Hindistan'da bir YBÜ'de ilk defa gösterilmiştir (67). Kaase ve ark. 2011' de Mısır'dan bir *A. baumannii* izolatında NDM-2'yi tanımlamışlardır (75). İlk NDM varyantı olan NDM1'den tek bir aminoasit ayırımı ile farklı olduğu gösterilmiştir (75). Sınıf D karbapenemazlar en sık *A. baumannii*'de bulunmuştur. Ayrıca bazı dış membran proteinlerinin ekspresyonunda azalmayla ilgili olarak karbapenem alımında bir azalmanın da karbapenem direncinde rol aldığı gösterilmiştir. Eflüks pompalarının aşırı ekspresyonu ve PBP'lerin afinitesinde değişimler gibi diğer potansiyel karbapenem direnç mekanizmaları hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır (67).

Aminoglikozidlere dirençte en sık direnç mekanizmasının aminoglikozid modifiye eden enzimlerin rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Eflüks pompalarının (AdeABC) aşırı ekspresyonu gibi bir başka mekanizma da aminoglikozidlere dirençte bildirilmiştir (67). Aminoglikozidler 30S ribozomlara irreversible olarak bağlanıp protein sentezini engelleyerek bakteri ölümüne neden olurlar (76). Aminoglikozidlere direnç üç yolla oluşmaktadır:

- Ribozomal hedeflerde mutasyonlara bağlı değişiklik gerçekleşmesi
- Hücre içine girişinin azalması ve/veya dışarı pompalanması
- Enzimlerle modifiye edilmesi (76)

Rifampine direnç mekanizmalarından biri çoğu antibiyotik direncinde olduğu gibi eflüks pompalarının aşırı ekspresyonudur. Ancak en sık mekanizmanın RNA polimerazın B-alt ünitesini kodlayan rpoB genindeki mutasyonlar olduğu bildirilmiştir (67). *Mycobacterium tuberculosis* ve *S. aureus* enfeksiyonları tedavisinde olduğu gibi *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisinde monoterapi olarak kullanılınca kolayca oluşan rifampin direnci nedeniyle,

rifampinin tek başına kullanımı yerine diğer antimikrobiyal ajanlarla kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (67).

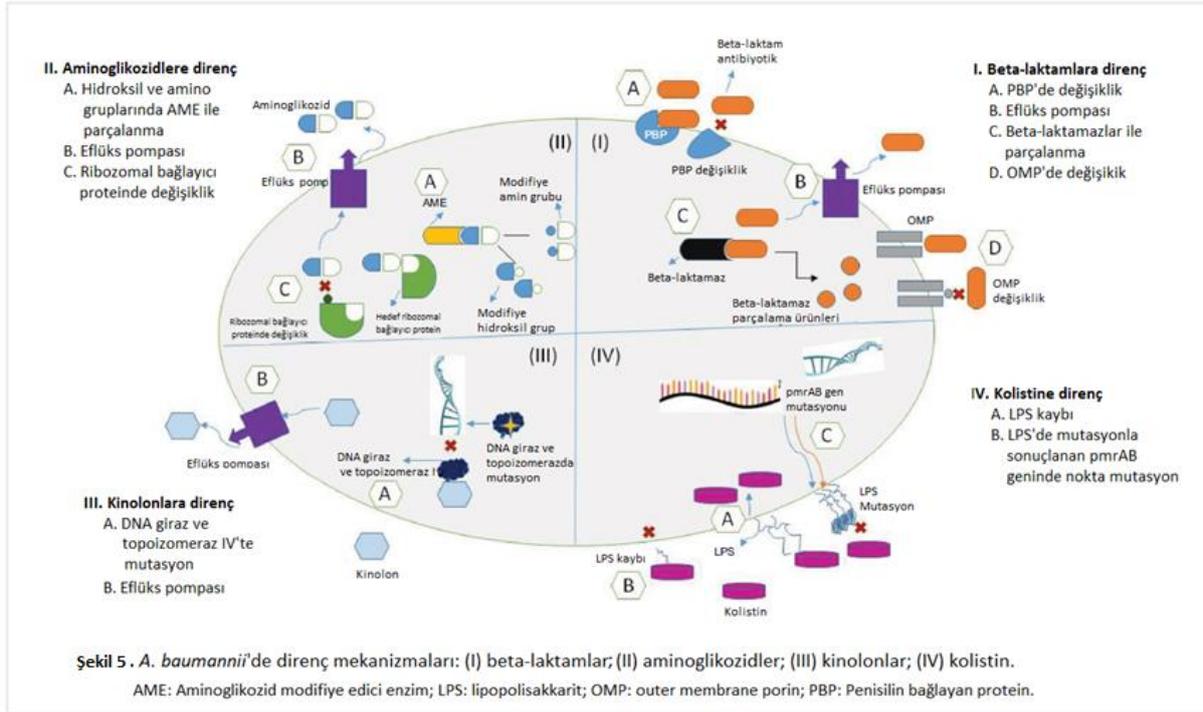
Kinolonlar bakteri hücreindeki DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inaktive ederek etkilerini gösterirler. DNA giraz bakteri DNA'sında süpersarmallar oluşturan ve *gyrA* ve *gyrB* genlerince kodlanan A ve B alt birimlerinden meydana gelir. Topoizomeraz IV ise *parC* ve *parE* genlerince kodlanan iki alt birimden meydana gelir ve DNA replikasyonunda görev alır. DNA giraz enziminin alt birimindeki değişikliklerle direnç gelişimi en önemli nedendir. Ayrıca dış membran geçirgenliğinin azalması veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile direnç gelişimi de diğer nedenler olarak sayılabilir (77).

Tetrasiklinler protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Sitoplazmik zardaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması ve ribozomal RNA'daki mutasyonlar ve ribozomun sitozolik proteinlerle korunması gibi iki farklı yolla tetrasiklinlere karşı direnç gelişimi meydana gelmektedir (77).

Tigesiklin, bakteri ribozomlarının 30S alt ünitlerine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma yani sitozolik proteinlerle ribozomların korunması ve eflüks mekanizmaya karşı dirençli olması tigesiklinin en önemli yanlarından biridir (78). AdeABC eflüks pompasının aşırı ekspresyonunun tigesiklin direncinde önemli olduğu gösterilmiştir (78).

Adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla gram-negatif bakterilerde kolistine direnç geliştiği bilinmektedir. Bu iki mekanizmadan mutasyon; kalıtsal, düşük düzeyli ve antibiyotiğin sürekli varlığına bağlıken, adaptasyon bunun tam tersi olarak bilinmektedir. Polimiksin ve kolistin E arasında çapraz direnç bulunmaktadır (79). Bakteri hücre membranı kolistin hedefi olup etkisini hücre membranı üzerinden gerçekleştirir

Bazı yazarlara göre 'Pan' terimi birçok dilde her şey, hepsi veya tüm kelimeleri ile aynı anlamlarda kullanılmaktadır. Bundan dolayı 'extreme' teriminin pan terimi ile aynı anlamda kullanılmaması gerektiği ve direnç tanımlamalarına 'extensive drug resistance (XDR)' diye yeni bir terim ilave edilmiştir. PDR terimi mevcut tüm antibiyotiklere direnç ve XDR terimi bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanımlamalarla ilgili çok sayıda varyasyon bulunmakta olup bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur (80). Şekil 5'de *A. baumannii*'deki direnç mekanizmaları gösterilmiştir (81).



Kaynak 81'den uyarlanmıştır.

AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAğLIK DEğERLENDİRMESİ (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION SKORU, APACHE II SKORU)

YBÜ'ye yatırılan hastaların prognozunu belirleyen faktörlerin saptanmasında, mortalite olasılığı hakkında yorum yapılabilmesinde, farklı YBÜ'lerde elde edilen sonuçların kıyaslanmasında temel kabul edilebilecek bir klasifikasyon sistemi ile ilgili çalışmalar sonucunda "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation" (APACHE) skorum sistemi geliştirilmiştir (83).

Knaus WA ve ark. tarafından ilk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru, tüm dünyada YBÜ'de en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modelidir. Orijinal şekline revize edilmesi ve basitleştirilmesi ile geliştirilen APACHE II skoru, hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skorum uygulamasıdır. APACHE II skoru akut fizyoloji skoru, yaş skoru ve kronik hastalık skoru sonuçlarının toplanmasından elde edilmektedir. Akut fizyoloji skoru ateş, ortalama arteriyel basınç, nabız, alveol arteriyel oksijen gradyenti (A-aPO₂) (eğer FIO₂ > %50 ise) ya da PaO₂ (eğer FIO₂ < %50 ise), arteriyel pH, serum sodyum ve potasyum değeri, serum kreatinin, hematokrit, kan lökosit düzeyi, Glasgow Koma Skoru (GKS) değeri

puanlanarak hesaplanmaktadır. Glasgow Koma Skalası; göz açma, verbal yanıt ve motor yanıt düzeylerinin puanlarını kapsar. Nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan Glasgow Koma Skalası'nın maksimum puanı 15 'tir. Kayıt edilen parametreler hastanın YBÜ'ye kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içindeki en kötü değerleridir. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (83).

APACHE II Skorlama Sistemi, tanıya bağımlı olmadan prognozu etkileyen tüm faktörleri dikkate alan, olguların iyileşmesi üstünde etkisi olan yaş ve kronik sağlık durumunu da göz ardı etmeyen, skor yelpazesi geniş olan, düşük riskli olgular ile yüksek riskli olgular arasında geniş bir alan bırakan ve her yerde kolayca uygulanabilecek olan bir skorlama sistemidir (83).

CHARLSON'S COMORBİDİTY İNDEKSİ

1987 yılında Charlson ve ark. tarafından ilk defa yayınlanan ve en son 2008 yılında revie edilen Charlson Comorbidity Index 'i (CCI), hastaların eşlik eden komorbiditelerinin mortaliteye etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (85). Bu sistemde hastaların yaşı ve eşlik eden komorbid hastalıkları ve bunların şiddeti ayrıntılı olarak değerlendirilir. Hastalar bu sistemde en fazla 37 puan alabilmektedir. Puanlama sonucunda hastanın mortalite riski tahmin edilmesine dayanan bu sistem günümüzde de yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (85).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de gözlemsel bir vaka-kontrol çalışması olarak yürütüldü. Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 709 yataklı üçüncü basamak eğitim hastanesidir. Bu üniversite hastanesinde erişkin YBÜ'lerden biri olan Anestezi ve Reanimasyon YBÜ, yaklaşık sekiz yataklı olup ayrıca postop hastaların takip edildiği altı adet yatağa sahiptir ve yaklaşık %95 doluluk oranı ile karma YBÜ olarak hizmet vermektedir. Bu YBÜ'de hastaya ve laboratuvara dayalı aktif sürveyans enfeksiyon kontrol hemşireleri tarafından günlük olarak yapılmaktadır ve ihtiyaç halinde enfeksiyon kontrol hekimi ile ziyaret yapılmaktadır. YBÜ'deki sağlık çalışanlarına yönelik her yıl enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitimler planlanıp uygulanmaktadır ve fırsat bulunan her ziyarette özellikle standart önlemler (el hijyeni, eldiven, maske, vb.) ve izolasyon önlemleri konusunda bireysel eğitimler sıklıkla tekrarlanmaktadır. Ayrıca, rutin el hijyeni gözlemleri servis sorumlu hemşireleri ve enfeksiyon kontrol hemşireleri tarafından yapılmaktadır. Dirençli mikroorganizmalarla kolonize ve/veya enfekte hastaları izole etmek için dört izolasyon odası mevcuttur. Dirençli mikroorganizmalarla enfekte hastalarla ilgilecek sağlık çalışanları ayrılmaya çalışılsa da yetersiz hemşire ve hasta bakıcı sayısı nedeniyle bu her zaman mümkün olmamaktadır. Hemşire başına üç hasta düşmektedir. Dört izolasyon odasında birer lavabo ve ortak alanda bir adet lavabo olup her hasta başına bir adet alkollü el antiseptiği bulunmaktadır.

Etkili enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen yoğun bakım ünitemizde nozokomiyal enfeksiyon oranlarımız oldukça yüksektir. 2014 yılı sürveyans raporlarına göre hastanemiz karma YBÜ'de hastane enfeksiyonu dansitesi 1000 hasta gününde 39.91'dir ve bu enfeksiyonların yaklaşık %60'ı çoklu dirençli gram negatif patojenler nedeniyle. Özellikle çoklu dirençli *Acinetobacter* türleri bu yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu en önemli patojenlerden biridir.

3.2. Hastalar

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de 20 Nisan 2015 ile 20 Nisan 2017 tarihleri arasında iki yıllık süre boyunca yatarak tedavi gören hastalar prospektif izlendi. Bu yoğun bakım ünitesinde yatan 18 yaşından büyük ve YBÜ'de en az 48 saat yatış sonrasında enfeksiyon gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 13'de özetlendi. Çalışma süresince YBÜ'de yatan *Acinetobacter* spp. ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen hastalar vaka grubu ve *Acinetobacter* spp. dışı gram negatif bakterilerle hastane enfeksiyonu gelişen hastalar kontrol grubu olarak seçildi.

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil edilme kriterleri	<ul style="list-style-type: none">• 18 yaşından büyük hastalar• En az 48 saat YBÜ yatışı sonrasında hastane enfeksiyonu gelişen hastalar• Vaka grubu için kültürlerinde <i>Acinetobacter</i> spp. üremesi olan hastalar• Kontrol grubu için kültürlerinde <i>Acinetobacter</i> spp. dışı diğer gram negatif bakteri üremesi olan hastalar• Hastaların ölene kadar veya kültür alınmasından sonra 30. güne kadar takip edilmiş olması
Dışlama kriterleri	<ul style="list-style-type: none">• 18 yaşından küçük hastalar• Klinik bulgu olmaksızın kültürlerinde gram negatif bakteri üremesi olan hastalar• YBÜ'de 48 saatten az kalan hastalar• YBÜ yatışından önce <i>Acinetobacter</i> spp. enfeksiyonu olanlar

Hasta takipleri oluşturulan hasta izlem formları ile yapıldı. Hasta izlem formuna, hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıklar ve uygulanan invaziv girişimler gibi hastaya ait risk faktörleri, hastaların laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik üreme sonuçları,

klirik takip, tedavi bilgileri ve hasta yaşam sonuçları kaydedildi (Tablo 13). Ayrıca, 30 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini değerlendirmek için *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu olan hastalar arasında ölüm ile sonuçlanan vakalar ile iyileşme sağlanan vakalar karşılaştırıldı. İyileşme; hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi ve mikrobiyolojik üremenin negatifleşmesi, hastanın YBÜ'den taburculuğu olarak tanımlandı. Çalışmada rutin laboratuvar işlemlerinden elde edilen veriler kullanıldı.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Enfeksiyon tanısı konan hastalardan enfeksiyon odağını saptamaya yönelik alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıkları VİTEK2 Compact (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemle tanımlandı, gerektiğinde konvansiyonel yöntemlerden yararlandı. Antibiyotik duyarlılıkları, Avrupa Antimikrobiyal Duyalılık Testleri Komitesi (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak değerlendirildi.

3.4.Tanımlar

3.4.1. Enfeksiyon Tanımı

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi "The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" standart hastane enfeksiyonu tanı kriterleri kullanılarak tanımlandı.

3.4.2. Çoklu ilaç direnci

Antipsödomonal sefalosporinler, karbapenemler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörleri, antipsödomonal florokinolonlar ve aminoglikozidleri içeren beş antibiyotik sınıfından iki veya daha fazla gruba dirençli olan suşlar çoklu ilaç dirençli şuşlar olarak tanımlandı (82).

3.4.3. Nötropeni

Mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması nötropeni olarak değerlendirildi.

3.4.4. İmmünosüpresyon

Prednizolon veya eşdeğeri en az 10mg/gün 15 gün süreyle kullanmış olan, son altı ay içerisinde kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar immünsüprese olarak değerlendirildi.

3.4.5. Uygun antibiyotik tedavisi

İzole edilen etkene duyarlı en az bir antibiyotiğin etkin dozda, uygun yolla ve en az 48 saat verilmesi olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Toplanan tüm verilerin öncelikle tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı ve %95 güven aralığı (GA) ile tahmini relatif risk (Odds Oranı, OR) hesaplandı. Sürekli değişkenlerin Mann-Whitney U testi (normal dağılıma uymayan değişkenler için) veya independent samples t-test (normal dağılıma uyan değişkenler için) kullanıldı ve %95 GA ile OR hesaplandı. P değerleri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için risk faktörlerini belirlemede ve mortalite için risk faktörlerini belirlemede tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler için lojistik regresyon uygulandı. Asinetobakter enfeksiyonlarında sağ kalımı etkileyen faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile belirlendi. Tüm istatistiksel analiz SPSS versiyon 21.00 (SPSS, Statistical Package for Social Science) istatistik paket programı ile uygulandı.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 21.04.2015 tarih, 02/07 karar numarası ve KOÜ KAİK 2015/119 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı.

Tablo 14. Hasta İzlem Formunda Değerlendirilen Parametreler

Hastanın demografik özellikleri (yaş, cinsiyet)	
Hastanın hastanede yatış özellikleri	Hastaneye yatış tanısı
	YBÜ'de yatış süresi (gün)
	YBÜ öncesi hastane yatış süresi (gün)
	Hastane yatış süresi (gün)
Altta yatan hastalıklar	Hastane enfeksiyonu tanısı
	DM, Hipertansiyon, KOAH
	Serebro Vasküler Hastalık
	Koroner arter hastalığı/ Kronik kalp yetersizliği
	Malignite, İmmüsupresyon, RT/KT
	Geçirilmiş cerrahi, Geçirilmiş travma
	Kronik böbrek hastalığı
Siroz	
Klinik ve Laboratuvar bulguları	Hastanın bilinç durumu
	Ateş ya da hipotermi
	Hipotansiyon
	APACHE II skoru, Charlson komorbidite skoru
	Hemoglobin düzeyi, Lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi, trombosit sayısı
	BUN, kreatinin, AST, ALT, albumin düzeyleri, Sedimentasyon ve CRP
Uygulanan invaziv girişimler	Endotrakeal entübasyon
	İnvaziv mekanik ventilasyon
	Trakeostomi
	Santral venöz kateter
	İdrar sondası
	Nazogastrik Sonda
	PEG, Cerrahi drenaj kateteri
Uygulanan antibiyotik dışı medikal tedaviler	Total parenteral nutrisyon (TPN)
	Enteral beslenme
	Steroid kullanımı
	Kan transfüzyonu
Alınan kültürler ve Sonuçları	Balgam ve/veya derin trakeal aspirat kültürü
	İdrar kültürü
	Yara kültürü
	Beyin omurilik sıvısı kültürü
	Drenaj mayi kültürü
	Damar içi kateter kültürü
Kan kültürü	
Saptanan enfeksiyon odağı	Solunum Yolu, Üriner Sistem, Kateter, Yara Yeri, Santral sinir sistemi
	Diğer
Uygulanan antibiyotik tedavisi	Enfeksiyon öncesi empirik kullanılan antibiyotikler ve süreleri
	Saptanan enfeksiyona yönelik uygulanan antibiyotikler ve süreleri
	Antibiyotik tedavisinin hangi tanı ile verildiği
	Antibiyotik tedavisinin 48. saati, yedi, 14 ve 30. günü tedavi yanıtı (laboratuvar, klinik, radyolojik, mikrobiyolojik)
Sonlanım	Ölüm/ Taburcu

4. BULGULAR

Bu çalışma süresince Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de yatan *Acinetobacter* spp. ile hastane enfeksiyonu gelişen 74 hasta vaka grubu ve bu YBÜ'de yatan *Acinetobacter* spp. dışı gram negatif bakterilerle hastane enfeksiyonu olan 74 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; çalışmaya alınan toplam 148 hastanın 76 (%51)'si erkek, yaş ortalaması 63.6±16.7 yıl (yaş aralığı 19-93 yıl) idi. Vaka grubundaki 74 hastanın 39 (%53)'ü erkek ve yaş ortalaması 60.07±16.83 (yaş aralığı 19- 90 yıl) iken kontrol grubunun 37 (%50)'si kadın, yaş ortalaması 67.24±16.92 yıl (yaş aralığı: 19-93 yıl) saptandı. Vaka ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı açısından iki grubun benzer olduğu (p=0.742) ancak, kontrol grubunda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p=0.009) bulundu.

Vaka ve kontrol gruplarına dahil edilen hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların izole edildiği kültür örneklerinin dağılımı değerlendirildiğinde; vaka grubunda örneklerin %81'ini solunum sekresyonu örnekleri oluştururken kontrol grubundaki örneklerin %22'sinin idrar, %14'ünün ise kan örneği olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı tablo 15'de gösterildi. Üreme saptanan örnekler değerlendirildiğinde; vaka grubundaki etken mikroorganizmaların sıklıkla solunum sekresyonu örneklerinden izole edildiği oysa ki kontrol grubundaki etken mikroorganizmaların daha çok kan ve idrar örneklerinden izole edildiği tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 15. Hastane enfeksiyonu etken mikroorganizmaların izole edildiği kültür örnekleri [sayı(n), %]

Örnek	Vaka (n:74)	Kontrol (n:74)	p
Solunum sekresyonu	60 (81)	40 (19)	<0,001
İdrar	1 (1)	16 (22)	<0,001
Kan	3 (4)	10 (14)	0,005
Yara	6 (8)	6 (8)	1
Beyin omurilik sıvısı	2 (2)	1 (1)	0,56
Periton sıvısı	1 (1)	1 (1)	1
Kateter	1 (1)	0 (0)	0,5

Vaka grubu olarak çalışmaya dahil edilen *Acinetobacter* spp. ile enfeksiyon gelişmiş 74 hastaya karşılık alınan 74 kontrol grubu hastasının en sık *Klebsiella* spp. (%37), *Pseudomonas* spp. (%22) ve *Escherichia coli* (%19) ile enfekte hastalar olduğu saptandı. Kontrol grubunda yer alan hastalardan izole edilen etken mikroorganizmalar tablo 16’da özetlendi.

Tablo 16. Kontrol grubunda enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı [sayı (n), %]

Mikroorganizma adı	n	%
<i>Klebsiella</i> spp.	27	36.5
<i>Pseudomonas</i> spp.	16	21.6
<i>Escherichia coli</i>	14	18.9
<i>Providencia</i> spp.	5	6.8
<i>Proteus mirabilis</i>	4	5.4
<i>Serratia marcescens</i>	3	4.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2.7
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1.4
<i>Morganella</i> spp.	1	1.4
<i>Achromabacter</i> spp.	1	1.4
Toplam	74	100

Vaka ve kontrol grubundaki hastalarda enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında vaka grubundaki *Acinetobacter* spp. suşlarında kolistin direnci hiç saptanmazken, kontrol grubundaki *Acinetobacter* spp. dışı gram negatif bakterilerde %29.7 oranında kolistin direnci olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Benzer şekilde kontrol grubundaki bakterilerde tigesiklin direnci de *Acinetobacter* spp. suşlarına göre daha fazla olup bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bunun yanında vaka grubundaki *Acinetobacter* spp. suşlarında seftazidim, sefepim, siprofloksasin, piperasilin tazobaktam, amikasin, gentamisin, imipenem ve meropenem direncinin kontrol grubundaki gram negatif bakterilere göre daha fazla olduğu görülmüş olup bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Buna paralel olarak çoklu ilaç direnci olan suş sayısı *Acinetobacter* spp. grubunda kontrol grubuna oranla

21 kat daha fazla saptandı ($p<0.001$). Etken mikroorganizmaların direnç oranları tablo 17' de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 17. Enfeksiyon etkenlerinin bazı antibiyotiklere direnç oranları [sayı(n), %]

Antibiyotik	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp. dışı gram negatif basiller	OR (GA %95)	P
Seftazidim	71 (95.9)	54 (72.9)	11.8 (2.6-53.19)	<0.001
Sefepim	72 (97.2)	54 (72.9)	12 (2.67-53.9)	<0.001
Siprofloksasin	72 (97.2)	53 (71.6)	12.9 (2.88-57.8)	<0.001
TZP	72 (97.2)	57 (77)	9.47 (2.08-43.1)	0.001
Gentamisin	60 (81)	37 (50)	4.05 (1.9-8.5)	<0.001
Amikasin	53 (71.6)	38 (51.3)	2.25 (1.13-4.48)	0.019
İmipenem	71 (95.9)	39 (52.7)	20.02 (5.7-69.5)	<0.001
Meropenem	70 (94.5)	39 (52.7)	14.8 (4.8-44.8)	<0.001
Kolistin	0 (0)	22 (29.7)	0.4 (0.3-0.5)	<0.001
Tigesiklin	7 (9.4)	25 (33.7)	0.12 (0.04-0.32)	<0.001
SXT	44 (59.4)	33 (44.5)	1.1 (0.5-2.23)	0.76
Çoklu ilaç direnci	72 (97.2)	46 (62.1)	21.1 (4.7-93.1)	<0.001

SXT: Trimetoprim/sulfametaksazol, TZP: Piperasilin tazobaktam, OR: Odds ratio, odds oranı, GA: Güven aralığı

Acinetobacter spp. ile enfekte vaka grubu hastalarında APACHE II ve Charlson skorları ortalamasının sırasıyla 19.9 ± 6.65 ve 5.9 ± 3.5 olduğu ve vaka grubunda kontrol grubuna göre bu skorların istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı ($p<0.001$, $p=0.011$) (tablo 18).

Tablo 18. Vaka ve kontrol grubunun temel özellikleri

Parametre	Vaka (n:74)	Kontrol (n:74)	OR (%95 GA)	p
Yaş, ortalama \pm SD	60.07 \pm 16.8	67.24 \pm 15.9	7.17 (1.85-12.5)	0.009
Erkek cinsiyet	39 (52.7)	37 (50)	0.89 (0.47-1.71)	0.74
APACHE II skoru, ortalama \pm SD	19.9 \pm 6.65	22.9 \pm 7.3	2.94 (0.68-5.21)	0,011
Charlson skoru, ortalama \pm SD	5.9 \pm 3.5	8.5 \pm 3.9	2.66 (1.44-3.87)	<0.001
Altta yatan hastalıklar, sayı (%)				
Diyabetes mellitus	40 (54.1)	44 (59.5)	0.9 (0.5-1.97)	0.25
Kronik akciğer hastalığı	24 (32.4)	27 (36.4)	0.83 (0.4-1.6)	0.604
Serebrovasküler olay	20 (27)	23 (31)	0.91 (0.4-2.3)	0.6
Kronik böbrek hastalığı	19 (25.7)	31 (41.9)	0.47 (0.23-0.96)	0.037
Hipertansiyon	36 (48.6)	46 (41.9)	0.57 (0.3-1.1)	0.098
Kardiyovasküler hastalık	36 (48.6)	46 (62.2)	0.57 (0.3-1.1)	0.098
Kronik karaciğer hastalığı	12 (16.21)	11 (14.8)	1.1 (0.45-2.7)	0.82
Romatolojik hastalık	4 (5.4)	3 (4.1)	1.35 (0.29-6.2)	0.69
Demans/Alzheimer	9 (12.2)	25 (31)	0.27 (0.11-0.63)	0.002
Malignensi	25 (16.9)	25 (16.9)	1 (0.5-1.97)	1
YBÜ'ye yatış tanısı, sayı (%)				
Toplum kökenli enfeksiyon	25 (33.3)	21 (28.3)	1.28 (0.64-2.58)	0.47
Serebrovasküler olay	16 (21.6)	27 (36.4)	0.48 (0.23-0.99)	0.046
Akut batın	16 (21.6)	9 (12.1)	1.99 (0.81-4.85)	0.12
Multipl travma	8 (10.8)	8 (10.8)	1 (0.35-2.82)	1
Pulmoner emboli	3 (4)	4 (5.4)	0.73 (0.16-3.42)	0.69
Postoperatif travma	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (0.13-7.29)	1
Akut böbrek yetmezliği	0	2 (2.7)	0.49 (0.41-0.58)	0.15
Dekompanse kalp yetmezliği	4 (5.4)	1 (1.3)	4.17 (0.45-38.2)	0.17

OR: Odds ratio, odds oranı; GA: Güven aralığı; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların altta yatan hastalıkları değerlendirildiğinde; kontrol grubunda demans ve alzheimer gibi santral sinir sistemi hastalıklarının ve kronik böbrek hastalığının vaka grubuna göre daha sık olduğu ve bu farklılığın istatistiki olarak da anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.002$, $p=0.037$). Bunun dışında değerlendirilen diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, serebrovasküler olay, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar ve malignensi açısından iki grup benzer özelliklere sahipti (tablo 18).

Hastaların YBÜ' ye yatış nedenleri değerlendirildiğine; kontrol grubundaki hastaların akut serebrovasküler olay nedeniyle YBÜ yatışlarının daha sık olduğu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu ($p=0.046$). Diğer yatış tanıları için vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vaka ve kontrol grubunun temel özellikleri tablo 18'de özetlendi.

Asinetobakter enfeksiyonları için klinik özellikler, uygulanan tıbbi tedaviler ve invaziv işlemlerle ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde; vaka ve kontrol gruplarının hastane enfeksiyonu gelişmeden önce YBÜ'de yatış süresi ortalamasının vaka grubunda 8.24 ± 5.87 , kontrol grubunda ise 6.16 ± 2.9 olduğu, TPN gününün ise vaka ve kontrol grubunda sırasıyla 5.09 ± 7.33 ve 2.45 ± 3.86 olduğu saptandı ve bu farklılıklar istatistiki olarak da anlamlı bulundu ($p=0.007$). Çalışma hastalarına uygulanan invaziv işlemlerde vaka ve kontrol grupları sırasıyla karşılaştırıldığında ortalama mekanik ventilatör gününün vaka grubunda 30 ± 26.56 gün ile kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$) (tablo 19).

Vaka ve kontrol grubundaki hastalarda gelişen hastane kökenli enfeksiyon odakları karşılaştırıldığında vaka grubundaki hastalarda %83.8 solunum sistemi, %1.4 üriner sistem, %4 kan dolaşımı (primer bakteriyemi) enfeksiyonu görülürken kontrol grubunda %54.1 solunum sistemi, %24.3 üriner sistem, %18.9 kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiği saptandı. Vaka grubunda *Acinetobacter* spp. ilişkili solunum sistemi enfeksiyonlarının kontrol grubuna göre 4.4 kat daha fazla görüldüğü ve bu farklılığın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Buna karşın kontrol grubunda primer bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonları vaka grubuna göre daha fazla saptandı ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 20).

Çalışma hastalarının ortalama laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunun albumin değeri ortalaması 2.7 ± 0.61 , kontrol grubunun ise 2.49 ± 0.69 bulundu. Vaka grubundaki hastaların albumin değeri ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek

olduğu görüldü fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Sedimentasyon hızlarının ortalaması ise vaka ve kontrol grubundaki hastalarda sırasıyla 28.5 ± 19.7 ve 49 ± 33 olarak bulundu. Hastaların sedimentasyon hızları ortalaması kontrol grubunda daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer laboratuvar değerleri ortalamaları (kreatinin, ALT, CRP, beyaz küre) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma hastalarının laboratuvar bulguları tablo 20' de ayrıntılı olarak gösterildi.



Tablo 19. Asinetobakter enfeksiyonları için klinik özellikler, uygulanan medikal tedavi ve invaziv işlemlerle ilişkili risk faktörleri

Parametre	Vaka (n:74)	Kontrol (n:74)	OR (%95 GA)	P
Enfeksiyon öncesi hastanede yatış süresi, ortalama \pm SD, gün	5.72 \pm 10.4	4.58 \pm 7.69	-1.13 (-4.12-1.85)	0.45
Enfeksiyon öncesi YBÜ yatış süresi, ortalama \pm SD, gün	8.24 \pm 5.87	6.16 \pm 2.9	2.08 (0.57-3.58)	0.007
Enfeksiyon sonrası YBÜ yatış süresi, ortalama \pm SD, gün	22.24 \pm 25.46	20.71 \pm 21.47	-1.52 (-9.18-6.12)	0.69
Enfeksiyon öncesi KT/RT	16 (21.6)	15 (20.3)	1.08 (0.49-2.39)	0.84
Enfeksiyon öncesi steroid tedavisi	26 (35.1)	27 (36.5)	0.94 (0.48-1.84)	0.86
TPN	33 (44.2)	29 (39.2)	1.24 (0.64-2.4)	0.50
TPN günü	5.09 \pm 7.33	2.45 \pm 3.86	2.6 (0.74-4.55)	0.007
Nötropeni	8 (10.8)	5 (6.8)	1.67 (0.52-5.37)	0.38
Hemodiyaliz	11 (14.9)	26 (35.1)	0.32 (0.14-0.71)	0.004
Kan transfüzyonu	59 (79.7)	56 (75.7)	1.26 (0.58-2.74)	0.55
Endotrakeal entübasyon	73 (98.6)	72 (97.3)	2.02 (0.18-22.86)	0.15
İnvaziv mekanik ventilasyon	73 (98.6)	72 (97.3)	2.02 (0.18-22.86)	0.15
Mekanik ventilatör günü	30.11 \pm 26.56	19.95 \pm 20.24	10.16 (2.48-17.8)	0.01
Trakeostomi	41 (55.4)	35 (47.2)	1.1 (0.54-2.81)	0.33
SVK	73 (98.6)	73 (98.6)	1 (0.06-16.29)	1
SVK günü	31.27 \pm 26.33	24.69 \pm 26.19	6.58 (1.95-15.1)	0.13
Üriner kateter	72 (97.3)	74 (100)	2.02 (1.72-2.39)	0.15
Üriner kateter günü	31.9 \pm 26.4	25.15 \pm 24.5	6.83 (1.45-15.1)	0.105
Nazogastrik sonda	71 (95.9)	70 (94.6)	1.35 (0.29-6.26)	0.69
Nazogastrik sonda günü	21.31 \pm 13.8	16.88 \pm 13.8	-4.43 (0.08-8.9)	0.054
Cerrahi drenaj kateteri	15 (20.2)	15 (20.2)	1 (0.44-2.22)	1
Cerrahi drenaj kateter günü	4 \pm 9.2	3.09 \pm 7.82	-0.9 (-3.68-1.87)	0.52

OR: Odds ratio, Odds oranı, GA: Güven aralığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, Alt: Alanin transaminaz, CRP: C-reaktif protein, TPN: Total parenteral nutrisyon, SVK: Santral venöz kateter, KT/RT: Kemoterapi/Radyoterapi,

Tablo 20. Asinetobakter enfeksiyonlarında enfeksiyon odağı, laboratuvar bulguları ve ilaç direnci için risk faktörleri

Parametre	Vaka (n:74)	Kontrol (n:74)	OR (%95 GA)	P
Enfeksiyon odağı				
Solunum sistemi	62 (83.8)	40 (54.1)	4.39 (2.03-9.47)	<0.001
Üriner sistem	1 (1.4)	18 (24.3)	0.046 (0.006-0.35)	<0.001
Primer bakteriyemi	3 (4.1)	14 (18.9)	0.18 (0.05-0.66)	0.005
Cerrahi girişim	6 (8.1)	6 (8.1)	1 (0.30-3.25)	1
Santral sinir sistemi	2 (2.7)	1 (1.4)	2.02 (0.18-22.86)	0.56
Batın içi	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.06-16.29)	1
Laboratuvar bulguları				
Beyaz küre	13.3±8.5	12.8±8.9	0.46 (-2.3-3.3)	0.74
Kreatinin	1.25±1.3	1.54±1.39	0.28 (0.15-0.7)	0.19
ALT	52.45±70.6	57.6±133	-5.2 (-39.9-29.4)	0.76
Albumin	2.7±0.61	2.49±0.69	0.2 (0.007-0.4)	0.059
Sedimentasyon hızı	28.5±19.7	49±33	21.3 (12.4-30.17)	<0.001
CRP	16.5±9.7	16.3±9.7	0.19 (-2.9-3.3)	0.9
Çoklu ilaç direnci	72	46	21.13 (4.79-93.12)	<0.001

OR: Odds ratio, Odds oranı, GA: Güven aralığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ALT: Alanin transaminaz, CRP: C-reaktif protein

Çalışma hastalarının hastane enfeksiyonu tanısı almadan önce aldıkları antibiyotik tedavileri karşılaştırıldığında vaka grubundaki 17 hasta ve kontrol grubundaki 6 hastanın aminoglikozid grubu bir antibiyotik aldığı saptandı. Vaka grubunda enfeksiyon tanısı almadan önce aminoglikozid grubundan antibiyotik kullanımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı derecede fazla bulundu (p=0.013). Buna karşılık vaka ve kontrol grupları enfeksiyon tanısını almadan önce kontrol grubu hastalarından 24, vaka grubunda ise 10 hastanın antifungal tedavi aldığı görüldü. Kontrol grubundaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0.006). Vaka ve kontrol grubu hastalarının hastane enfeksiyonu tanısı almadan önce kullandıkları diğer antibiyotik tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların aldıkları antibiyotik tedavileri tablo 20' de gösterildi.

Tablo 21. Hastane enfeksiyonu tanısı öncesi ve tanı aldığı anda uygulanan antibiyotik tedavisi

Antibiyotik	HE tanısını koymadan önce			p	HE tanısı
	Vaka (n:74)	Kontrol (n:74)	OR (%95 GA)		konduğunda
Antipsödomonal penisilin	12	14	0.82 (0.35-1.93)	0.66	3
Florokinolon	2	5	0.38 (0.072-2.04)	0.24	-
Karbapenem	60	58	1.18 (0.53-2.63)	0.68	67
Glikopeptid	-	-	-	-	17
Aminoglikozid	17	6	3.38 (1.25-9.14.9)	0.013	24
Antifungal	10	24	0.32 (0.14-0.74)	0.006	12
TMP-SMX	2	3	0.65 (0.1-4.05)	0.64	6
Kolistin	5	7	0.69 (0.21-2.29)	0.54	27
Tigesiklin	11	12	0.9 (0.37-2.19)	0.82	19

Asinetobakter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri çok değişkenli logistik regresyon analizi ile incelendiğinde, hastane enfeksiyonu odağının solunum sistemi enfeksiyonu olması ($p<0.001$) ve TPN gününün uzaması ($p=0.017$) *Acinetobacter* enfeksiyonları ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Asinetobakter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli logistik regresyon analizi Tablo 22’ de gösterildi.

Tablo 22. Asinetobakter enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Parametre	OR (%95 GA)	p
Enfeksiyon odağı: solunum sistemi	5.22 (2.18-12.4)	<0.001
Mekanik ventilatör günü	1.01 (0.99-1.03)	0.16
Enfeksiyon gelişmeden önce YBÜ’de yatış süresi	1.08 (0.98-1.18)	0.102
TPN günü	1.07 (1.0-1.15)	0.034
Hastane enfeksiyonu gelişmeden önce aminoglikozid kullanımı	1.09 (0.9-1.2)	0.05

Asinetobakter enfeksiyonu gelişen 74 hastada 28 günlük mortalite için risk faktörleri incelendiğinde ise; ölen 34 hastanın 20 (%58.8)'sinin kadın olduğu ve kadın cinsiyetin Asinetobakter enfeksiyonunda 28 günlük mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu ($p=0.06$). Vaka grubundaki hastaların altta yatan hastalıklarının 28 günlük mortalite üzerine etkisine bakıldığında ölen hastalarda malignitenin sağ kalan hastalara oranla daha sık eşlik ettiği görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.007$). Bununla birlikte vaka grubunda nötropenik olan sekiz hastanın yedisinin öldüğü saptandı. Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalarda nötropeninin 28 günlük mortaliteyi arttırdığı ve bunun istatistiki olarak da anlamlı olduğu görüldü. Hastaların altta yatan hastalıklarının 28 günlük mortalite üzerine etkisi ayrıntılı olarak tablo 23' de gösterildi.

Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalarda YBÜ'ye yatış tanılarının mortaliteye etkisine bakıldığında akut batın tanısı ile YBÜ'ye yatan 11 hastanın öldüğü ve altı hastanın da yaşadığı ve akut batın tanısı ile opere edilerek YBÜ yatışı 28 günlük mortalite için istatistiksel olarak da anlamlı risk faktörü bulundu ($p=0.039$). Tablo 23' de ayrıntılı olarak da gösterildiği gibi diğer yatış tanılarının 28 günlük mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Vaka grubundaki hastalarda YBÜ yatışı sırasında gelişen hastane enfeksiyonu odaklarının mortalite üzerine etkisi tablo 24'de gösterilmiş olup herhangi bir enfeksiyon odağında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Asinetobakter enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite risk faktörleri olarak medikal tedavi ve invaziv girişimler araştırıldığında, enfeksiyon gelişmeden önce kemoterapi ya da radyoterapi alan 16 hastanın 11'inin öldüğü ve bu farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu. Asinetobakter enfeksiyonlu 11 hastaya YBÜ'de hemodiyaliz uygulanmış olup bu hastaların dokuz tanesinin öldüğü görüldü. Asinetobakter enfeksiyonlu hastalarda hemodiyaliz ihtiyacının olmasının mortaliteyi arttırdığı ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.039$). Hastalara uygulanan invaziv girişimlerin mortaliteye etkisi irdelendiğinde; drenaj kateteri uygulanan 15 hastanın 11 tanesinin öldüğü bulundu. Drenaj kateteri uygulamasının da mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edildi ($p=0.017$). Asinetobakter enfeksiyonlarında invaziv girişimler ve medikal tedavilerin mortalite üzerine etkisi tablo 15'de özetlendi.

Hastaların enfeksiyon tanısı almadan önce kullandıkları antibiyotik tedavileri incelendi. Bu incelemenin sonucunda, Asinetobakter enfeksiyonlu hastalarda enfeksiyon gelişiminden önceki iki hafta içerisinde antifungal tedavi alan 10 hasta olduğu tespit edildi. Bu 10 hastanın sekiz tanesinin öldüğü ve iki tanesinin de yaşadığı görüldü. Hastane enfeksiyonu gelişiminden önce antifungal tedavi almış olmanın mortaliteyi arttırdığı ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu. Hastaların enfeksiyon öncesinde kullandıkları antimikrobiyal tedavileri tablo 25’de ayrıntılı olarak gösterildi.

Asinetobakter enfeksiyonlu hastaların laboratuvar değerleri ortalamaları incelendiğinde ölen hastaların albumin değeri ortalamasının (2.4 ± 0.5) yaşayanlara göre (2.9 ± 0.5) daha düşük olduğu saptandı. Asinetobakter enfeksiyonlu hastalarda hipoalbumineminin mortaliteyi arttırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Hastaların laboratuvar değerleri ortalamaları tablo 24’de ayrıntılı olarak gösterildi.

Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon geliştiğinde kullanılan antimikrobiyal tedaviler, monoterapi ve kombinasyon tedavileri olarak gruplandırıldı. Ayrıca kombinasyon tedavileri de model 1, model 2 ve model 3 olarak kategorize edildi. Bunun sonucunda tablo 25’de ayrıntılı olarak gösterildiği gibi enfeksiyon geliştiğinde kullanılan herhangi bir tedavi şeklinin mortalite üzerine istatistiksel olarak etkisi saptanmadı.

Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörleri çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde ise; kadın cinsiyet ($p=0.048$), enfeksiyon öncesinde KT/RT almış olmak, nötropeni ($p=0.02$), hemodiyaliz uygulanmış olması ($p=0.01$) ve hipoalbuminemi ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Asinetobakter enfeksiyonlu hastalarda 28 günlük mortaliteye etkili faktörler Cox regresyon analiziyle de incelendi. Bu inceleme sonucunda Asinetobakter enfeksiyonlarında mortalite risk faktörlerinin; hipoalbuminemi, nötropeni, hemodiyaliz uygulanması ve Apache II skorunun yüksek olması olduğu saptandı. Vaka grubundaki hastalarda mortalite risk faktörlerinin Cox regresyon analizi sonuçları ayrıntılı olarak tablo 26’da gösterildi.

Tablo 23. Asinetobakter enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri

Parametre	Yaşayan (n:40)	Ölen (n:34)	Univarite analizi		Multivarite analizi		
			OR (%95 GA)	P	OR GA)	(%95 p	p
Yaş, ortalama \pm SD	62 \pm 10.9	57 \pm 20.4	5.15 (-2.6-12.9)	0.19			
Kadın cinsiyet	15	20	1.54 (0.61-3.88)	0.06	3.89 (1.01- 14.9)		0.048
Altta yatan hastalıklar							
Diyabetes mellitus	21	19	1.14 (0.4-2.87)	0.77			
Kronik akciğer hastalığı	14	10	2.1 (0.78-5.64)	0.138			
Demans/Alzheimer	3	6	2.6 (0.6-11.49)	0.18			
Kronik böbrek hastalığı	10	9	1.08 (0.38-3.07)	0.88			
Kardiyovasküler hastalık	16	20	2.14 (0.8-5.4)	0.106			
Kronik karaciğer hastalığı	8	4	0.53 (0.14-1.9)	0.33			
Romatolojik hastalık	1	3	3.7 (0.37-38.09)	0.23			
Malignensi	8	17	4 (1.43-11.15)	0.007	0.8 (0.15- 4.7)		0.87
Nötropeni	1	7	10.1 (1.17-86.1)	0.013	13.7 (1.4- 131)		0.02
APACHE II skoru	18.2 \pm 6.16	22 \pm 6.72	3.7 (0.78-6.7)	0.014	1.09 (0.97- 1.21)		0.12
Charlson komorbidite skoru	5.03 \pm 3.7	6.9 \pm 3.0	1.9 (0.32-3.5)	0.019	0.9 (0.7-1.2)		0.6
YBÜ yatış tanısı							
Toplum kökenli enfeksiyon	11	14	1.84 (0.69-4.88)	0.21			
Serebrovasküler olay	13	3	0.2 (0.05-0.78)	0.014			
Akut batın	5	11	3.3 (1.02-10.9)	0.039	3.3 (0.57- 19.3)		0.17
Multipl travma	7	1	0.14 (0.01-1.22)	0.04			
Pulmoner emboli	1	2	2.43 (0.21-28.1)	0.46			
Postoperatif travma	2	0	0.52 (0.42-0.65)	0.18			
Dekompanse kalp yetmezliği	1	3	3.77 (0.37-38.09)	0.23			

OR: Odds ratio, Odds oranı, GA: Güven aralığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 24. Asinetobakter enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri

Parametre	Yaşayan (n:40)	Ölen (n:34)	Univarite analizi		Multivarite analizi	
			OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	P
Enfeksiyon odağı						
Solunum sistemi	33	29	1.23 (0.35-4.3)	0.74		
Üriner sistem	0	1	0.59 (0.2-1.64)	0.27		
Primer bakteriyemi	9	8	0.52 (0.4-0.65)	0.103		
Cerrahi girişim	3	3	1.19 (0.22-6.34)	0.83		
Santral sinir sistemi	2	0	0.52 (0.42-0.65)	0.18		
Batın içi	0	1	0.45 (0.35-0.58)	0.27		
İnvaziv girişimler/medikal tedaviler						
Santral venöz kateter	39	34	1.87 (1.5-2.31)	0.35		
Üriner katater	38	34	1.89 (1.5-2.35)	0.15		
Nazogastrik sonda	38	33	1.73 (0.15-20.03)	0.65		
Drenaj kateteri	4	11	4.3 (1.22-15.14)	0.017	3.09 (0.77-12.3)	0.108
Trakeostomi	33	8	0.065 (0.02-0.2)	<0.001		
TPN	18	15	0.96 (0.38-2.42)	0.93		
Mekanik ventilasyon	39	34	1.87 (1.5-2.3)	0.35		
Hemodiyaliz	2	9	6.8 (1.36-34.3)	0.01	7.7 (1.43-41.5)	0.017
Nötropeni	1	7	10.1 (1.17-86.1)	0.013	13.7 (1.4-131)	0.02
Kan transfüzyonu	30	29	1.93 (0.5-6.34)	0.27		
Enfeksiyon öncesi steroid tedavisi	15	11	0.79 (0.3-2.08)	0.64		
Enfeksiyon öncesi RT/KT	5	11	3.34 (1.02-10.9)	0.039	2.34 (0.6-9.17)	0.21
Laboratuvar bulguları						
Beyaz küre	14.5±7.7	12.5±9.58	1.4 (-2.5-4)	0.47		
Kreatinin	1.1±1.23	1.38±1.3	0.22 (-0.38-0.82)	0.46		
ALT	59.3±75	44.3±64.4	-14.9 (-47.7-17.9)	0.36		
Albumin	2.9±0.5	2.4±0.5	-0.55 (-0.8- -0.2)	<0.001	0.12 (0.03-0.51)	0.004
Sedimentasyon hızı	33.9±20.7	22.1±16.7	-11.8 (-20.6- -3.01)	0.009		
CRP	14.6±8.2	18.6±10.8	4.03 (-0.4-8.49)	0.076		

OR: Odds ratio, Odds oranı, GA: Güven aralığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ALT: Alanin transaminaz, CRP: C-reaktif protein

Tablo 25. Asinetobakter enfeksiyonlarında 28 günlük mortalite için risk faktörleri

Parametre	Yaşayan (n:40)	Ölen (n:34)	Univarite analizi		Multivarite analizi	
			OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	p
Önceki antibiyotik tedavisi*						
Antipsödomonal penisilin	5	7	1.8 (0.5-6.35)	0.34		
Florokinolon	0	2	0.4 (0.3-0.57)	0.4		
Karbapenem	33	27	0.81 (0.25-2.62)	0.73		
Aminoglikozid	11	6	0.56 (0.18-1.73)	0.3		
Antifungal	2	8	5.8 (1.14-29.7)	0.02	4.31 (0.7-26.11)	0.11
TMP-SMX	1	1	1.18 (0.07-19.6)	0.9		
Kolistin	3	2	0.77 (0.12-4.9)	0.78		
Tigesiklin	4	7	2.3 (0.62-8.78)	0.2		
Çoklu ilaç direnci						
Hastane enfeksiyonu geliştiğinde kullanılan antibiyotik tedavisi						
Monoterapi						
Antipseudomonal penisilin	1	3	4 (0.39-40.6)	0.21		
Karbapenem	8	5	0.72 (0.21-2.5)	0.6		
Kombine tedavi						
Model 1	18	13	0.75 (0.29-1.9)	0.55		
Model 2	2	5	3.27 (0.59-18.1)	0.15		
Model 3	2	0	0.52 (0.42-0.65)	0.18		

OR: Odds ratio, Odds oranı, GA: Güven aralığı, *Enfeksiyon öncesi iki hafta süresince en az 48 saat uygulanan antibiyotik tedavisi,

Model 1: Karbapenem+tigesiklin/amikasin, Model 2: Karbapenem+kolistin±tigesiklin, Model 3: Amikasin+tigesiklin

Tablo 26. *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastalarda 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin Cox regresyon analiziyle değerlendirilmesi

Parametre	HR (95% GA)	P
Albumin	0,2 (0.07-0.56)	0,002
Nötropeni	10,1 (3.2-31.5)	<0,001
Hemodiyaliz tedavisi	8,2 (3.09-21.9)	<0,001
APACHE II skoru	1,08 (0.99-1.18)	0,081

HR: Hazard ratio

5. TARTIŞMA

Acinetobacter spp. son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonlarında etken olan *Acinetobacter* spp. izolatlarının genellikle birçok antibiyotiğe dirençli olduğu bilinmektedir. Bu yüzden gelişen enfeksiyonlar da tedavideki güçlükler nedeniyle yüksek mortalite ile seyretmektedir (85).

Acinetobacter spp., sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara yeri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir (86). Almanya'da 2002-2006 yılları arasında *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen 1190 hastayla yapılan bir çalışmada etken, hastaların %31-35'inde solunum sistemi örneklerinden, %10-11'inde kan örneklerinden, %10-16'sında idrar örneğinden, %13'ünde yara örneğinden ve %9'unda santral venöz kateterden izole edilmiştir (87). Martin-Aspas ve ark.'nın çalışmasında da *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastalardan elde edilen klinik örneklerin en sık trakeal aspirat (%74) olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda benzer şekilde, *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastaların oluşturduğu vaka grubu hastalarında etken mikroorganizmalar en sık solunum sekresyonu örneğinden izole edildi (%81). *Acinetobacter* spp. dışında gram negatif bakterilerle enfekte hastaların oluşturduğu kontrol grubunda ise, etken mikroorganizmalar çoğunlukla solunum sekresyonu, idrar ve kan örneklerinden izole edildi. Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda idrar ve kan örneklerinden etken mikroorganizmanın daha sık izole edildiği saptandı.

Türkiye'de Tekeli ve ark. ile Dinc ve ark.'ın çalışmalarında sırasıyla en sık görülen *A. baumannii* enfeksiyon tipleri pnömoni (%35-54), kan dolaşımı enfeksiyonu (%15-27), yara yeri enfeksiyonu (%9-20), üriner sistem enfeksiyonu (%3-9) ve kateter enfeksiyonudur (%3-7) (88,89). Yine ülkemizde Ürün ve ark.'ın yaptığı başka bir çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların %59,1'inde pnömoni, %15,9'unda CAE, %8,3'ünde primer bakteriyemi, %5,3'ünde yumuşakdoku enfeksiyonu, %5'inde üriner sistem enfeksiyonu, %3'ünde menenjit ve %3'ünde kateter enfeksiyonu geliştiği görülmüştür (90). Çalışmamızda *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişen hastaların en sık enfeksiyon odağının solunum sistemi olduğu bulundu ve bu literatür ile de uyumluydu. Ürün ve ark'ın çalışmasında ikinci sırada yer alan cerrahi alan enfeksiyonları, bizim çalışmamızda da benzer şekilde ikinci sırada yer almakla birlikte görülme oranı %8 olarak daha düşük olduğu görüldü (90). Kontrol grubundaki hastalardaki

enfeksiyon odaklarında ise solunum sistemi (%54) daha sık olmakla birlikte sırasıyla %24.3 ve %18.9 ile üriner sistem enfeksiyonları ve primer bakteriyemi de oldukça sık görüldü.

Aydemir ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubundaki hastalardan izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde, en sık *Pseudomonas* spp. (%44,8) ve ikinci sıklıkta da *Enterobacter* spp. (%29,2) olduğu görülmektedir (91). Çalışmamızdaki kontrol grubu hastalarından izole edilen etken mikroorganizmaların dağılımında ise *Enterobacter* spp. bir hastada (%1.4) izole edildi. Bunun yanında en sık izole edilen etken mikroorganizmaların *Klebsiella* spp (%36.5) ve *Pseudomonas* spp. (%21.6) olduğu bulundu.

Korten ve ark.'ın 2000-2003 yılları arasında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ülkemizde YBÜ'lerde izole edilen *A. baumannii*'nin karbapenem duyarlılığını %74, tobramisin duyarlılığını %73 olarak saptamıştır (92). Su CH ve ark. *Acinetobacter* spp. suşlarında karbapenem direnç oranının 5 yıl içinde %14'den %46.3'e yükseldiğini göstermişlerdir. Alp E ve ark. çalışmalarında YBÜ'de *Acinetobacter* spp. suşlarında imipenem direnç oranını %73, meropenem direnç oranını %79, siprofloksasin direnç oranını %97, seftazidim direnç oranını %100, sefepim direnç oranını %89, ampisilin-sulbaktam direnç oranını %69, amikasin direnç oranını %97, tobramisin direnç oranını %46 olarak saptamışlardır (93). *Acinetobacter* türlerinde artan antibiyotik direnci tüm dünyada görülen bir sorundur. Çalışmamızda etken olarak izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında piperasilin-tazobaktam direnç oranı %97.2, seftazidim direnç oranı %95.9, sefepim direnç oranı %97.2, siprofloksasin direnç oranı %97.2, imipenem direnç oranı %95.9, meropenem direnç oranı %94.5, gentamisin direnç oranı %81, amikasin direnç oranı %71.6, trimetoprim/sulfometaksazol direnç oranı %55.4, tigesiklin direnç oranı %9.4 iken kolistin dirençli suş saptanmadı. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde artmış direnç oranlarının olduğu görüldü.

A. baumannii'nin neden olduğu SBİE'lerde artış saptanması, araştırmacıları *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda risk faktörlerini daha sık araştırmaya yöneltmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek APACHI II skoru, hastane ve YBÜ'de uzamış yatış süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozid), invaziv girişimler, immünsüpresyon, planlanmamış acil yatış ve altta yatan KOAH tanısı olması asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (94,95).

Ülkemizde 2008 yılında Baran G ve ark.'nın yaptığı çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonları için konakla ilgili risk faktörlerinin tek değişkenli analizinde kadın cinsiyet

anlamli bulunmuştur (96). Cinsiyet ve yaşın asinetobakter enfeksiyonları için risk faktörü olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda da asinetobakter enfeksiyonu gelişmesi için risk faktörleri incelendiğinde yaşın ve cinsiyetin herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı (97-100).

Hastaların morbidite ve mortalitesini tahmin için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), ASA (American Society of Anesthesiologists Classification) ve CCI (Charlson's Comorbidity Index) sıklıkla kullanılan skorlama sistemlerinden bazılarıdır. Literatürde bu skorlama sistemlerinin etkinliklerini değerlendiren ve birbirlerine üstünlüklerini kıyaslayan birçok çalışma mevcuttur. Mortalite ve morbiditeyi öngörmede, CCI kolay ve hızlı uygulanabilir olması ve mortaliteyi öngörmedeki başarısıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (84). Karmaşık olan APACHE sisteminden düzenlenerek, klinik olarak daha basit ve kullanışlı hale getirilen APACHE II skorlama sistemi 1985 yılından beri mortalite gelişimi tahmininde yaygın olarak kullanılmaktadır (83).

Elmaslar-Mert'in yaptığı çalışmada tek değişkenli analizlerde yüksek APACHE II skorunun asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür (94). Chopra ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; CCI≥3 olması *Acinetobacter* spp. ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. (101). Çalışmamızda tek değişkenli analizler sonucunda hastaların APACHE II skoru ve CCI ortalamasının yüksek olmasının *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğu tespit edildi. *Acinetobacter* spp. enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri çok değişkenli logistik regresyon analizi ile incelendiğinde ise, bu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olmadığı bulundu.

Alta yatan bazı hastalıkların asinetobakter enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Serebrovasküler hastalık, akut ya da kronik böbrek yetmezliği, pulmoner hastalık, kardiyovasküler sistem hastalığı, diyabetes mellitus ve akciğer hastalığının risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (99,102,103,104). Elmaslar-Mert ve ark.'nın yaptığı çalışmada alta yatan hastalıklardan, hematolojik malignite, immunsupresyon, KOAH dışı akciğer hastalığı ve obezite asinetobakter enfeksiyonu için risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Kızırlaslanoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörlerinden KOAH çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak bulunmuştur (95). Aydemir ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise hiçbir alta yatan hastalığın asinetobakter enfeksiyonu oluşumuna yönelik risk faktörü olmadığı saptanmıştır

(91). Bizim çalışmamızda da asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için altta yatan hastalıkların bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalara benzer olarak incelenen altta yatan hastalıkların (kronik böbrek hastalığı, dm, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar, demans-alzheimer) hiçbirisi asinetobakter enfeksiyonları için bir risk faktörü oluşturmadığı saptandı (91,105,106,107).

Aydemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada operasyon geçirmiş olmak asinetobakter enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Cisneros ve ark, çalışmalarında benzer sonuca ulaşmıştır (108). Ancak Henig ve ark., Kızıllıslanoğlu ve ark., Aydemir ve ark. ve Ünlüer ve ark. tam tersi sonuçlar elde etmişlerdir (91,95,104,105). Bizim çalışmamızda da asinetobakter enfeksiyonu gelişimini etkileyen risk faktörleri içerisinde akut batın sonrası cerrahi operasyon geçirmek de dahil olmak üzere YBÜ yatış tanılarında hiçbirisinin risk faktörü olmadığı bulundu.

Acinetobacter spp. enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinden invaziv işlemler, medikal tedaviler, laboratuvar değerleri ve klinik özelliklerin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde; Kim SY. ve ark.'nın araştırmasında, *Acinetobacter* spp. bakteriyemisi gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinden SVK kullanımı çok değişkenli regresyon analizleri sonucunda risk faktörü olarak saptanmıştır (109). Baran ve ark.'nın yaptığı çalışmanın tek değişkenli analizinde; hastane ve yoğun bakımda uzun süreli yatış, acil operasyon, TPN, SVK varlığı, mekanik ventilasyon, üriner kateter varlığı, nazogastrik tüp varlığı ve enfeksiyon gelişimi öncesinde antibiyotik kullanımı anlamlı bulunurken, çok değişkenli regresyon analizinde uzun süreli hastanede kalış ve antibiyotik kullanımı anlamlı olarak bulunmuştur (96). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Alp ve ark. hastanede ve YBÜ'de kalma süresinin uzamasının *A. baumannii* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (110). Aygencel G ve ark. (111) tarafından yapılan çalışmada ise tek değişkenli analiz sonucunda yoğun bakımda uzun süreli yatış, kan transfüzyonu, SVK ve mekanik ventilasyon varlığı anlamlı bulunmuştur. Elmaslar-Mert ve ark.'nın yaptığı çalışmada vaka ve kontrol grupları arasında konakla ilgili ve girişimsel risk faktörlerinin çok değişkenli regresyon analizinde yoğun bakımda yatış süresinin uzaması *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (94). Meric ve ark. ise üriner kateterizasyon, SVK ve trakeotomi açılması ile yoğun bakım ilişkili enfeksiyon arasında tek değişkenli analizlerde bağlantı bulmalarına rağmen çok değişkenli analiz sonuçlarına göre bu faktörlerin enfeksiyon için bir risk faktörü

olmadığını belirtmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için klinik özellikler, laboratuvar bulguları, uygulanan medikal tedaviler ve invaziv işlemler ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde, tek değişkenli analizlerde YBÜ yatış süresinin, TPN süresinin ve mekanik ventilatör süresinin uzamasının, enfeksiyon odağı olarak solunum sistemi enfeksiyonu gelişmiş olmasının anlamlı olduğu bulundu. Çok değişkenli logistik regresyon analizlerinde ise bu faktörlerden sadece TPN süresinin uzaması ve enfeksiyon odağının solunum sistemi olması asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak saptandı.

Acinetobacter türlerinde gerek kolonizasyon/enfeksiyon oluşumunda gerekse muhtemel olarak antibiyotik direncinin gelişmesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Kim SY. ve ark.'nın yaptığı çalışmada (109) özellikle karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklerin sık kullanılmasının *Acinetobacter* spp. kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı normal florayı ortadan kaldırmakta ve *Acinetobacter* spp. gibi dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olmaktadır. Kızırlarslanoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada asinetobakter enfeksiyonu gelişimi için aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda ise, enfeksiyon gelişimi öncesinde aminoglikozid grubundan antibiyotik kullanımı tek değişkenli analizlerde risk faktörü olmasına rağmen çok değişkenli logistik regresyon analizinde istatistiki olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı bulundu (p:0.05).

Acinetobacter spp. pnömoni, menenjit, bakteriyemi gibi ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır. Birçok antibiyotiğe dirençli oluşu ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin kısıtlılığı nedeniyle yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir. Fakat ölümü etkileyen diğer faktörlerin varlığı sebebiyle gerçek ölüm nedeni ve atfedilen mortalite oranlarının belirlenmesi zordur. Bazı çalışmalarda da *A. baumannii*'ye atfedilen mortalite oranı bakteriyemilerde %61,6'ya kadar artmakla birlikte genel olarak %10-45.8 arasında değişmektedir (95,96). Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu ile ilişkili mortalite %45.9 olup literatürdeki yüksek mortalite oranlarının olduğu çalışmalarla benzerdir.

Hastaların temel özellikleri, altta yatan hastalıkları, YBÜ yatış tanıları ve enfeksiyon odaklarının mortalite üzerine etkisinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Kim SY ve ark.'nın çalışmasında *A.baumannii* enfeksiyonlarında hastalarda böbrek yetmezliği gelişmiş olmasının mortalite riskini arttırdığı bulunmuştur (109). C.- P. Liu ve ark.

karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında mortalite ile ilişkili risk faktörlerini APACHE II skorunun yüksek olması, solunum yolu enfeksiyonlarına sekonder gelişen bakteriyemi ve enfeksiyon gelişimi öncesinde seftriakson kullanımı olarak belirlemişlerdir (120). Inchai ve ark. ventilatör ilişkili pnömosi olan hastalarda 30 günlük mortalite risk faktörlerini retrospektik olarak incelemiş ve etken mikroorganizmaların %54'nün *Acinetobacter* spp. olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada mortalite ile ilişkili faktörler irdelendiğinde, yüksek SOFA ve SAPS II skoru olan, ciddi sepsis ve septik şok gelişen, *Acinetobacter* spp.'nin etken olduğu enfeksiyonu olan, immunsupresif hastalıkları olan ve eşlik eden malignitesi olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (121). Ülkemizde daha önceden yapılan çalışmalara bakıldığında, Aydemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada altta yatan hastalıklardan sadece eşlik eden malignensinin mortalite riskini arttırdığı bulunmuştur (91). Karabay ve ark.'nın çalışmasında APACHE II skorunun yüksek olması ve etken mikroorganizmanın solunum yolundan izole edilmesinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (112). Elmaslar-Mert ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda çok değişkenli lojistik regresyon analizi incelemeleriyle altta yatan immunsupresyon ve yüksek APACHE II skoru *Acinetobacter* spp enfeksiyonu olan hastalarda mortalite için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Tulay ve ark.'nın yaptığı 30 günlük mortalite çalışmasında septik şok, ciddi sepsis, APACHE II skorunun ≥ 20 olması ve multipl travmayı mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır (118). Kızıarslanoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada mortalite risk faktörleri incelendiğinde APACHE II skoru ve malignitenin çok değişkenli regresyon analizlerinde bağımsız risk faktörleri oldukları görülmüştür (95). Ulu-Kılıç ve ark. ise yaptıkları çalışmalar sonucunda *A. baumannii* bakteriyemili hastalarda cinsiyet, altta yatan hastalıkların ve yoğun bakıma yatış nedenlerinin mortalite üzerine etkisi olmadığını bulmuşlardır. Fakat 50 yaşın üzerinde olan ve APACHE II skoru 16'nın üzerinde olan hastalarda mortalitenin istatistiki olarak fazla olduğunu tespit etmişlerdir (85).

Çalışmamızdaki *Acinetobacter* spp. ile enfeksiyon gelişen hastalarda mortalite üzerine etkili risk faktörlerinden hastaların temel özellikleri, altta yatan hastalıkları, YBÜ yatış tanıları ve *Acinetobacter* spp. ile gelişen enfeksiyon odakları incelendi. Bu inceleme sonucunda yapılan tek değişkenli analizlerde kadın cinsiyetin, APACHE II skorunun ve CCI' nın yüksek olması, eşlik eden malignite ve nötropeni olması ve akut batın nedeniyle operasyon geçirerek YBÜ yatışı mortalite ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli logistik regresyon analizinde ise bu faktörlerden kadın cinsiyetin ve eşlik eden malignitenin mortalite için bağımsız risk faktörleri

olduğu bulundu. Cox regresyon analizinde ise, eşlik eden nötropeni mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Daha önce yapılan birçok çalışmada da bu bulguların mortalite üzerine etkili olduğu görülmektedir (91,95).

Asinetobakter enfeksiyonu olan hastalara uygulanan invaziv girişimler ve medikal tedaviler, enfeksiyon gelişiminden önce kullanılan antimikrobiyal tedaviler, laboratuvar bulguları ve *Acinetobacter* spp tedavisinde kullanılan tedavi modellerinin mortalite ile ilişkisi daha önce de birçok çalışmada araştırılmıştır. Aygencel ve ark. tarafından ülkemizde yapılan çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortaliteye etki eden invaziv girişimlerden mekanik ventilasyon uygulaması çok değişkenli analize göre mortalite ilişkili risk faktörü olarak bulunmuştur (111). Karabay O ve ark tarafından yapılan çalışmada ise entübasyon ve mekanik ventilasyon varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (112). Elmaslar-Mert ve ark. çalışması sonucunda hastalara diyaliz tedavisi uygulanması gerekliliği mortalite üzerine etkili bulunmuş ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır (94). Aydemir ve ark. ise yaptıkları çalışmada invaziv girişimlerden hiçbirisinin mortalite üzerine anlamlı etkisini bulmamıştır (91). Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında mortalite üzerine etkili faktörlerden invaziv girişimler içerisinde hastalara drenaj kateteri ve hemodiyaliz uygulanmış olması tek değişkenli analizlerde anlamlı bulundu. Fakat yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda Elmaslar-Mert ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde invaziv girişimlerden sadece hemodiyaliz uygulamasının mortalite ile ilişkili olduğu saptandı (94).

Literatürde laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkisinin araştırıldığı çalışmalar biraz daha kısıtlıdır. 2013 yılında Ürün ve ark. ortanca kreatinin değerinin asinetobakter enfeksiyonlarında mortalite üzerine etkili olduğunu saptamışlardır (90). Yunanistan'da Routsis ve ark. YBÜ'de gelişen *A.baumannii* bakteriyemili hastalarda yaptıkları çalışmada mortalitenin kan lökosit sayısının yüksekliği ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir (113). Chang ve ark. ise *A.baumannii*'ye bağlı gelişen VİP olgularında kan üre azotu, kreatinin ve CRP seviyelerinin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur (114). Aydemir ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda laboratuvar bulgularından herhangi birinin mortalite ile anlamlı ilişkisini bulmamışlardır (91). Elmaslar-Mert ve ark.'nın çalışmasında ise çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite için laboratuvar bulgularından risk faktörü olarak hastada hipalbuminemi olmasını belirlemişlerdir (94). Bizim çalışmamızda da Elmaslar-Mert ve

ark.'nın çalışmasına (94) benzer şekilde hipoalbuminemi, çok değişkenli logistik regresyon ve Cox regresyon analizlerinde mortalite ile ilişkili risk faktörü olarak bulundu.

Hastalara asinetobakter enfeksiyonu tedavisi için birçok antibiyotik kombinasyonunun mortaliteye etkisini de araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda bulunan ortak sonuç asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinin oldukça zor olduğu yönündedir. Retrospektif asinetobakter pnömonileri üzerinden yapılan bir çalışmada tedavide tekli ve kombine tedavilerin klinik sonuçlar açısından farklılık göstermediği saptanmıştır (115). Lim ve ark. ise *A.baumannii* bakteriyemilerinin tedavisinde kolistin ve diğer antibiyotikler arasında 30 gün mortalite üzerine etkilerinin farklı olmadığını saptamışlardır (116). Ancak Kuo ve ark. ise *A.baumannii* enfeksiyonlarında karbapenemlerin, ampisilin sulbaktamla kombine kullanımı karbapenemin diğer antibiyotiklerle kombinasyonu ve tek başına kullanılmasından daha etkili sonuçlar verdiği göstermiştir (107). ABD'de Esterly ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii*'ye bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde en iyi klinik sonucun beta-laktam grubu antibiyotiklerle, en kötü sonucun da polimiksinlerle alındığı bildirilmiştir (117). Bizim yaptığımız çalışmada ise etkene yönelik verilen herhangi bir antibiyotik kombinasyonunun mortaliteyi azaltma açısından üstünlüğü saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de 20 Nisan 2015 ile 20 Nisan 2017 tarihleri arasında iki yıllık süre boyunca yatarak tedavi gören hastalarda *Acinetobacter* spp. ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin ve 28 günlük mortalite üzerine etkili risk faktörlerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; değerlendirilen faktörlerin tek değişkenli analizinde YBÜ yatış süresi, mekanik ventilatör süresi ve TPN uygulama süresi, enfeksiyon odağının solunum sistemi olması ve enfeksiyon gelişiminden önceki dönemde aminoglikozid grubu bir antibiyotik tedavisi almış olmak *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu için muhtemel risk faktörü olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise TPN uygulama süresi, enfeksiyon odağının solunum sistemi olması ve enfeksiyon gelişiminden önce aminoglikozid grubu bir antibiyotik tedavisi almış olmak YBÜ'de yatan hastalarda *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Çalışmamızdaki vaka ve kontrol grubunda mortalite oranları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Vaka grubunda mortalite gelişen ve mortalite

gelişmeyen hastalar tek değişkenli analiz ile karşılaştırıldığında; kadın cinsiyet, APACHE II skorunun ve Charlson komorbidite indeksinin yüksek olması, eşlik eden malignite ve nötropeni, enfeksiyon gelişiminden önce KT/RT tedavisi, YBÜ yatış nedeninin akut batın olması, drenaj kateterinin olması, hemodiyaliz tedavisi ve enfeksiyon gelişiminden önce antifungal bir ajan ile tedavi öyküsü mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise bu faktörlerden kadın cinsiyet, nötropeni, hipoalbuminemi, hemodiyaliz tedavisinin mortalite için risk faktörleri olduğu saptandı.



7. ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri Ve Mortalite Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Acinetobacter spp. yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir mikroorganizmadır ve yol açtığı enfeksiyonlarda mortalite oranları yüksektir. Bu çalışmada, YBÜ'de yatan erişkin hastalarda *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu gelişimi için ve mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışma, 20 Nisan 2015 ile 20 Nisan 2017 tarihleri arasında iki yıllık sürede Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de gözlemsel bir vaka-kontrol çalışması olarak yürütüldü. Vaka grubu olarak alınan 74 *Acinetobacter* spp. ile enfekte hastaya karşılık alınan 74 *Acinetobacter* spp. dışında gram negatif bir mikroorganizma ile enfekte hastalar ise kontrol grubunu oluşturdu. Ayrıca, 30 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini değerlendirmek için *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu olan hastalar arasında ölüm ile sonuçlanan vakalar ile iyileşme sağlanan vakalar karşılaştırıldı.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi "The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" standart hastane enfeksiyonu tanı kriterleri kullanılarak tanımlandı.

Tüm istatistiksel analiz SPSS versiyon 21.00 (SPSS, Statistical Package for Social Science) istatistik paket programı ile yürütüldü. Değişkenleri karşılaştırmada Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi veya independent samples t-test kullanıldı ve %95 GA ile OR hesaplandı. P değerleri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenlerin çok değişkenli analizinde lojistik regresyon uygulandı. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sağ kalımı etkileyen faktörler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile belirlendi.

Her iki grupta da enfeksiyon odağının en sık solunum sistemi olduğu saptandı. *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde; yapılan tek değişkenli analizlerde YBÜ yatış süresi, mekanik ventilatör süresi ve TPN süresi, enfeksiyon odağının solunum sistemi olması ve enfeksiyon gelişiminden önceki dönemde aminoglikozid grubundan bir antibiyotik tedavisi almış olmak *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise TPN süresi ($p=0.034$), enfeksiyon odağının solunum sistemi olması ($p= <0.001$) ve

enfeksiyon gelişiminden önce aminoglikozid grubu bir antibiyotik tedavisi almış olmak ($p=0.045$) YBÜ'de yatan hastalarda *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak saptandı.

Vaka ve kontrol gruplarının mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Vaka grubunda mortaliteyle ilişkili olabilecek risk faktörlerini incelediğimizde; tek değişkenli analizde; kadın cinsiyet, APACHE II skorunun ve Charlson komorbidite indeksinin yüksek olması, eşlik eden malignite ve nötropeni, enfeksiyon gelişiminden önce KT/RT tedavisi, YBÜ yatış nedeninin akut batın olması, drenaj kateterinin olması, hemodiyaliz tedavisi ve enfeksiyon gelişiminden önce antifungal bir ajan ile tedavi öyküsü olması mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise bu faktörlerden kadın cinsiyet, nötropeni, hipoalbuminemi, hemodiyaliz tedavisinin mortalite için risk faktörleri olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda asinetobakter enfeksiyonları sıklıkla gelişmektedir. Bu hasta grubunda solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ve uzun süreli TPN tedavisi alan hastaların asinetobakter enfeksiyonları için risk grubu olduğu akılda tutulmalıdır. Asinetobakter ile enfeksiyon gelişen hastalarda mortalite oranı yüksek seyretmektedir. Kadın cinsiyet, nötropeni, hipoalbuminemi ve hemodiyaliz tedavisi mortalite için risk faktörleri olup bu hasta gruplarında mortalitenin daha yüksek olacağı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Asinetobakter, mortalite, risk, Gram negatif enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitesi

Summary

Investigation Of The Risk Factors of Acinetobacter spp Infectious Diseases Developed In The Intensive Care Unit And The Effects On Mortality

Acinetobacter spp. is an important microorganism causing nosocomial infections in the intensive care unit patients today. In this study, we planned to detect the risk factors of *Acinetobacter* spp. infections of the intensive care unit patients in Kocaeli University Medicine Faculty between April 2015 and April 2017.

We incorporated the patients above 18 years old in the intensive care units to this study and hospitalized over 48 hours. Our case group was the patients with acinetobacter infections; the control group was consisted of the patients with other Gram negative microorganisms.

Infections caused by hospital conditions are defined by "The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" diagnosis standards for the hospital conditions related infections.

All statistical analysis was performed by using SPSS version 21.00 (SPSS, Statistical Package for Social Science). Pearson square and Fisher's exact test, Mann-Whitney U test or independent samples t-test were used while comparing variables and OR is calculated with GA 95%. P values lower than 0.05 are taken into account and considered significant statistically. Logistic regression was performed in multivariate analysis for variables that were considered as significant in univariate analysis. Factors affecting survival in asinetobacter infections were determined by multivariate Cox regression analysis.

The most frequent infection caused by *Acinetobacter* spp. is ventilation associated pneumonia as 102 (68.9%).

When we statistically analysed the risk factors related with the *Acinetobacter* spp. infection development; we detected that the hospitalization time in ICU, the time of t_{pn}, the respiratory system of the infection focus and the use of aminoglycoside antibiotics in the case group were significantly higher than the ones in control group according to univariant analysis. In multivariate logistic regression analysis, we identified the time of t_{pn}, the

respiratory system of the infection focus and the use of aminoglycoside antibiotics as the infection related risk factors.

We did not observe a significant difference in mortality rates between the case and control groups. For the case group in the study, in univariate analysis; the risk factors that are related to mortality were female gender, hemodialysis treatment, high APACHE II score and Charlson's comorbidity index, malignancy, neutropenia, hypoalbuminemia, having a drainage catheter, having acute abdomen diagnosis and having antifungal treatment before infection development. In multivariate logistic regression analysis, female gender, hypoalbuminemia and hemodialysis treatment were evaluated as mortality risk factors in *Acinetobacter* spp. infection.

In patients in intensive care units, *Acinetobacter* infections develop frequently. It should be kept in mind that patients with respiratory tract infection symptoms and long-term tpn therapy are under the risk of *Acinetobacter* infections. The mortality rate is high in patients who develop infection with *Acinetobacter* before. Female gender, neutropenia, hypoalbuminemia and hemodialysis treatment are risk factors of mortality and it should be noted that the mortality rates is higher in these patient groups.

Keywords: *Acinetobacter*, mortality, risk factors, Gram negative infections, intensive care units

8. Kaynaklar

- 1- Joly-Guillou, M.L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 868–73.
- 2- Fournier PE. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42: 692-9.
 - 3- Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, Vaneechoutte M, Brisse S, Dijkshoorn L. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol*, 2011; 162(4):393-404.
- 4- Katsaragakis S, Markogiannakis H, Samara E, Pachylaki N, Theodoraki EM, Xanthaki A, 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.
- 5- Agodi, A., Zarrilli, R., Barchitta, M., Anzaldi, A., Di Popolo, A., Mattaliano, A. et al, Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12:241–247.
- 6- Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı Ve Antibiyotik Direnç Raporu Edt Şencan İ, HEKİMOĞLU C.H., Ağustos, 2017.
- 7- Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* pneumonia: a review. *Med Gen Med* 2007; 9:4.
- 8- Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med* 2012; 40:1045-51.
- 9- Valencia R, Arroyo L, Conde M, Aldana JM, Torres MJ, Fernández-Cuenca F, et al. Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:257-63.
- 10- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254-63.

- 11- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (Ed.). APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1996.p.1-20.
- 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(10):606-8.
- 13- CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
- 14- Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi, Türkiye hastane enfeksiyonları surveyans rehberi,2010.
- 15- Tablo 10. *Acinetobacter* spp. türlerinin sınıflaması ve isimlendirilmesi (<https://apps.szu.cz/anemec/Classification.pdf>), 20.10.2018 tarihinde indirildi.
- 16- Esen N. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif non fermentatif basiller. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017; Cilt 2,1916-23.
- 17- Dijkshoorn L, Nemec A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, *Nature Reviews Microbiology*, december 2007, volume 5, 939-51.
- 18- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:538-582.
- 19- S.B. Almasaudi, *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens:Epidemiology and resistance features, *Saudi J of Biological Sciences* 2018; 25, 586–596.
- 20- Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed., Washington, DC: ASM Press, 2003; 749-79.
- 21- 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 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 2:2632-2636.*

- 22- Lee JC, Koerten H, van den Broek P. Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. *Res Microbiol.* 2006;157(4): 360-6.
- 23- Ulu-Kilic A. Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların epidemiyolojisi. Enfeksiyon Kontrol Programı. Kayseri, 2012 ;22-3.
- 24- Lee JC, Oh JY, Kim KS. Apoptotic cell death induced by *Acinetobacter baumannii* in epithelial cells through caspase-3 activation. *APMIS.* 2001; 109(10), 679-84.
- 25- Russo TA, Luke NR, Beanan JM. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun.* 2010; 78(9),3993-4000.
- 26- Michael J. McConnell, Luis Actis & Jero ´nimo Pacho ´n. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev.* 2013; 37-8.
- 27- Lee JS, Lee JC, Lee CM. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* induces differentiation of CD4+ T cells toward a Th1 polarizing phenotype through the activation of dendritic cells. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74(1): 86-97.
- 28- Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(3): 219-26.
- 29- Asık G. Approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45(2): 371-80.
- 30- Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology.* 2004; 150(8): 2587-97.
- 31- Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet* 2001; 35: 439-68.
- 32- Bhargava N, Sharma P, Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol.* 2010; 36(4): 349-60.
- 33- Harding C., Hennon W, Feldman M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence, *Nat. Revs.* 2018; VOLUME 16, 91,101.

- 34- Henrichsen J, Blom J. Correlation between twitching motility and possession of polar fimbriae in *Acinetobacter calcoaceticus*. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1975; B 83: 103–15.
- 35- Centers for Disease Control and prevention Guideline for Prevention of Nosocomial Pneumonia .*MMWR Recomm Rep* 1997; 46(RR-1):1-79.
- 36- Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care 4: Nosocomial pneumonia. *Thorax*, 2002; 57(4):366-71.
- 37- American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with hospital–acquired, ventilator associated, and healthcare–associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 388-416.
- 38- Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınç O, Ellidokuz H, İtil O, ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Derg*, 2007; 55(2):153-9.
- 39- Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan AÖ. Device-associated hospitalacquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007; 65: 251-7.
- 40- Leung WS, Chu CM, Tsang TS, Lo FH, Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 129 (1), 102-109, 2006
- 41- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000; 21(8):510-5.
- 42- Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004; 25(8):646-9.
- 43- Öztürk F, Gündeş S, Işık C. Nozokomiyal Bakteriyemili Hastalarda Risk Faktörleri, Etioloji ve İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*, 2008; (42):17-27.
- 44- Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis*, 2000; Suppl 4: S139-43.
- 45- Carr EL, Kampfer P, Patel BK, Gurtler V, Seviour RJ. Seven novel species of *Acinetobacter* isolated from activated sludge. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2003; 53(Pt 4):953-963.

- 46- Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitlik S, Ostfeld I. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect*, 64(3):282-7, 2006.
- 47- Visca P, Petrucca A, De Mori P, Festa A, Boumis E, Antinori A. Community acquired *Acinetobacter radioresistens* bacteremia in an HIV positive patient. *Emerg Infect Dis*, 2001; 7(6):1032-5.
- 48- Jang TN, Lee SH, Huang CH. 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.
- 49- Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:146-54.
- 50- Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect*. 2006; 62: 94-7.
- 51- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*, 1996; 9(2):148-65.
- 52- Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK, ve ark. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007; 28(6):720-2.
- 53- Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010; 2881-2885.
- 54- Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA, Jr. *Acinetobacter* peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Southern Med J*. 1991; 84(5): 607-10.
- 55- Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol*, 1986; 36(2): 228-240.

- 56- Schabereiter-Gurtner C, Maca S, Rolleke S, Nigl K, Lukas J, Hirschl A, ve ark. 16S rDNA-based identification of bacteria from conjunctival swabs by PCR and DGGE fingerprinting. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42(6):1164-71.
- 57- Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*, 2011; 15: 96-101.
- 58- Fishbain J, Peleg AY. Treatment of Acinetobacter infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):79-84.
- 59- Smolyakov R, Borer A, Riesenberk K. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment, *J Hosp Infect*. 2003; 54(1):32–8.
- 60- Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(12): 751-62.
- 61- Özdem B, Gürçelik FÇ, Çelikkilek N. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45: 526-34.
- 62- Falagas ME. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1333-41.
- 63- Kempf M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J of Antimicrob. Agents*. 2012; 39(2):105-14.
- 64- Mutlu Yilmaz E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney AK, Guvenc T. Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J of Antimicrob. Agents*. 2012 Oct;40(4):332-6.
- 65- Peleg AY, Potoski BA, Rea R. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59(1):128–31.
- 66- Garrison MW, Mutters R, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparator agents against a global collection of gram-negative and gram-positive organisms: tigecycline evaluation and surveillance trial 2004 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(3):288–99.

- 67- Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012;13(16):2319-36.
- 68- Ermertcan S, Hosgor M, Tunger O. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(11):818-21.
- 69- Chait R, Craney A, and Kishony R. Antibiotic interactions that select against resistance. *Nature*. 2007; 446:668–71.
- 70- Lisa L. Maragakis and Trish M., *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options, *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46:1254–63.
- 71- Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 63: 409-14.
- 72- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis*. 2008; 4, 1121-2.
- 73- Dauner DG, May JR, Steele JC. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1021–4.
- 74- Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, Santana JL, Otero DM, Leon C, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agent Chemother* 2010; 54(3): 1354-7.
- 75- Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L, et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(6): 1260-2.
- 76- Shi WF, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*. *Chin Med J* 2005; 118(2): 141-5.
- 77- Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob Chemother* 2003; 52(3): 477-80.
- 78- Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (3) : 470-80.

- 79- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1333-41.
- 80- Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006; 64(1): 7-15.
- 81- Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options and alternative modalities. *Infect Drug Resist* 2018; Aug 21; 11: 1249-60.
- 82- Peterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 43- 8.
- 83- Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2(8656): 201-5.
- 84- Charlson ME, Charlson RE, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson Comorbidity Index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:1234-40.
- 85- Ulu-Kilic A, Ergonul O, Kocagul-Celikbaş A, Dokuzoğuz B. *Acinetobacter baumannii* Bakteriyemisinde Mortalite için Risk Faktorleri. *Klimik Dergisi* 2011; 24(3): 162-6.
- 86- Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009; 73(4):355-63.
- 87- Wadi M, Heckenbach K, Noll I. Increasing occurrence of multi-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from four German university hospitals, 2002-2006. *Infection*. 2010;38(1):47-51.
- 88- Tekeli A, Dolapçı Ş, Keskin H. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının moleküler değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri*, Ankara 2012.
- 89- Dinc U, Bayramoğlu G, Buruk K. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii*- *Acinetobacter calcoaceticus* complex isolated from clinical specimens at an intensive care unit. *Saudi Med. J* 2010; 31(4): 453-5.
- 90- Ürün H. Yoğun bakım ünitelerinde *acinetobacter baumannii* enfeksiyonları: epidemiyolojik, klinik ve mortaliteyi etkileyen özelliklerinin retrospektif

değerlendirilmesi, Erciyes Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi; Kayseri 2013.

- 91- Aydemir B. Yoğun bakım ünitesinde gelişen *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında risk faktörleri ve mortalitenin değerlendirilmesi, Düzce Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce 2016.
- 92- Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4 year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:453- 7.
- 93- Su CH, Wang JT, Hsiung CH, Chien LJ, Chi CL, Yu HT et al. Increase of carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care Hospitals in Taiwan: Association with Hospital Antimicrobial usage. 2012; *PLoS ONE* [7(5): e37788].
- 94- Elmaslar-Mert H. Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları ve risk faktörlerinin belirlenmesi, Trakya Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne-2013.
- 95- Kızıllarlıoğlu MC, Ergonul O, Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter baumannii* Kolonizasyonu ve İnfeksiyonu: Risk Faktörleri, Bulaşma Yolları ve Bulaşma Dinamikleri, *Klinik Dergisi* 2018, 31(1):20-9.
- 96- Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akıncı E, Balaban N et al. Risk factors for nosocomial imipenem-rezistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 2008; 12:16-21.
- 97- Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL. 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.
- 98- Moghnieh R. Extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonisation score. *J of Hosp Infect*. 2016; 92(1):47-53.
- 99- Tünay H., Hastane kaynaklı pan drug resistant *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırılması. Afyon Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Afyonkarahisar 2012.

- 100- Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med.* 2011; 15:96-101.
- 101- Chopra T., Marchaim D., Paul C., Johnson Reda A. Risk Factors and Outcomes for Patients with Bloodstream Infection Due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2014; Volume 58 Number 8, p. 4630–4635.
- 102- Cheng VCC. Use of fluoroquinolones is the single most important risk factor for the high bacterial load in patients with nasal and gastrointestinal colonization by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34:2359–66.
- 103- Elmas DŞ. Yoğun bakımda yatan hastalarda nozokomiyal çoklu ilaç dirençli acinetobacter enfeksiyonlarındaki risk faktörlerinin belirlenmesi ve izolatların genotiplendirilmesi. İnönü Üniveristesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya 2013.
- 104- Ünlüer KE. GATF eğitim hastanesi yoğun bakım Ünitelerinde *Acinetobacter baumannii* gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi. GATA Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2011.
- 105- Henig O. Risk factors for and impact of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: matched case–control study. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34:2063–8.
- 106- Aydemir H, Celebi G, Piskin N. Mortality attributable to carbapenemresistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. *J Infect Dis.* 2012; 65:66-71.
- 107- Kuo LC, Lai CC, Liao CH. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(2):196–8.
- 108- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:874–9.

- 109- Kim SY, Jung JY, Kang YA. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci.* 2012; 27:939-47.
- 110- Alp E, Yerer M, Kocagoz S, Metan G, Esel D, Gürol Y. Bir dahiliye yoğun bakım ünitesinde entübe hastalarda pek çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* için risk faktörleri ve yayılımı. *Turk J Med Sci* 2009;39(5):761-9.
- 111- Aygencel G, Dizbay M, Türkoğlu M. Mortality Risk Factors of *Acinetobacter baumannii* Infections in a Medical Intensive Care Unit: A 2-Year Survey. *Flora derg* 2011;16(1):23-31.
- 112- Karabay O, Yahyaoğlu M, Öğütlü A, Sandıkçı Ö, Tuna N, Ceylan S. Yoğun bakımda gelişen *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunda mortaliteyi etkileyen faktörler. *Mikrobiyol Bul* 2010;46(2):335-7.
- 113- Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E. 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.
- 114- Chang HC, Chen YC, Lin MC. Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110:564-71.
- 115- 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(6):343-8.
- 116- Lim SK, Lee SO, Choi SH. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 325-31.
- 117- Esterly SJ, Griffith M, Qi C. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4844-9.
- 118- Tülay Ö. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases, *Asian Pacific Society of Respiriology.* 2015;21(2):363-9.
- 119- Meric M, Willke A, Caglayan C. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J of Infect Dis.* 2005; 58(5):297-302.

- 120- Liu C-P., Shin S-C., Wang N-Y et al, Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J of Microbiol, Immun and Infect.*, 2016; Volume 49, 934-940.
- 121- Inchai J., Pothirat C, Ventilator-Associated Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Indicators of 30-day mortality. *Jpn Infect Dis.* 2015; 68,181-186.

